



**Forza Operativa Nazionale
sul Carcinoma Mammario**

Coordinatore Umberto Veronesi

I Tumori della Mammella

**Linee guida sulla diagnosi
il trattamento e la riabilitazione**

Novembre 2003

TUMORI DELLA MAMMELLA: LINEE GUIDA SULLA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO E LA RIABILITAZIONE

COORDINATORI DEI GRUPPI DI LAVORO *(diagnosi – trattamento – informazione – studi clinici)*

DINO AMADORI – FORLÌ

GIAMPIERO AUSILI CEFARO – CHIETI

SIMONETTA BIANCHI – FIRENZE

L. CATALIOTTI – FIRENZE

STEFANO CIATTO – FIRENZE

MARIO DE LENA – BARI

COSIMO DI MAGGIO – PADOVA

ANDREA GRISOTTI – MILANO

ENZO LATTANZIO – BARI

GEMMA MARTINO – MILANO

MAURIZIO NAVA – MILANO

ANGELO PARADISO – BARI

MARCO ROSSELLI DEL TURCO – FIRENZE

ROSELLA SILVESTRINI – MILANO

Segreteria Scientifica e Organizzazione

CLAUDIO ANDREOLI – MILANO

ALBERTO LUINI – MILANO

foncam@senologia.it

www.senologia.it

INDICE

Prefazione	pag. 4
Epidemiologia	pag. 5
Farmacoprevenzione del carcinoma mammario	pag. 10
Consulenza genetica e familiarità per carcinoma mammario e ovarico	pag. 16
Biopsia del linfonodo sentinella	pag. 18
Diagnosi	pag. 23
Terapia chirurgica	pag. 39
Reperimento ed exeresi delle lesioni non palpabili	pag. 57
Chirurgia ricostruttiva	pag. 61
Radioterapia	pag. 72
Terapia medica	pag. 87
Protocolli terapeutici integrati nella patologia maligna	pag. 99
Situazioni cliniche particolari	pag. 102
Follow-up	pag. 111
Anatomia patologica	pag. 114
La classificazione TNM del tumore mammario	pag. 133
Appendice	pag. 137

PREFAZIONE

La Forza Operativa Nazionale sul carcinoma della mammella presenta la nuova edizione delle linee guida sulla diagnosi, trattamento e riabilitazione con l'intento di aggiornare il documento che da qualche anno costituisce il punto di riferimento nella pratica senologica nazionale.

E' particolarmente significativo che queste linee guida escano nella loro nuova edizione nel medesimo anno della conferma definitiva dell'efficacia della biopsia del linfonodo sentinella: gli anni recenti hanno segnato una svolta ulteriore nel trattamento del carcinoma mammario grazie a numerose acquisizioni che permettono la preservazione di una buona qualità di vita a fronte di un'aumentata guaribilità oncologica.

Il dibattito e confronto che caratterizzano l'attività della Forza Operativa hanno consentito di ridurre in questo manuale tutte le conquiste più importanti in tema di carcinoma della mammella, con grande attenzione alla riproducibilità delle tecniche in tutti i centri Italiani, dai più grandi ai più periferici.

Come nella precedente edizione, l'impegno degli Autori e del Comitato di revisione ha permesso il perfezionamento del manuale con una critica profonda ad alcune indicazioni terapeutiche precedentemente in uso e con la validazione di nuovi approcci rivelatisi validi.

L'edizione 2003 delle linee Guida dimostra la volontà costante di affrontare i tuttora numerosi problemi irrisolti con un approccio critico e con una multidisciplinarietà preziosa per la ricerca clinica in qualsiasi campo. Il dibattito e il confronto sulle singole esperienze costituiscono la strada che conduce a una strategia terapeutica efficace e veramente riproducibile. L'augurio è che il manuale continui la sua opera di unificazione e aggiornamento delle conoscenze pur nelle preziose differenze di esperienza esistenti sul territorio.

U. Veronesi

Epidemiologia

Si stima che in Italia ogni anno sopravvengano oltre 30 000 nuovi casi di carcinoma della mammella (CM): circa 7-8000 in età inferiore a 50 anni, 13-14 000 tra i 50 e 70 anni ed altri 8-10 000 nelle età più avanzate. Il numero di donne attualmente viventi in Italia che hanno avuto in passato una diagnosi di CM è stimabile a oltre 300 000. Le stime di incidenza, basate sulle statistiche di mortalità e di sopravvivenza e sui dati dei registri tumori, mostrano valori più alti al Nord, intermedi al Centro ed inferiori al Sud: i tassi di incidenza standardizzati per età sono del 30-35% più alti nel Nord che nel Sud. Le differenze geografiche si stanno però riducendo e sono praticamente confinate alle età superiori a 50 anni: nelle donne più giovani l'incidenza è ormai simile in tutta Italia. In alcune aree del Nord del paese il tasso di incidenza annuo di CM ha raggiunto l'un per mille (tasso standardizzato sulla popolazione europea) e il tasso di incidenza cumulativo fra 0 e 79 anni ha raggiunto il 10%: ciò significa che, in assenza di mortalità per altre cause, 10 donne su 100 sono destinate a contrarre la malattia nel corso della loro speranza di vita. Due donne su cento si ammalano già prima dei 50 anni. L'andamento dei tassi di incidenza specifici per età del CM si differenzia da quello di tutti gli altri tumori epiteliali non dipendenti da fattori ormonali e riproduttivi. I tassi di incidenza aumentano esponenzialmente con l'età (come per gli altri tumori epiteliali) fin verso i 50 anni, quindi subiscono una pausa, o addirittura una lieve diminuzione, per poi riprendere a crescere, ma con un tas-

so inferiore, dopo l'età della menopausa. In provincia di Varese, ad esempio, prima della menopausa l'incidenza passa da 0.5 per 100 000 donne per anno all'età di 20 anni, a 15 per 100 000 donne-anno all'età di 30 anni a 90 a 40 anni. Dopo la menopausa invece l'incidenza cresce da 200 a 50 anni, a 225 a 60 anni, a 300 per 100 000 a 70 anni. La figura 1 illustra l'andamento dei tassi specifici per età del CM in tre quinquenni successivi: si noti come l'incidenza abbia smesso di crescere nelle età giovani ma continui a crescere dopo l'età menopausale.

La pendenza della curva d'incidenza dopo la menopausa è più o meno pronunciata in differenti popolazioni: a Varese ad esempio la curva è praticamente piatta per le donne immigrate dal Sud mentre è molto marcata nelle lombarde. Queste differenze dipendono in grande parte dalla evoluzione temporale dell'incidenza: là dove la curva è piatta o addirittura, come in Giappone, diminuisce con l'età, l'incidenza del CM è in rapido aumento in successive coorti generazionali. Correggendo per l'effetto coorte la forma della curva di incidenza diventa simile in tutte le popolazioni. È verosimile che, alla menopausa, il cambiamento drammatico che si verifica nell'ambiente ormonale, caratterizzato particolarmente dalla cessazione della produzione ovarica di estrogeni e di progesterone, riduca la suscettibilità di trasformazione maligna delle cellule dell'epitelio mammario, o più probabilmente la promozione o la progressione di tumori già iniziati. Ciò è confermato dalla ripetuta osservazione che quanto più

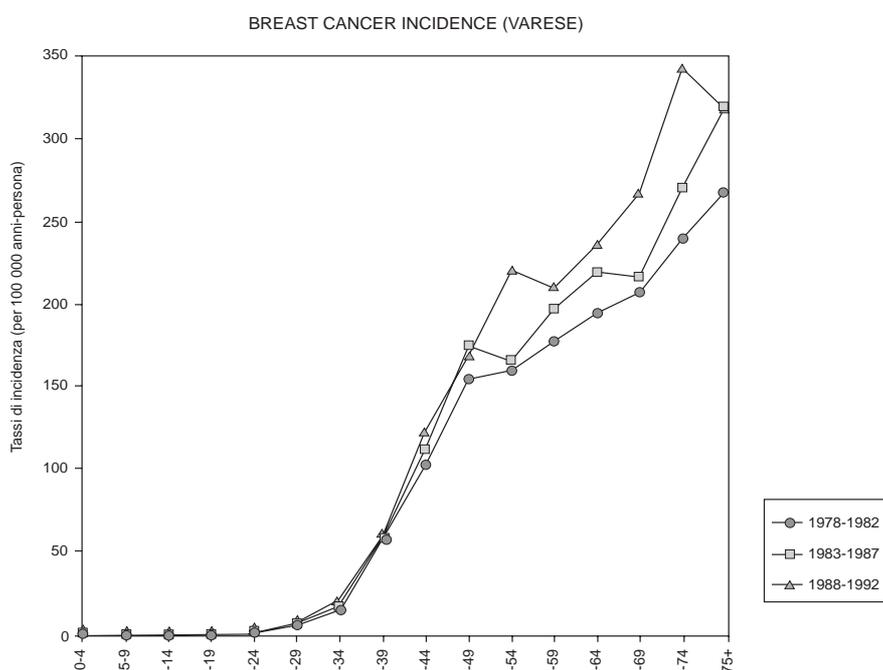


Fig. 1. Andamento dei tassi specifici per età del CM in tre quinquenni successivi.

TAB. 1 - Percentuale di sopravvivenza relativa delle pazienti con carcinoma mammario registrate dai registri tumori italiani e diagnosticate negli anni

	1978-81	1982-85	1986-89
A 1 anno dalla diagnosi	93	94	95
A 3 anni dalla diagnosi	77	81	84
A 5 anni dalla diagnosi	65	71	75
A 8 anni dalla diagnosi	55	62	68
A 10 anni dalla diagnosi	52	58	64

precoce è la menopausa, naturale o iatrogena, tanto minore è il rischio di CM. Approssimativamente una donna che ha avuto una menopausa a 45 anni ha un rischio di CM che è solo la metà rispetto ad una menopausa a 55 anni.

L'andamento temporale dell'incidenza specifica per età suggerisce che il Paese sia attraversato da importanti fenomeni generazionali. Analisi per coorte di nascita mostrano che il rischio di CM è cresciuto dalle generazioni nate all'inizio del secolo fino a quelle nate negli anni '30-40. Una certa riduzione di rischio nelle generazioni più recenti è stata segnalata in varie altre popolazioni occidentali, ma è molto confuso dall'aumento artificiale dell'incidenza legato alla precocizzazione della diagnosi conseguente ai programmi di screening.

La sopravvivenza relativa (eliminata la mortalità dovuta a cause diverse dal CM) delle pazienti con CM è stata stimata in base ai dati dei registri tumori italiani. La sopravvivenza relativa a 5 anni è passata dal 65% per i casi diagnosticati alla fine degli anni '70 al 75% per i casi diagnosticati alla fine degli anni '80; in quest'ultimo periodo studiato, la sopravvivenza a 1, 3, 5, 8 e 10 anni dalla diagnosi è stata, rispettivamente, 95, 84, 75, 68, e 64% (Tab. 1).

Le cause del CM non sono ben conosciute. Le radiazioni ionizzanti possono causare il CM ma il rischio pare contenuto all'esposizione in età infantile e giovanile. In sistemi sperimentali il CM è causato da virus o da sostanze chimiche quali idrocarburi aromatici policiclici, N-nitroso-composti e ammine eterocicliche, ma si hanno ben poche indicazioni empiriche di quanto potrebbero esser rilevanti cause virali o chimiche nell'uomo. Vi sono comunque studi che segnalano eccessi di tumori mammari nelle lavoratrici dell'industria chimica, farmacologica e cosmetica e nelle operatrici dei laboratori di ricerca agronomica e biologica.

Il CM è fino ad 8-10 volte più frequente nelle popolazioni occidentali ricche rispetto alle aree più povere del terzo mondo o del Giappone rurale. In generale è più frequente nelle popolazioni urbane che in quelle rurali e nelle classi sociali culturalmente o economicamente più favorite. Gli studi sulle popolazioni emigrate da paesi a basso rischio verso i paesi ad alto rischio indicano che le cause delle differenze internazionali sono da ricercare in fattori ambientali, intesi nel senso più ampio di ambiente fisico e culturale. L'esi-

stenza di determinanti genetici del CM, d'altro canto, è ben documentata: probabilmente il 5% circa dei CM insorge in donne che hanno ereditato una mutazione che ne determina un rischio molto alto. Frequentemente, in queste famiglie, il CM compare in giovane età e bilateralmente. Se si escludono questi raggruppamenti familiari, però, l'esistenza di un rischio significativo nei familiari di primo grado non è dimostrata.

Bisogna tenere presente che per spiegare differenze internazionali di incidenza dell'ordine di 8-10 volte occorrerebbe identificare un fattore di rischio, o un complesso di fattori, tale per cui le donne affette hanno un rischio di oltre 10 volte rispetto a quelle non affette da tali fattori; dovrebbe trattarsi inoltre di fattori di oltre 10 volte più frequenti nei Paesi ad alto rischio rispetto a quelli a basso rischio. Fino a poco tempo fa la conoscenza sui fattori di rischio di CM non consentiva né di spiegare le grandi differenze internazionali della malattia, né di identificare, nei nostri Paesi ad alta incidenza, un sottogruppo di popolazione sufficientemente piccolo in cui si concentrasse la maggior parte dei casi e per cui fosse conveniente limitare o intensificare l'attenzione alla diagnosi precoce. Si trattava infatti di fattori associati al più con un rischio relativo dell'ordine di due. Dopo la pubblicazione dei primi risultati dei grandi studi prospettici con banca biologica i determinanti ormonali del rischio di CM sono molto più chiari, almeno per il CM postmenopausale. Si tratta di studi che seguono nel tempo decine di migliaia di donne sane volontarie di cui si dispone di campioni di sangue, conservato a bassa temperatura, in cui possono essere misurati i livelli ormonali esistenti prima della malattia. Questi studi hanno dimostrato che il CM postmenopausale è preceduto da alti livelli di ormoni sessuali, androgeni ed estrogeni e, specialmente, della loro frazione biodisponibile, cioè della frazione non legata alla proteina che ne regola la disponibilità (la SHBG): le donne con valori di testosterone e/o di estradiolo nel terzo o nel quarto superiore della distribuzione hanno un rischio di ammalarsi 3-7 volte superiore rispetto a quelle che si trovano sotto il terzile o il quartile inferiore (Tab. 2). Trattandosi di rischi calcolati sulla base di un'unica determinazione ormonale nel corso della vita si tratta probabilmente di grossolane sottostime. I rischi veri potrebbero essere dell'ordine di 10. Prima della

TAB. 2 - Rischio di carcinoma mammario in rapporto alla biodisponibilità degli ormoni sessuali

	Testosterone	Estradiolo	Ormoni liberi	SHBG
Toniolo, 1996-97	2.7	2.3	5.0	0.1
Berrino, 1996	7.0	5.5	5.7	0.3
Dorgan, 1997	6.2	2.7	5.2	1.1
Thomas, 1997		5.0		0.3
Hankinson, 1998	1.8	2.4	2.0	
Cauley, 1999	3.6	2.9	3.6	0.5

menopausa la situazione è molto meno chiara, e nessuno dei grandi studi prospettici ha finora prodotto risultati che documentino convincentemente un'associazione con i livelli ormonali, forse a causa della molto maggiore variabilità intraindividuale in età premenopausale. Prima della menopausa, però, tre studi prospettici hanno evidenziato un ruolo predittivo dei valori sierici di IGF-I totale e libero.

Quasi tutti i fattori di rischio noti per il CM (Tab. 3) sono coerenti con un meccanismo ormonale, mediato principalmente dagli ormoni sessuali, androgeni ed estrogeni, ma anche dall'insulina e da altri fattori di crescita. L'associazione con il peso alla nascita e con l'età della madre alla nascita suggerisce che sia già rilevante l'esposizione prenatale all'insulina e, rispettivamente, agli estrogeni. Il maggior rischio delle donne che non sono state allattate è stato interpretato come conseguente a una minore soglia di sensibilità dei tessuti ai fattori di crescita. L'associazione con una dieta ricca nell'infanzia e nell'adolescenza, con la sedentarietà, con l'altezza corporea, con il menarca precoce, puntano anch'essi a meccanismi ormonali, mediati dall'alimentazione. In Italia l'importanza dello stile di vita e dell'alimentazione in età infantile ed adolescenziale è suggerita dall'osservazione che le donne del Sud emigrate al Nord conservano un minor rischio di CM se emigrate da adulte mentre hanno un rischio simile alle coetanee del Nord se emigrate da bambine. Il numero, l'esito e l'età della donna

alla gravidanza sono stati, insieme all'allattamento, i fattori di rischio più studiati negli ultimi 30 anni, e i più controversi. Oggi si sa che la gravidanza aumenta lievemente il rischio di CM negli anni immediatamente successivi per poi conferire una certa protezione, tanto maggiore quanto più precoce, con un bilancio complessivamente positivo ma quantitativamente modesto. Si era sospettato che le interruzioni di gravidanza comportassero un aumento di rischio, per l'esposizione agli stimoli ormonali proliferativi dei primi mesi della gravidanza non accompagnati dagli stimoli differenziativi degli ultimi mesi, ma gli studi prospettici non evidenziano nessuna associazione. I contraccettivi orali comportano un modesto aumento di rischio (come la gravidanza) che scompare poi entro 10 anni dall'interruzione (rimane invece il beneficio, più consistente, della riduzione dei tumori dell'ovaio e dell'endometrio). L'età alla menopausa, naturale o artificiale, è un fattore di rischio costantemente riscontrato in tutti gli studi. La forma stessa della curva di incidenza specifica per età del CM documenta l'importanza degli ormoni ovarici. Dopo la menopausa le donne in sovrappeso, che hanno livelli ematici più alti di ormoni sessuali, hanno un rischio maggiore, così come le donne che assumono farmaci estrogenici o estrogenici.

Il ruolo della dieta, in particolare una dieta ricca di grassi e di grassi saturi, è un altro argomento oggetto di grandi controversie. Nato con la segnalazione di una forte correlazione geografica internazionale fra consumi pro-capite di grassi e tassi di mortalità per CM l'ipotesi dieta è stata esaminata in decine di studi analitici. Gli studi casi-controlli hanno dato risultati contrastanti ma gli studi prospettici tendono a suggerire l'assenza di associazione o associazioni molto modeste fra consumo di grassi e CM. Nessuna relazione fra l'incidenza di oltre 1500 casi di CM ed il consumo di grassi, ad esempio, è stata osservata nel follow-up di 98 000 infermiere americane di cui era stato valutato il consumo alimentare. Anche gli studi che suggeriscono una protezione da alimenti vegetali, in particolare da alimenti ricchi di fibre e da alimenti a base di soia, e da pesce non possono essere considerati conclusivi. Vi è invece una maggiore coerenza fra gli studi che segnalano una modesta associazione del CM con il consumo di bevande alcoliche: il beneficio cardiovascolare del consumo di una modesta quantità di alcool (corrispondente a 2-3 bicchieri di vino al giorno) scompare per quantità superiori, mentre compare un eccesso di CM. Questi aspetti contraddittori sono attualmente affrontati nei nuovi studi prospettici in corso in nove paesi europei nel quadro del progetto EPIC, che includono popolazioni con tradizioni alimentari molto diverse e in cui l'anamnesi alimentare viene integrata da indicatori biochimici.

Una teoria emergente su alimentazione e CM, verso la quale convergono i risultati di numerosi studi sperimentali ed epidemiologici, ipotizza che il CM potrebbe essere prevenuto da una dieta

TAB. 3 - Fattori di rischio per il carcinoma mammario

A) INDICATORI DEMOGRAFICI E SOCIOLOGICI
Età
Popolazioni occidentali ricche
Classi socio-culturali agiate
Migrazione in Paesi ricchi in età prepubere o puberale
B) FATTORI COSTITUZIONALI, FISIOLGICI E RIPRODUTTIVI
Famiglie ad alto rischio
Elevato peso alla nascita
Menarca precoce
Statura elevata
Nulliparità*
Primigravidanza tardiva
Età ai figli successivi
Mancanza di latte o allattamento breve
Età alla menopausa
Obesità o sovrappeso in menopausa
Elevati livelli sierici di testosterone e di estradiolo e bassi livelli di SHBG (in menopausa)
C) FATTORI AMBIENTALI
Radiazioni ionizzanti (specie in età prepubere o puberale)
Terapie ormonali per la menopausa
Contraccettivi orali
Dieta ricca (specie in età prepubere o puberale)
Scarsa attività fisica (specie in età giovane)
Consumo di alcool
Dieta povera di frutta e verdura
Dieta povera di fitoestrogeni

La gravidanza aumenta il rischio per alcuni anni ma poi prevale l'effetto preventivo.

che da un lato riduca la resistenza insulinica e dall'altro garantisca un apporto elevato di fitoestrogeni (sostanze vegetali non steroidee debolmente estrogeniche, prevalentemente isoflavonoidi e lignani). Due studi sperimentali, gli studi Diana (Dieta e Androgeni) condotti dall'Istituto Nazionale Tumori di Milano, hanno mostrato che è possibile ridurre consistentemente il livello di ormoni sessuali e di IGF-I biodisponibili nelle donne postmenopausali con una dieta basata su ingredienti della tradizione mediterranea e macrobiotica. La selezione degli alimenti costituenti la dieta Diana è avvenuta in funzione dell'aumentare gli alimenti ricchi di fitoestrogeni e di fattori di sensibilità insulinica (alimenti tradizionali a base di soia, legumi, cereali integrali, semi di lino, alghe, noci, frutti di bosco, crucifere, altri alimenti ricchi di fibre e di acidi grassi n-3), di ridurre gli alimenti ad alto indice glicemico (zucchero, dolci e farine raffinate) e di contenere il consumo di grassi (saturi e n-6) e di alimenti di provenienza animale.

I meccanismi fisiopatologici alla base dell'ipotesi che questa dieta possa prevenire il CM includono l'azione antiormonale dei fitoestrogeni (che competono con gli ormoni sessuali per i recettori, inibiscono alcuni enzimi chiave della sintesi di androgeni ed estrogeni, quali 17- β -idrossisteroide-deidrogenasi e aromatasi, modificano il metabolismo dell'estradiolo verso forme meno estrogeniche, quali i catecoloestrogeni, e stimolano la sintesi della SHBG), il controllo insulinico della sintesi delle proteine che regolano la disponibilità degli ormoni sessuali e dei fattori di crescita (l'insulina inibisce la sintesi di SHBG e IGF-BP-1, e inoltre stimola la produzione ovarica e surrenalica di androgeni), la regolazione nutrizionale dell'ormone della crescita (stimolato in particolare dalle proteine animali), la relazione dell'obesità addominale con la resistenza insulinica e con l'attività androgenica, l'inibizione degli n-3 sulla crescita tumorale e la progressione metastatica. La compliance è stata superiore al 90% nei due studi e le partecipanti hanno seguito con interesse e gradimento sia le lezioni che i corsi di cucina studiati appositamente per fornire elementi utili sia alla preparazione degli alimenti che ai loro abbinamenti. Inoltre sono state fornite informazioni specifiche per specifiche problematiche di tipo clinico emerse durante il periodo di studio. La durata è stata di 4.5 mesi per il primo e di 12 mesi per il secondo studio. Per valutare il mantenimento nel tempo dei risultati ottenuti alla fine del periodo di intervento tutte le signore sono state sottoposte, a un anno di distanza, a controlli ematici e antropometrici. I risultati a 1 anno hanno evidenziato un fallimento nel mantenimento a lungo termine dei benefici ottenuti al termine dello studio sia per quanto riguarda il peso corporeo che per quanto riguarda i livelli degli ormoni sessuali. Questa difficoltà di mantenimento nel tempo di un certo regime alimentare viene d'altro canto evidenziata molto bene dagli studi di intervento nei soggetti obesi. Si nota in-

fatti che la compliance viene mantenuta finché si mantiene attivo il contatto con il soggetto e si utilizzano programmi di incontro psico-educazionale mirati alla rieducazione alimentare del soggetto considerato come "unità psico-sociale". Il presupposto è che si instauri una relazione "terapeutica" che aiuti il soggetto ad affrontare le difficoltà che emergono nei suoi contesti relazionali a seguito del cambiamento di stile alimentare. È evidente che in tale ottica l'obiettivo primario si identifica con il miglioramento dell'autostima e con l'interruzione del senso di colpa piuttosto che con la perdita di peso e la restrizione dietetica di per sé.

La triade contatto professionale continuo, incontri psico-educazionali e relazione terapeutica può, quindi, prevenire la caduta di compliance negli studi di cambiamento dello stile di vita.

I risultati degli studi sul rischio oncologico della terapia ormonale sostitutiva in menopausa (TOS) sono spesso riferiti come incoerenti: a fronte di studi che evidenziano un rischio aumentato di carcinoma mammario ve ne sono altri negativi e altri che addirittura indicherebbero una riduzione di incidenza. Classificando gli studi in base a parametri di validità epidemiologica è ben chiaro, tuttavia, che gli studi migliori sono quelli che documentano un aumento di rischio legato al trattamento, dell'ordine del 2-3% per anno. Si tratta dei grandi studi prospettici, in cui l'informazione sul trattamento è raccolta prima dell'insorgenza della malattia, e gli studi casi-controlli di popolazione, in cui la storia dei casi di tumore è confrontata con quella di un campione della popolazione in cui questi casi si sono verificati. La TOS non è prescritta soltanto per lenire il complesso di sintomi che accompagnano il passaggio menopausale, bensì anche per prevenire le malattie cardiovascolari, in particolare l'infarto del miocardio, e l'osteoporosi. L'efficacia della TOS per contrastare il disagio della sindrome menopausale è ben documentata. Per quanto riguarda invece l'uso della TOS a lungo termine a scopo preventivo, la pretesa superiorità del numero di vite salvate grazie alla prevenzione di eventi cardiovascolari rispetto al numero di decessi per cancro conseguenti al trattamento è semplicemente un errore di valutazione, dipendente dal non aver preso in considerazione, nei calcoli rischi/benefici, dell'evoluzione temporale di queste patologie. L'infarto del miocardio, infatti, sta diminuendo in tutti i paesi occidentali mentre i tumori della mammella in molti paesi stanno ancora aumentando. Nei paesi mediterranei, in particolare, dove la popolazione ha un modesto rischio cardiovascolare, una riduzione anche del 50% della mortalità per infarto non bilancerebbe un aumento del 30% della mortalità per carcinoma mammario. Anche la questione della prevenzione delle fratture osteoporotiche è problematica, perché una prevenzione significativa sarebbe raggiungibile solo con trattamenti molto prolungati, praticamente per tutta la vita, che comporterebbero un rischio oncologico elevato. La per-

dita ossea fisiologica, infatti, è impedita fino a quando il trattamento è continuato, ma riprende quando la TOS viene interrotta.

Praticamente tutte le valutazioni epidemiologiche sul rischio cardiovascolare e oncologico della TOS si riferiscono al trattamento per via orale. La via di somministrazione è rilevante per gli effetti a lungo termine della TOS a causa della diversa influenza della via enterale e della via parenterale sul metabolismo epatico. È probabile infatti che il beneficio cardiovascolare della TOS per via orale sia mediato, almeno in parte, dall'aumento della produzione di colesterolo HDL. Gli estrogeni per via orale, inoltre, inducono un aumento della sintesi epatica della SHBG ed una diminuzione della sintesi epatica dell'IGF-I. La via transcutanea non ha questi effetti epatici potenzialmente preventivi: non determina né aumento della SHBG, né delle HDL, né riduzione dell'IGF-I. Potrebbe quindi non avere i benefici cardiovascolari documentati per la via orale e potrebbe comportare un più marcato rischio oncologico.

In conclusione, per prevenire il CM si possono dare solo poche indicazioni pratiche:

- innanzi tutto evitare esami radiologici non indispensabili nelle bambine, in particolare esami ripetuti della colonna vertebrale;
- in secondo luogo limitare nelle dosi e nel tempo il trattamento ormonale in menopausa, che è giustificato prescrivere solo per ragioni cliniche legate ai disturbi della menopausa, e solo eccezionalmente per ragioni preventive;

- in terzo luogo raccomandare attività fisica e uno spostamento della dieta verso alimenti vegetali poco raffinati (riducendo zuccheri e cereali raffinati, grassi raffinati e bevande alcoliche).

Problemi di comunicazione

L'utilizzo dei dati statistici ed epidemiologici all'interno del rapporto medico-paziente deve avvenire con grande cautela. Di solito non si rivela utile come elemento di rassicurazione a meno che non venga richiesto dalla paziente stessa. Di fronte ai dati di incidenza, di recidive e/o di mortalità la paziente tende naturalmente a collocarsi nelle fasce negative.

Informazione: doveri degli specialisti. Nella duplice posizione di analisi dei fattori eziologici e di valutazione di nuove tecnologie l'epidemiologo deve procedere con estrema cautela in particolare nella comunicazione con i mass media e con le fonti d'informazione di facile accessibilità per la popolazione generale. La trasparenza delle procedure di valutazione è presupposto di facilitazione decisionale dell'utenza finale.

Diritti delle donne. Alla comunicazione sui possibili fattori di rischio e/o di prevenzione derivanti dalle conoscenze scientifiche. Alla trasparenza delle valutazioni delle attuali procedure diagnostiche, comprendendo anche la comunicazione dei limiti di queste. All'informazione sulle nuove tecnologie basata su dati comprensibili e valutabili.

Farmacoprevenzione del carcinoma mammario

Nel 1998 la Food and Drug Administration ha registrato l'uso del tamoxifene per la riduzione del rischio di carcinoma mammario nelle donne sane a rischio elevato secondo il modello di Gail, e ancor più di recente per la prevenzione del carcinoma invasivo in donne con carcinoma intraduttale (DCIS). Inoltre il tamoxifene viene ampiamente impiegato anche per la prevenzione del carcinoma controlaterale invasivo sulla base dell'evidenza fornita dalla meta-analisi del 1998. Queste decisioni formalizzano l'uso della farmacoprevenzione nella pratica clinica. I risultati promettenti ottenuti su un endpoint secondario come il carcinoma mammario nello studio con raloxifene in donne con osteoporosi hanno inoltre fornito il razionale per lo studio di confronto tamoxifene versus raloxifene per la prevenzione del tumore della mammella in donne a rischio (studio STAR).

In Italia e in Europa la farmacoprevenzione è ancora in parte considerata un settore di ricerca clinica. I risultati dello studio di prevenzione con tamoxifene condotto negli USA sono stati solo in parte confermati in tre studi europei, i quali avevano tuttavia una potenza statistica ridotta e le popolazioni erano selezionate diversamente. Inoltre il modello di Gail per la selezione dei soggetti a rischio non è stato ancora validato in popolazioni europee. Queste ragioni hanno finora indotto i maggiori esperti europei a non formalizzare l'indicazione all'uso del tamoxifene per la prevenzione nelle donne sane ad aumentato rischio. Anche nel DCIS, pur essendo l'impiego del tamoxifene crescente anche in Europa dopo i risultati dello studio NSABP-B24, non vi è ancora una registrazione al suo impiego.

Alla luce delle attuali evidenze si possono fornire le seguenti indicazioni di pratica clinica: il tamoxifene può essere indicato per la prevenzione del secondo tumore dopo carcinoma invasivo o in situ. Nei soggetti sani ad alto rischio e negli affetti da altre neoplasie intraepiteliali (IEN, intraepithelial neoplasia) come LIN e iperplasia duttale atipica va valutato individualmente il bilancio rischio-beneficio sulle evidenze cumulative fornite dai vari studi e va incoraggiata preferibilmente la partecipazione a studi clinici controllati.

Effetto del tamoxifene sul tumore mammario controlaterale

Il dato sul tumore controlaterale è disponibile per 32 422 pazienti, tra le 36 689 arruolate nei trial. Nelle donne trattate per meno di 1 anno,

per 1-2 anni e per 2-5 anni, le riduzioni proporzionali dell'incidenza di carcinoma controlaterale erano rispettivamente pari a 13% (NS), 26% ($p = 0.004$) e 47% ($2p < 0.00001$); analogamente ai dati sulla recidiva ipsilaterale, anche in questo caso l'effetto protettivo del tamoxifene è risultato significativamente correlato con la durata del trattamento ($2p = 0.008$); complessivamente, la somministrazione di tamoxifene per 5 anni ha dimezzato l'incidenza annuale del carcinoma controlaterale (dal 7.6/1000 nel gruppo di controllo al 3.9/1000 nel gruppo di trattamento).

Metanalisi dei principali studi di prevenzione con tamoxifene

I risultati di una recente overview sugli effetti del tamoxifene forniscono un contributo importante per il dibattito tuttora aperto sulla prevenzione farmacologica del carcinoma mammario. La meta-analisi considera sia gli studi randomizzati di prevenzione primaria che gli studi di terapia adiuvante e mostra chiaramente che il tamoxifene riduce in maniera sostanziale il rischio di sviluppare un carcinoma mammario con recettori estrogenici positivi (ER+), mentre nuovi approcci sono necessari per prevenire i tumori mammari con recettori estrogenici negativi (ER-). Sono stati confrontati i risultati degli studi in relazione ai principali effetti attesi: riduzione del tumore mammario, rischio di carcinoma dell'endometrio, trombosi venosa profonda (deep venous thrombosis, DVT), malattie cardiovascolari e mortalità complessiva. Gli studi presi in esame comprendono 28 406 donne perlopiù ad aumentato rischio per carcinoma della mammella incluse in studi di prevenzione primaria con tamoxifene, 7705 donne con osteoporosi che facevano parte dello studio MORE con raloxifene e 14 170 soggetti affetti da carcinoma mammario che avevano partecipato a trial di terapia adiuvante con tamoxifene per 5 anni in cui è stato valutato l'effetto sulla neoplasia mammaria controlaterale.

Gli studi di prevenzione primaria hanno mostrato una riduzione globale dell'incidenza di carcinoma mammario del 38% (95% IC, 28-46%), con una riduzione del 48% (95% IC 36-58%) nei carcinomi con recettori estrogenici positivi (ER+), senza tuttavia alcun beneficio, ma anzi con un piccolo trend sfavorevole, sul carcinoma mammario ER- (Hazard Ratio = 1.22; 95% IC, 0.89-1.67). L'incidenza di carcinoma endometriale durante la terapia con tamoxifene è risultata

aumentata sia nei trial di prevenzione (53 vs 22, RR = 2.4; 95% IC, 1.5-4.0) che in quelli di terapia adiuvante (41 vs 12, RR = 3.4; 95% IC, 1.8-6.4), mentre non c'è stato aumento nel gruppo trattato con raloxifene rispetto al placebo (5 + 4 vs 5, randomizzazione 2:1).

Anche gli eventi tromboembolici venosi maggiori sono aumentati in tutti gli studi con tamoxifene (118 versus 62, RR 1.9, 95% IC, 1.4-2.6), inclusi 6 casi di embolie polmonari fatali. Anche con il raloxifene si è osservato un aumento del rischio di oltre 2.5 volte. Per quanto riguarda gli eventi tromboembolici venosi nei singoli studi, i dati indicano una maggior incidenza nello studio IBIS e nello studio MORE, un po' inferiore nello studio NSABP-P1 e ancora inferiore nello Studio di Prevenzione Italiano. L'interpretazione di questa differente incidenza di DVT va probabilmente ascritta alle diverse caratteristiche di selezione, stile di vita e genotipo delle popolazioni studiate. I dati sull'incidenza di eventi cardiovascolari arteriosi indicano al contrario una sostanziale assenza di effetto del tamoxifene.

Complessivamente la metanalisi ha dimostrato una riduzione, non statisticamente significativa, del 10% (95% IC, 0.70-1.17) nella mortalità globale negli studi di prevenzione primaria con tamoxifene. Tuttavia i dati di mortalità sono significativamente eterogenei in quanto negli studi NSABP, italiano e Royal Marsden si è osservato un trend di riduzione di mortalità, mentre nello studio IBIS si sono registrati più decessi nel braccio tamoxifene rispetto a quello trattato con placebo. L'interpretazione di questi diversi effetti appare difficile, anche se lo studio IBIS ha osservato un picco di eventi trombotici seri in concomitanza con episodi di immobilizzazione o allettamento in cui il tamoxifene non era stato cautelativamente sospeso.

I risultati complessivi della metanalisi dimostrano che il bilancio costo/beneficio del tamoxifene va rapportato al rischio individuale di sviluppare il tumore al seno, all'età, ai fattori di rischio per DVT e all'eventuale isterectomia nella storia anamnestica della donna. Nelle donne con elevato rischio per tumore mammario specie su base riproduttiva (primiparità tardiva), con età sotto i 50 anni e assenza di fattori di rischio per DVT (obesità, sedentarietà, fumo, dislipidemie, storia familiare e personale per DVT), il tamoxifene appare già un'opzione utile e concreta per ridurre il rischio di ammalarsi di carcinoma mammario.

Effetto del tamoxifene in pazienti con mutazione di BRCA-1 e -2

Un recente studio caso-controllo ha valutato l'effetto del tamoxifene sul rischio di carcinoma controlaterale in donne con predisposizione genetica. Lo studio è stato condotto in 209 donne con carcinoma mammario bilaterale e mutazione di BRCA-1 e -2 e 384 controlli con carcinoma unilaterale e mutazione germinale sottoposte a tera-

pia adiuvante con tamoxifene. Si è osservata una riduzione del 50% (95% IC, 0.28-0.89) di incidenza di tumore della mammella controlaterale nelle donne trattate rispetto a quelle non trattate con tamoxifene. La riduzione del rischio era pari al 75% in chi ha impiegato il tamoxifene per 2-4 anni. L'effetto protettivo era presente sia nelle portatrici di mutazione del BRCA-1, OR, 0.38, (95% IC, 0.19-0.74) che di BRCA-2: OR, 0.63 (95% IC, 0.2-1.5). Questa osservazione non deriva da un trial clinico controllato e pertanto non può ancora portare a conclusioni di pratica clinica, inoltre è parzialmente contraddetta dallo studio NSABP-P1. Comunque fornisce un importante supporto teorico all'implementazione di uno studio clinico controllato con tamoxifene in donne con predisposizione genetica.

Sicurezza ed effetti indesiderati del tamoxifene

Il tamoxifene è generalmente ben tollerato. Vampate di calore e sintomi a livello vaginale sono gli effetti collaterali più frequentemente riportati; le vampate di calore nelle pazienti riceventi tamoxifene, se comparate alla sintomatologia delle pazienti trattate con placebo, possono essere attribuite al tamoxifene nel 15-20% dei casi. Altri sintomi comprendono perdite vaginali, secchezza vaginale, disturbi urinari secondari all'atrofia urogenitale, nausea, disturbi gastrointestinali, tachicardie ed aumento di peso. Si sono osservate anche irregolarità mestruali e insonnia. L'attività dell'antitrombina III è diminuita nelle pazienti in postmenopausa, e ciò può in parte giustificare l'incremento del rischio di eventi tromboembolici. In tutti e quattro gli studi di prevenzione è riportato che il tamoxifene aumenta l'incidenza di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare, ma bisogna ricordare che questi sono effetti collaterali comuni a tutti i tipi di manipolazione ormonale (compresi la terapia ormonale sostitutiva, la pillola anticoncezionale e altri SERM). Ad alte dosi si sono riscontrati effetti oculari (lesioni della cornea, cataratta e retinopatie), tuttavia alcuni lavori recenti suggeriscono una bassa incidenza di questi disordini alla dose degli studi di chemioprevenzione di 20 mg/die.

Per quel che concerne il rischio di carcinoma endometriale associato alla somministrazione di tamoxifene, lo studio NSABP P1 ha mostrato un rischio 4 volte maggiore di carcinoma dell'endometrio in stadio precoce nelle donne in postmenopausa del braccio tamoxifene (36 del gruppo tamoxifene contro le 15 del gruppo placebo). Tutti i casi tranne uno del gruppo placebo erano ad uno stadio iniziale (stadio I FIGO) e non è stato riportato alcun decesso per tumore endometriale nel braccio tamoxifene. Gli studi scandinavi e le meta-analisi di terapia adiuvante indicano che l'effetto endometriale del tamoxifene è in relazione alla dose e alla durata del trattamento. Uno studio caso-controllo olandese, ef-

fettuato su scala nazionale, dimostra che il trattamento per 5 o più anni di tamoxifene a dosi \geq 20 mg/die si associa ad un aumento della mortalità per tumori endometriali avanzati e con caratteristiche biologiche aggressive. Queste considerazioni hanno portato ad uno studio dell'attività biologica del tamoxifene nella prospettiva di stabilire il dosaggio con il migliore rapporto costo-beneficio. Recentemente è stato pubblicato che il ki-67, un importante indice di proliferazione cellulare, è ridotto in maniera simile da dosi di 20, 5 e 1 mg/die di tamoxifene in pazienti con carcinoma mammario trattate per 4 settimane prima della chirurgia. Altri bio-marcatore sono modulati dai bassi dosaggi di tamoxifene, compresi diversi marcatori di malattia cardiovascolare. Appaiono quindi indicati ulteriori studi per verificare l'efficacia e la sicurezza di basse dosi di tamoxifene in donne ad aumentato rischio.

Rischio/beneficio del tamoxifene in prevenzione

A seguito dell'identificazione di un elevato rischio di sviluppare il carcinoma mammario secondo il modello di Gail, la decisione riguardante la terapia preventiva con tamoxifene dovrebbe essere basata su un'accurata valutazione individuale dei rischi e dei benefici della terapia.

Secondo il modello di Gail, l'effetto del tamoxifene è definito favorevole quando la riduzione del rischio di carcinoma mammario supera del 60-89% la probabilità di eventi avversi gravi, ed è definito molto favorevole quando la riduzione del rischio di carcinoma mammario supera del 90% la probabilità di eventi avversi gravi.

Nello studio NSABP P1, nel gruppo trattato con tamoxifene, gli eventi avversi gravi sono stati rappresentati essenzialmente da un'aumentata incidenza di tumori endometriali e di eventi tromboembolici venosi. Tali eventi si sono per lo più verificati in donne al di sopra dei 50 anni.

Sulla base di questi dati, la valutazione del rapporto rischio/beneficio potrà essere correttamente eseguita tenendo conto, da un lato, dell'entità del rischio di carcinoma mammario, calcolato secondo il modello di Gail, dall'altro dell'età della donna, della presenza o meno dell'utero e dell'esistenza di eventuali fattori di rischio per carcinoma endometriale o malattia tromboembolica.

Età

Il rapporto rischio/beneficio per tamoxifene risulta tanto più vantaggioso quanto più il soggetto presenta un elevato rischio di carcinoma mammario ed è di giovane età. Nello studio NSABP P1, il limite inferiore di età per l'insorgenza di eventi avversi gravi (tumori endometriali e malattia tromboembolica) è risultato 50 anni. Si può concludere quindi che al di sotto di quest'età la

somministrazione di tamoxifene in farmacoprevenzione è comunque favorevole per le donne con rischio di carcinoma mammario secondo Gail superiore a 1.66% a 5 anni.

Nelle donne di età superiore a 50 anni, il rapporto costo/beneficio deve essere valutato mettendo in relazione il rischio di carcinoma mammario con la presenza o meno dell'utero e di eventuali fattori di rischio per carcinoma endometriale e malattia tromboembolica.

Endometrio

Una precedente isterectomia, annullando la possibilità di tumore endometriale, rende molto favorevole l'indicazione all'uso di tamoxifene anche al di sopra dei 50 anni (in assenza di fattori di rischio per malattia tromboembolica).

In presenza di utero, per questa fascia d'età, il rapporto rischio/beneficio sarà tanto più favorevole quanto più il rischio di carcinoma mammario secondo Gail risulterà elevato. In questo caso il beneficio relativo alla riduzione del rischio di sviluppare un carcinoma mammario sarà di gran lunga superiore al rischio di sviluppare un carcinoma dell'endometrio. A questo proposito, dovrà essere valutata l'eventuale esistenza di ulteriori fattori di rischio per tumore endometriale, quali obesità, nulliparità, diabete, uso di estrogeni non bilanciati da progestinici, menopausa tardiva. È comunque importante sottolineare che, nel corso dello studio NSABP P1, tutti i carcinomi endometriali osservati nel gruppo tamoxifene erano allo stadio I, e che, in tale gruppo, non è stato osservato alcun decesso causato da questa patologia.

Per quanto riguarda il monitoraggio clinico e strumentale dei soggetti in trattamento con tamoxifene, l'American College of Obstetrics and Gynaecology ha raccomandato una visita ginecologica con Pap test annuale, oltre al prelievo isteroscopico e all'esame istologico in caso di sanguinamenti uterini anomali; non esistono invece sufficienti evidenze per raccomandare l'utilizzo regolare dell'ecografia transvaginale per il follow-up dell'endometrio.

Malattia tromboembolica

Nei soggetti a moderato rischio di malattia tromboembolica (per obesità, fumo, immobilizzazioni prolungate, fratture, interventi chirurgici) l'opportunità della somministrazione di tamoxifene andrà esaminata di volta in volta, indagando accuratamente la possibile coesistenza di più fattori di rischio per questa patologia, o per carcinoma endometriale; anche in questo caso, la farmacoprevenzione con tamoxifene sarà tanto più vantaggiosa quanto più la donna avrà un elevato rischio, secondo il modello di Gail, di sviluppare un carcinoma mammario.

La somministrazione di tamoxifene in farmaco-

prevenzione è controindicata, invece, nei soggetti il cui rischio di sviluppare una malattia tromboembolica (anamnesi di eventi tromboembolici pregressi o di coagulopatie) sia molto elevato.

Complessivamente, queste valutazioni non differiscono comunque da quelle che vengono effettuate comunemente prima di prescrivere l'impiego di estrogeni per disturbi del climaterio, o di raloxifene per la prevenzione o il trattamento delle fratture vertebrali da osteoporosi, tenendo peraltro conto anche del maggior peso che ha la prevenzione del carcinoma mammario rispetto ad altre patologie.

Non esiste alcuna indicazione ad un monitoraggio ematologico e biochimico sui parametri della coagulazione e sugli enzimi epatici, dal momento che gli studi di terapia e prevenzione non hanno dimostrato alcun effetto clinicamente rilevante su tali parametri.

I dati relativi alla patologia cardiovascolare non hanno confermato i precedenti riscontri degli studi di terapia adiuvante, dai quali era risultata una riduzione del 10-20% circa degli eventi nelle pazienti trattate con tamoxifene. Questa discrepanza può essere spiegata dal fatto che la popolazione arruolata per questi studi era di età più giovane, e conseguentemente con un più basso rischio cardiovascolare, rispetto alla popolazione inclusa negli studi precedenti.

Al contrario, l'effetto protettivo di tamoxifene sull'osteoporosi ed in particolare sul rischio di fratture, la cui incidenza è apparsa ridotta di un quinto nel gruppo di trattamento, è risultato di notevole entità e paragonabile a quello esercitato dai farmaci registrati per tale indicazione, anche tenendo conto della giovane età della popolazione in studio.

Tamoxifene a basse dosi

L'uso del tamoxifene come agente preventivo può presentare, come già detto, alcune difficoltà a causa del potenziale rischio di carcinoma endometriale e di trombosi venosa profonda.

Un approccio semplice ed economico per mantenere l'efficacia del farmaco e nel contempo ridurre i rischi può essere una riduzione della dose. In un recente studio è stato confrontato l'effetto di due mesi di trattamento con tamoxifene a dosi inferiori (10 mg/die e 10 mg/die alterni) rispetto all'effetto della dose standard (20 mg/die) sulle variazioni dei biomarker sierici regolati dai recettori estrogenici. Non è stata osservata alcuna evidenza di un rapporto concentrazione-risposta sulla maggior parte dei biomarkers. Il concetto di una riduzione della dose è stato ulteriormente rinforzato dall'osservazione che il tamoxifene ha una distribuzione tissutale molto elevata, da 5 a 60 volte le sue concentrazioni ematiche, un'emivita prolungata, di 9 e 13 giorni per il tamoxifene e il suo metabolita X, rispettivamente.

Inoltre, il livello ottenibile nel tessuto mammario anche con 10 mg a giorni alterni eccede ampiamente la concentrazione in grado di inibire la crescita nelle linee cellulari di tumore mammario. È interessante notare che un recente studio in pazienti anziane ha dimostrato una riduzione significativa delle fratture ossee nelle donne con tumore mammario che avevano assunto 10 mg/die di tamoxifene.

L'efficacia delle basse dosi è stata ulteriormente confermata in uno studio prechirurgico in cui 120 donne affette da carcinoma mammario sono state trattate con 20 mg, 5 mg o 1 mg/die di tamoxifene per 4 settimane prima dell'intervento chirurgico: lo studio ha dimostrato che l'efficacia antiproliferativa del farmaco misurata come variazione del Ki-67 è sovrapponibile per le tre dosi.

I risultati di questo studio forniscono un forte razionale per l'uso delle basse dosi di tamoxifene in un contesto di farmacoprevenzione.

Prevenzione e terapia ormonale sostitutiva (HRT)

Da un punto di vista puramente biologico, l'aumento di rischio per il tumore alla mammella derivato dall'HRT è legato all'aumentata espressione dei recettori estrogenici e di conseguenza a una maggiore sensibilità della cellula allo stimolo mitogeno degli estrogeni. Recenti studi (Women's Health Initiative e Million Women Study) confermano che vi è una correlazione tra uso prolungato di terapia ormonale sostitutiva e rischio di tumore al seno. Questo è vero in particolare per la terapia estro-progestinica assunta per via orale, mentre l'uso di solo estrogeno non pare determinare un maggior rischio. Dopo qualche anno dalla sospensione della terapia, anche molto prolungata, il rischio però rientra nell'ambito del rischio medio di quell'età. Molto recentemente si è dimostrato che anche le terapie assunte per via transdermica (cerotto, gel) e altri composti ormonali come il tibolone possono esporre alla lunga ad un rischio mammario, sia pure in misura inferiore rispetto alla terapia orale. Sui fitoestrogeni invece abbiamo davvero bisogno di dati solidi che solo gli studi randomizzati potranno fornire.

L'aggiunta di un SERM come il tamoxifene, in grado di neutralizzare l'effetto promotore dell'HRT sulla mammella, sembra in grado di ridurre il rischio di carcinoma mammario ER+. Peraltro è importante ricordare che la combinazione di tamoxifene e HRT può ridurre gli effetti protrombotici dei due trattamenti. Complessivamente la combinazione di questi due trattamenti sembra ridurre i rischi mantenendo i benefici dei singoli agenti farmacologici. Un'analisi recente dopo circa 7 anni di osservazione mediana dello studio italiano di prevenzione del tumore mammario con tamoxifene su 5408 donne ha dimostrato una riduzione di circa il 25% (statistica-

mente non significativa) di incidenza del carcinoma mammario nel gruppo tamoxifene rispetto al placebo (34 casi nel gruppo tamoxifene versus 45 nel gruppo placebo, hazard ratio, 0.75, 95% IC, 0.48-1.18). Tuttavia un'analisi post-hoc nel sottogruppo di circa 1580 donne sottoposte anche irregolarmente a HRT (nel 77% dei casi con uso di estrogeni da soli per via transdermica) ha mostrato una riduzione di circa il 60% (statisticamente significativa) di carcinomi mammari nel gruppo tamoxifene rispetto al gruppo placebo (6 casi in tamoxifene versus 17 casi in placebo, hazard ratio = 0.35, 95% IC, 0.14-0.89). Anche nello studio IBIS si è osservato un maggior effetto protettivo del tamoxifene nei soggetti che hanno assunto, anche precedentemente allo studio, HRT.

Per rispondere direttamente al quesito se il tamoxifene possa ridurre il rischio di tumore mammario in donne che facciano uso di HRT è in corso lo studio HOT (HRT Opposed by Tamoxifen at low dose). L'obiettivo principale del trial è verificare se il tamoxifene a basse dosi riduca l'incidenza di carcinoma mammario invasivo e in situ in donne sane in menopausa che stiano già assumendo o che intendano iniziare la HRT.

Effetto della fenretinide sui tumori metacroni mammari

La fenretinide è un analogo dell'acido retinoico che induce selettivamente apoptosi in diversi sistemi di cellule tumorali e mantiene una concentrazione plasmatica stabile durante una somministrazione prolungata. Inoltre sembra essere un potente inibitore del sistema IGF in linee cellulari di carcinoma mammario.

Sulla base di un accumulo selettivo nella mammella osservato in studi pilota e della buona tollerabilità nell'uomo, nel 1987 fu intrapreso uno studio di fase III finalizzato a ridurre l'incidenza di tumore della mammella controlaterale in 2972 donne con una storia pregressa di tumore della mammella in stadio I. Dopo una media di 8 anni di follow-up l'incidenza di tumore controlaterale è risultata uguale nei due gruppi (65 versus 72). Tuttavia nelle donne in premenopausa si osserva un beneficio (fenretinide: 27 casi, controlli: 42 casi; adjusted hazard ratio = 0.66, 95% CI, 0.41-1.07) ed una perdita dell'effetto nelle donne in postmenopausa (fenretinide: 38 casi, controlli: 29 casi; adjusted hazard ratio = 1.32, 95% CI, 0.82-2.15). Un test per valutare l'interazione mostra che l'effetto della fenretinide è modificato in maniera significativa dallo stato menopausale. Allo stesso modo la fenretinide riduce significativamente (del 35%) l'incidenza di recidive locali nelle donne in premenopausa ma non ha effetto in postmenopausa (p value per l'interazione tra fenretinide e stato menopausale è < 0.05). È interessante notare che la modulazione dei livelli plasmatici di IGF-I da parte della

fenretinide segue un modello simile: i livelli di IGF-I vengono ridotti solo nelle donne in premenopausa. È in corso uno studio per valutare la combinazione di tamoxifene a basse dosi e fenretinide nelle donne in premenopausa con rischio aumentato di tumore della mammella o dopo trattamento chirurgico per DCIS.

Nuovi studi per la prevenzione dei tumori ER+

Per confermare il ruolo del raloxifene per la prevenzione del tumore mammario e il suo diretto confronto con il tamoxifene è in corso uno studio di fase III (STAR). L'arruolamento dovrebbe terminare nel 2004 e i primi risultati sono attesi per il 2006.

Un ulteriore approccio di prevenzione è offerto oggi dagli inibitori dell'aromatasi di terza generazione. I nuovi inibitori dell'aromatasi di terza generazione hanno dimostrato una buona efficacia nel tumore mammario avanzato e un moderato profilo di tossicità. Questi farmaci offrono un'ulteriore possibilità per il controllo locale, la prevenzione della recidiva e la prevenzione dei carcinomi primitivi che può essere paragonabile o anche superiore a quelle dei SERMs. Un trial di fase III (ATAC) sta attualmente valutando il ruolo dell'anastrozolo confrontato con il tamoxifene come terapia adiuvante del carcinoma mammario. Dopo un follow-up mediano di oltre 3 anni i dati evidenziano un numero inferiore di recidive nel gruppo trattato con anastrozolo. Il profilo degli effetti collaterali appare in generale più favorevole nel braccio anastrozolo, con minore incidenza di carcinoma endometriale e di TVP. Tuttavia nel gruppo trattato con anastrozolo è stato evidenziato un significativo aumento di disturbi muscolo-scheletrici, in particolare artralgie e fratture ossee. Il profilo di sicurezza a lungo termine di una deprivazione estrogenica completa ad opera degli inibitori dell'aromatasi nelle donne sane non è ancora noto. Questo include anche gli effetti sulle capacità cognitive, che sembrano essere variamente ridotte dal farmaco e richiedono ulteriori studi, prima di poter utilizzare l'anastrozolo in ambito preventivo. Allo scopo di valutare il bilancio rischi-benefici dell'uso dell'anastrozolo in donne affette da carcinoma mammario non invasivo (DCIS, Ductal Carcinoma In Situ) e in soggetti sani a maggior rischio, è stato recentemente avviato uno studio internazionale di fase III in donne in postmenopausa di età compresa tra 40 e 70 anni (IBIS II). L'aumento del rischio nei soggetti sani è determinato sulla base di storia familiare, precedenti malattie proliferative benigne della mammella, densità mammografica e nulliparità. Il gruppo di pazienti affette da DCIS verranno trattate per 5 anni con anastrozolo 1 mg/die vs tamoxifene 20 mg/die. Il gruppo dei soggetti sani a maggior rischio riceverà anastrozolo o placebo per 5 anni.

Prevenzione per i tumori con recettori estrogenici negativi

La maggiore priorità scientifica e clinica per la prevenzione del carcinoma mammario rimane tuttavia la ricerca di nuovi agenti farmacologici per prevenire l'insorgenza del tumore mammario ER-. Attualmente ci si sta concentrando su studi di fase II con biomarcatori (es, atipie nel lavaggio dei dotti galattofori) nelle patologie intraepiteliali (DCIS ER-, LIN, iperplasia duttale atipica) o su studi preoperatori di 2-6 settimane. Tra i diversi agenti in studio, sono in fase clinica gli inibitori della tirosinchinasi, gli inibitori delle chinasi ciclino-dipendenti, i ligandi del peroxisome proliferator-activated receptor g

(PPARg ligandi o glitazoni), i ligandi dei recettori RXR (rexinoidi), gli inibitori selettivi di COX-2, gli agenti demetilanti e gli inibitori della deacetilazione istonica, i derivati della vitamina D3, gli antiossidanti naturali. Stanno per essere attivati due studi di trattamento prechirurgico che prevedono l'impiego di anti-COX2 e di modulatori dell'EGFR (epidermal growth factor receptor).

Lo studio di sostanze potenzialmente preventive in trial di fase II con marcatori intermedi e con l'ausilio delle nuove nanotecnologie di genetica molecolare e di proteomica permetterà lo screening rapido ed efficiente di sostanze preventive per ridurre l'incidenza e la mortalità, mantenendo in primo piano l'obiettivo di un'utilità in termini di sanità pubblica.

Consulenza genetica e familiarità per ca. mammario e ovarico

La maggior parte dei tumori alla mammella e all'ovaio è sporadica e solo il 5-7% circa dei tumori mammari e il 10% dei tumori ovarici sono ereditari. Negli ultimi anni sono stati isolati due geni (BRCA1 e BRCA2) le cui mutazioni predispongono all'insorgenza di tumore alla mammella e all'ovaio e che si stima siano responsabili di circa l'80% delle sindromi ereditarie che interessano questi due organi e di 2/3 dei tumori ereditari alla sola mammella.

I soggetti che sono portatori di una mutazione di questi geni hanno il 50% di probabilità di trasmettere il gene alterato alla progenie. Le donne che sono portatrici di una mutazione nei geni BRCA1 o BRCA2 hanno una probabilità del 50-80% di sviluppare un tumore alla mammella nell'arco di vita (rispetto al 10% della popolazione generale), e un rischio di sviluppare un tumore all'ovaio del 20-40% (nel caso del BRCA1) e del 10-20% (nel caso del BRCA2) rispetto all'1-2% della popolazione generale. Sicuramente esistono altri geni che, se alterati, aumentano il rischio di sviluppare un tumore alla mammella e, in minor misura, all'ovaio. Inoltre le mutazioni del BRCA1 o 2 determinano un rischio relativo pari a 2-4 volte di sviluppare un tumore in altri organi anche nei maschi: alla prostata e al colon nel caso di mutazioni BRCA1, alla mammella maschile, al cavo orale, stomaco, pancreas, prostata e melanoma nel caso di mutazioni del BRCA2.

Recentemente sono stati messi a punto alcuni modelli statistici per valutare sia la probabilità di essere portatori di una mutazione nei geni BRCA1 e 2 sia il rischio individuale di sviluppare la malattia. Questi modelli sono un utile strumento che assiste l'oncologo nella discussione con il soggetto a rischio (probando) sul livello di rischio e sull'indicazione al test genetico. Questi modelli di predizione prendono in considerazione la relazione tra i parenti affetti da tumore alla mammella e all'ovaio, l'età alla diagnosi e l'età dei parenti non affetti e calcolano la probabilità di mutazione. Da questo consegue la necessità di ottenere una raccolta completa della storia familiare di tutti i consanguinei di primo e secondo grado, compresi i soggetti non affetti, per valutare la probabilità di mutazione genetica nel probando. La probabilità di mutazione del 10% è considerata la soglia sopra la quale è indicato il test genetico; questa probabilità del 10% è rispettivamente 80 e 230 volte superiore alla frequenza di mu-

tazioni del BRCA-1 e -2 nella popolazione generale. Per l'accurata valutazione della probabilità di mutazione è opportuno riferire la paziente a un centro di riferimento oncologico in cui è presente un servizio di consulenza genetica. Tuttavia, a scopo pratico possono essere utili i seguenti criteri indicati dall'ASCO per porre il sospetto di una predisposizione genetica:

- famiglie con più di due casi di tumore alla mammella e uno o più casi di tumore all'ovaio diagnosticato a qualsiasi età;
- famiglie con più di tre casi di tumore alla mammella diagnosticati prima dei 50 anni;
- coppie di sorelle con i seguenti tumori diagnosticati prima dei 50 anni:
 - entrambe tumore alla mammella;
 - entrambe tumore all'ovaio;
 - l'una con tumore alla mammella e l'altra con tumore all'ovaio.

Contrariamente a quanto si crede comunemente, la consulenza genetica si rivolge in primo luogo alle pazienti già affette da carcinoma alla mammella e all'ovaio, essendo in questi soggetti più probabile una predisposizione genetica e quindi un maggior rischio di seconda neoplasia. Inoltre, per ridurre gli errori di interpretazione della sequenza dei geni legata alla normale variabilità fra soggetti (polimorfismo), è sempre preferibile effettuare il test genetico nei soggetti già affetti, in cui il genotipo alterato ha dato una manifestazione fenotipica (clinica).

La consulenza genetica si articola in diverse fasi: nella prima fase vengono raccolte le informazioni sui parenti di primo e di secondo grado mediante una scheda autocompilata (raccolta del pedigree); si valuta quindi la probabilità che sia presente una mutazione di BRCA1 e 2 con l'aiuto di modelli statistici computerizzati. Per i soggetti con probabilità > 10% si programma una sessione di consulenza pre-test per fornire nozioni di genetica di base, discutere gli aspetti tecnici e i limiti del test genetico e le sue implicazioni (mediante anche l'utilizzo di materiale visivo). La fase pre-test è seguita da un periodo di riflessione (in genere alcune settimane) in cui il soggetto decide se effettuare il test genetico. Se il test genetico viene eseguito, segue una fase di consulenza post-test, che include il programma personalizzato di controlli e prevenzione.

Test genetico: attualmente il test genetico consiste nel prelievo di sangue periferico per il se-

RISULTATI DEL TEST

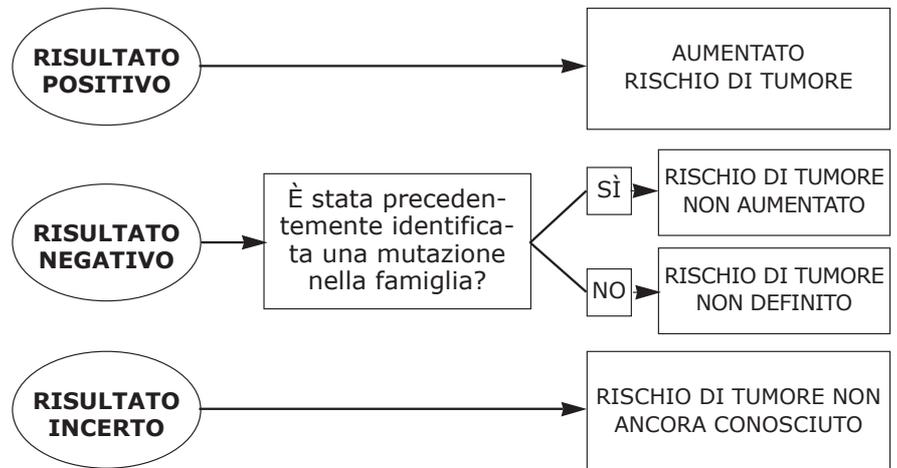


Fig. 2.

quenziamento dei 2 geni nel DNA dei linfociti. Il test più diffuso viene eseguito presso un laboratorio americano che è l'unico attualmente in grado di offrire in tempi brevi (circa 4-6 settimane) un referto con elevata affidabilità. I costi del test sul primo componente della famiglia (screening dei geni) sono di 2580\$, mentre scendono a circa 300\$ nei parenti una volta accertata la mutazione. I possibili risultati del test genetico sono illustrati nella figura 2.

In genere la consulenza genetica dura circa 2-3

sessioni di 1 ora l'una e viene impostata in maniera non direttiva da parte dell'operatore sanitario (consulente genetico e oncologo). In particolare la scelta se effettuare il test è personale perché attualmente sono ancora notevoli le incertezze legate sia al risultato del test genetico che alle strategie di controllo e prevenzione. Inoltre le implicazioni del risultato del test ricadono su altri consanguinei e hanno possibili conseguenze a livello legale, assicurativo, lavorativo e psicologico. Si adotta quindi un approccio non direttivo per determinare in maniera naturale la scelta tra i soggetti che desiderano conoscere il proprio rischio ed affrontare misure di prevenzione e coloro che al contrario preferiscono, avendone il diritto, di eludere il problema.

Nei soggetti con probabilità > 10% di mutazione il programma di controlli intensificati secondo le attuali raccomandazioni internazionali è schematizzato nella tabella 4.

TAB. 4

Esame	Frequenza
Mammografia dopo i 30-35 anni	Ogni 12 mesi
Autopalpazione dopo i 20 anni	Ogni mese
Esame clinico ed ecografia mammaria	Ogni 6 mesi
Eco-transvaginale e CA ¹²⁵ dopo i 35 anni	Ogni 12 mesi

Biopsia del linfonodo sentinella

Gli studi sul valore predittivo del linfonodo sentinella nei confronti di tutti i linfonodi asportati chirurgicamente e gli studi randomizzati che hanno confrontato la dissezione ascellare di routine e la dissezione ascellare sulla base dell'istologia del linfonodo sentinella hanno ormai dimostrato la validità della metodica sia per quanto riguarda il valore predittivo negativo del linfonodo sentinella (LS) nei confronti degli altri linfonodi ascellari asportati, sia per quanto riguarda il valore predittivo positivo (raccomandazione tipo A, livello di evidenza I). La metodica è in grado di riconoscere un interessamento metastatico anche minimo (micrometastasi) in pazienti con ascella clinicamente negativa.

La corretta applicazione del metodo "linfonodo sentinella" non può prescindere dalla collaborazione tra il chirurgo, il medico nucleare, il radiologo e l'anatomo-patologo. Ognuna di queste competenze ha infatti un ruolo fondamentale nelle diverse fasi della procedura dalla corretta identificazione, all'isolamento e all'esame istopatologico del linfonodo sentinella. Solo attraverso l'ottimizzazione di ognuna delle diverse fasi si raggiunge un adeguato standard di accuratezza.

Definizione

Il linfonodo sentinella è il primo linfonodo (o linfonodi) che riceve linfa direttamente dal tumore. Ovvero: linfonodo sentinella è ogni linfonodo che riceve direttamente linfa dal tumore.

Raccomandazioni generali

La localizzazione del linfonodo sentinella deve essere eseguita in donne con carcinoma infiltrante della mammella accertato biopicamente, o già sottoposte a tumorectomia o quadrantectomia per carcinoma infiltrante. Un esame citologico positivo o sospetto, con quadro strumentale suggestivo di carcinoma invasivo, può anche essere indicazione sufficiente per effettuare la biopsia del linfonodo sentinella. I linfonodi ascellari devono essere clinicamente negativi. Fatta salva questa ultima condizione, la metodica può essere utilizzata anche nel corso di una mastectomia. La dimostrazione istopatologica dell'interessamento anche solo micrometastatico del linfonodo sentinella richiede la dissezione totale dell'ascella. Sono in corso studi clinici rando-

mizzati per verificare la necessità della dissezione ascellare in caso di micrometastasi o di presenza di cellule tumorali isolate nel linfonodo sentinella.

Devono essere escluse pazienti con lesioni radiologicamente e/o clinicamente multicentriche, come pure donne in stato di gravidanza o di allattamento. Si consiglia di non sottoporre alla tecnica del linfonodo sentinella pazienti con carcinomi mammari di voluminose dimensioni ($\varnothing > 3$ cm); infatti in questi casi, oltre al rischio elevato di metastasi ascellari (60%), è altresì aumentato il rischio di "salto" del linfonodo sentinella perché totalmente metastatico. La metodica del linfonodo sentinella nella pratica clinica deve essere condotta da un chirurgo e da uno specialista in medicina nucleare, che dovrebbero aver seguito un corso specifico in questa tecnica.

Almeno un chirurgo e un medico nucleare di ogni Centro dovrebbero effettuare una curva di apprendimento di almeno 30 casi consecutivi, praticando la ricerca del linfonodo sentinella e la dissezione ascellare contemporanea con un tasso di identificazione non inferiore al 90% e una percentuale di falsi negativi non superiore al 3-4%.

A questi è poi affidato il compito di "tutor" nei confronti degli altri colleghi dell'équipe. Tutte le fasi della procedura devono essere accuratamente documentate e annotate.

La medicina nucleare è responsabile unica per quanto riguarda la preparazione del materiale da inoculare e dell'acquisizione e interpretazione delle immagini linfo-scintigrafiche.

Identificazione del linfonodo sentinella

Le metodiche sperimentate e accreditate per l'identificazione del linfonodo sentinella prevedono l'utilizzo di un colorante vitale (patent blue-V), l'uso di un tracciante radioattivo o la combinazione di entrambi i metodi. L'esperienza dei diversi Autori dimostra valori di affidabilità variabili dal 65-90% per il colorante vitale al 94-99% per l'uso del tracciante radioattivo combinato o meno con il colorante. Pertanto è consigliabile utilizzare entrambe le metodiche, anche se in base alle recenti esperienze è ormai chiaro che il tracciante radioattivo, in caso di unica metodica, dà maggiori garanzie che giustificano i costi più elevati e gli eventuali problemi organizzativi.

Colorante vitale (Patent Blue-V)

Punto di inoculo. Il colorante vitale può essere iniettato per via subdermica o peritumorale. Nel primo caso, dopo l'induzione dell'anestesia generale, si procede all'iniezione subdermica di 0.2-0.4 ml di Patent Blue-V sulla proiezione cutanea della neoplasia, e si esegue un delicato massaggio dell'area iniettata per agevolare la progressione del colorante verso il cavo ascellare. Volumi di iniezione maggiori determinano un tatuaggio dell'area iniettata che tende a persistere a lungo e non agevolano il reperimento del linfonodo sentinella. Nel secondo caso bisogna iniettare volumi maggiori in due o più punti peri-tumorali: 1-2 ml per tumori nel quadrante supero-esterno; 2-3 ml per tumori alla confluenza dei quadranti esterni o interni; 3-4 ml per tumori nei quadranti inferiori. Anche in questo caso è necessario massaggiare l'area di iniezione per ottenere una più rapida diffusione del colorante verso il cavo ascellare. L'intervento può iniziare dopo circa 10 minuti.

La via subdermica offre alcuni vantaggi: anzitutto, il minor volume iniettato rende più agevole l'exeresi e la valutazione patologica del T, soprattutto in caso di neoplasie di piccole dimensioni; si riduce, inoltre, il tatuaggio cutaneo per diffusione dall'area tumorale. L'adozione della stessa via utilizzata per l'iniezione del radiotracciante aumenta la corrispondenza tra le due metodiche nell'identificazione del linfonodo sentinella; infine, da un punto di vista anatomico e fisiopatologico, mediante la via subdermica il colorante viene iniettato direttamente nel plesso linfatico subdermico che riveste la maggior importanza per quel che riguarda il drenaggio del tumore verso il cavo ascellare omolaterale. Questo plesso riceve infatti la linfa dal plesso papillare (superficiale) ed è direttamente connesso con i linfatici intramammari profondi che drenano l'area tumorale, per cui il colorante raggiunge con maggiore rapidità il linfonodo sentinella nel cavo ascellare omolaterale.

Tracciante radioattivo

Punto di inoculo. Si utilizzano particelle colloidali di albumina umana, di dimensioni comprese tra 20 e 80 nanometri (Nanocoll) marcate con ^{99m}Tc . La soluzione contenente il tracciante radioattivo (0.2 mCi di ^{99m}Tc in un volume di 0.2-0.4 ml, seguito da 0.2 ml di soluzione fisiologica o aria) viene inoculata mediante ago da 25 G con iniezione sotto il derma in corrispondenza della lesione mammaria. Nelle pazienti che presentano neoplasia in sede profonda, si procederà all'inoculo peritumorale del tracciante in un volume di 0.5 ml, mantenendo invariata la dose di ^{99m}Tc . La paziente sarà invitata a massaggiare, delicatamente, per alcuni minuti la zona dell'inoculo onde facilitare ed accelerare il drenaggio linfatico. Nel caso di pazienti obese si consiglia di aumentare la dose a 0.3-0.4 mCi. L'inoculo intratumorale è sconsigliato.

Imaging. La linfoscintigrafia può essere eseguita il giorno precedente l'intervento chirurgico o il giorno stesso almeno una-due ore prima dell'intervento. La scintigrafia dinamica che consente di acquisire immagini a breve distanza dall'iniezione è consigliata, ma le immagini devono essere registrate almeno dopo 15' minuti dall'inoculo e, se richiesto, dopo 3 e dopo 24 ore.

La proiezione obliqua anteriore a 45° permette di distinguere meglio il punto di inoculo dal linfonodo sentinella ascellare. La proiezione anteriore è ideale per i linfonodi della catena mammaria interna. Per individuare la posizione del primo linfonodo drenante il tessuto neoplastico vengono effettuate proiezioni obliquo-anteriori, mantenendo la superficie della testata della gammacamera il più possibile parallela al cavo ascellare; con l'aiuto di una sorgente puntiforme di ^{57}Co si evidenzia la proiezione cutanea dello stesso linfonodo che viene segnalato con un marker indelebile cutaneo. L'immagine linfoscintigrafica disponibile al momento dell'intervento è di grande utilità per il chirurgo in quanto consente di rilevare la sede e la presenza di uno o più linfonodi.

Impiego della sonda. Durante l'intervento chirurgico si utilizza una sonda per rilevare la radiazione gamma. La sonda viene passata molto lentamente e perpendicolarmente ai linfonodi del cavo ascellare per valutare il punto di maggiore emissione del segnale.

Requisiti tecnici per sonde RGS. La sonda per chirurgia radioguidata (RGS) converte la radioattività rivelata sia in un segnale analogico che in un segnale acustico di intensità e frequenza proporzionale all'attività presente nella regione in esame. Per le applicazioni considerate, una sonda deve essere caratterizzata da una elevata sensibilità, che consente di rivelare attività molto ridotte, e da una elevata risoluzione spaziale, che consente di discriminare due regioni tissutali captanti e vicine.

In generale, le sonde sono formate da un rivelatore, che può essere composto da un cristallo scintillatore [per es. NaI (TI) o CsI(Tl)] o da un semiconduttore (CdTe), a sua volta protetto da uno schermo laterale metallico e dotato di un collimatore, per ridurre l'effetto della radiazione diffusa. Le caratteristiche geometriche e i tipi di materiale del rivelatore, della schermatura e della collimazione ne determinano le fondamentali proprietà fisiche, quali l'efficienza, la sensibilità, l'intervallo di risposta lineare e la risoluzione spaziale. Alcune sonde, dotate di collimazione variabile, consentono di variare la risoluzione spaziale e la sensibilità.

Per le applicazioni della chirurgia radioguidata della mammella la sensibilità risulta essere una caratteristica fondamentale. I rivelatori a scintillazione sono tipicamente caratterizzati da un'elevata sensibilità e una discreta risoluzione spaziale; le sonde a semiconduttore offrono generalmente una sensibilità inferiore ma una migliore risoluzione spaziale, caratteristica questa di rilevante importanza per potere identificare il LS soprattutto

nelle pazienti con un punto di inoculo/tumore vicino all'ascella. Hanno inoltre minori dimensioni e una maggior maneggevolezza.

Alcune sonde sono collegate a un analizzatore, attraverso il quale è possibile regolare vari parametri in funzione delle applicazioni (per esempio la soglia e la larghezza finestra energetica di acquisizione, la scala di sensibilità), effettuare la calibrazione e visualizzare il segnale di output (count rate). Un'altra tipologia di sonde dispone di un microprocessore particolare che, unitamente alla natura del cristallo (CdZnTe), permette di mantenere la calibrazione pre-impostata. La corretta rivelazione intraoperatoria del linfonodo sentinella dipende anche dal funzionamento e dalla risposta dello strumento di rivelazione. Fondamentale, in tutte le sonde, è il controllo di qualità da effettuarsi scadenzato e a registro. Responsabile delle apparecchiature è il medico nucleare. A questo riguardo è stato messo a punto un opportuno protocollo cui hanno partecipato le principali società che si occupano della metodica (GISCRIS, AIMN, AIFM e FONCaM).

Tecnica chirurgica

Per l'individuazione del linfonodo sentinella il chirurgo praticherà una piccola incisione sulla linea ideale di incisione per la dissezione ascellare. Nei casi in cui il tumore è situato al quadrante superiore esterno l'accesso al LS avviene agevolmente attraverso la stessa breccia chirurgica utilizzata per l'exeresi del tumore. La ricerca del linfonodo sentinella avverrà identificando i vasi linfatici colorati di blu seguiti fino al primo linfonodo drenante (che appare intensamente colorato di blu) o/e mediante la sonda inserita in una guaina sterile, che mossa delicatamente all'interno della breccia chirurgica permette di identificare il linfonodo che emette il maggiore segnale. Generalmente c'è concordanza tra i linfonodi blu e radioattivi (caldi). In questo caso il LS è il primo linfonodo blu con radioattività. In alcune circostanze il primo linfonodo caldo non è blu a causa della possibile diversa sede di iniezione del colorante e del radiofarmaco. In questo caso il primo linfonodo caldo ma non blu è classificato come LS. Altre volte il primo linfonodo che sembra drenare i linfatici provenienti dal tumore è blu ma non caldo, mentre il primo linfonodo caldo è situato più distalmente dal tumore: in questo caso è difficile definire con esattezza quale sia il LS ed ambedue dovrebbero essere asportati ed esaminati. I linfonodi blu situati più distalmente rispetto al primo linfonodo blu o rispetto al primo linfonodo caldo possono essere lasciati in situ, mentre i linfonodi caldi situati più distalmente al primo linfonodo caldo dovrebbero essere rimossi perché è difficile stabilire quale linfonodo caldo sia realmente il LS.

Una verifica finale dell'area di biopsia consentirà di verificare la totale assenza di captazione nel letto operatorio.

La presenza di linfonodi captanti in sede mammaria interna è evenienza non frequente. Se il chirurgo desidera esaminare i linfonodi situati in questa sede, che di solito sono localizzati nel secondo, terzo spazio intercostale, tale localizzazione è possibile attraverso la stessa incisione utilizzata per l'exeresi del tumore nel quadrante superiore interno o per mezzo di un'incisione arcuata: si raggiunge il punto dove il segnale è più evidente e si asportano i linfonodi captanti per via extra pleurica, preservando i vasi mammari interni. Al momento attuale non esistono tuttavia delle linee comportamentali codificate per le implicazioni terapeutiche che derivano dalla conoscenza dello stato linfoghiandolare mammario interno. Tutti i linfonodi classificati "sentinella" devono essere prelevati ed esaminati istologicamente e nel caso dell'utilizzo del tracciante iniziando da quello che presenta la massima captazione.

Come già detto nelle raccomandazioni generali, ogni fase della ricerca del LS deve essere accuratamente annotata, con particolare riferimento alla sede e quantità di colorante iniettato, al numero di impulsi registrati dalla sonda, al numero di linfonodi asportati ecc.

Se nessun linfonodo sentinella viene evidenziato è necessario procedere con la dissezione ascellare. Se nella ricerca del LS il chirurgo apprezza un linfonodo clinicamente sospetto è opportuno che lo asporti per poterlo esaminare.

Si raccomanda l'osservazione degli esiti, acuti e cronici, che devono essere ancora quantizzati (vedi paragrafo degli esiti dopo chirurgia).

Lesioni non palpabili

Il reperimento di una neoplasia non palpabile può essere effettuato con una delle tecniche usuali (filo uncinato, soluzione di carbone sterile). Il linfonodo sentinella si identifica mediante inoculo del radiofarmaco e/o colorante per via subdermica nel punto di proiezione cutanea della lesione. Qualora si desideri anche il reperimento radioimmunoguidato del tumore (metodo ROLL) si devono utilizzare due inoculi differenti per la localizzazione della lesione mammaria (intratumorale) e del linfonodo sentinella (sottocutanea - metodo SNOLL).

Radioprotezione nell'impiego dei traccianti nella chirurgia radioguidata della mammella

I protocolli descritti non presentano particolari problemi di tipo radioprotezionistico, dato che le attività somministrate sono contenute e che le caratteristiche fisiche del radioisotopo sono ottimali.

Le dosi assorbite dai tessuti sani delle pazienti sono limitate (dose media assorbita dall'addome e dalla mammella controlaterale minori di 0.5

TAB. 5 - Stima delle dosi assorbite dagli operatori nel trattamento di 100 pazienti sottoposte alla tecnica del linfonodo sentinella. I dati (valori medi \pm deviazioni standard) sono stati ottenuti considerando il rateo di kerma in aria intorno al paziente e i tempi di permanenza relativi alle varie mansioni

	Dose assorbita (Sv) per 100 casi	Limiti dose annui (Sv) per le persone del pubblico ICRP 60 D. Lgs. 230/95
Mani chirurgo/ferrista	450 \pm 20	50000
Mani anatomopatologo	75 \pm 3	
Cristallino chirurgo	110 \pm 30	15000
Cristallino anatomopatologo	15 \pm 5	
Esposizione globale chirurgo	90 \pm 25	1000
Esposizione globale patologo	15 \pm 4	

mGy e 1 mGy, rispettivamente); gli operatori ricevono dosi molto basse, che non richiedono né una sorveglianza fisica della radioprotezione né una classificazione dei lavoratori nelle categorie di tipo A o B. Nella tabella 5 vengono riportati i valori della dose assorbita nell'ipotesi di eseguire la tecnica descritta su 100 pazienti, che possono essere confrontati con i limiti di dose annui per la popolazione stabiliti dalle Raccomandazioni ICRP 60 e dal D. Lgs. 230/95. L'unico accorgimento che può essere indicato riguarda la predisposizione nei reparti di somministrazione di contenitori speciali per rifiuti radioattivi, in cui raccogliere gli oggetti monouso contaminati (aghi, siringhe, guanti, ecc.) e di opportuni rivelatori di radiazione (contatori proporzionali, contatori GM), che consentano di controllare regolarmente l'eventuale contaminazione delle superfici (lettino, mammografo, ecografo, ecc.). Accorgimenti analoghi non sono invece necessari in sala operatoria, dati i bassi valori delle attività eventualmente presenti (attività media rilevata sulle garze 13 kBq). È da tenere presente che la legislazione vigente in Italia impone, per rifiuti allo stato solido contenenti ^{99m}Tc , un limite pari a 3.7 GBq come massima quantità che può essere scaricata nell'ambiente in esenzione di una specifica autorizzazione nel corso di un anno.

Conclusioni

Vista la consistente casistica disponibile e i risultati degli studi randomizzati, la scelta di eseguire la dissezione ascellare sulla base dell'esame istologico del linfonodo sentinella è raccomandabile nei casi per i quali esiste indicazione e dopo un colloquio con la paziente che illustri i vantaggi, ma anche i possibili rischi connessi con questa metodica. In modo particolare la paziente deve essere informata della possibilità, valutabile nel 3-5% dei casi, che si possa manifestare una ripresa linfonodale ascellare che renda necessario, nel tempo, procedere alla dissezione ascellare completa differita. Per questa ragione è raccomandato un follow-up clinico attento con cadenza semestrale, che consenta di rilevare tempestivamente una eventuale ripresa linfonodale ascellare. È fortemente raccomandato che la paziente prenda visione e sottoscriva un consenso informato dedicato.

Nelle tabelle 6 e 7 sono illustrati alcuni esempi di consenso informato in uso presso strutture sanitarie che hanno consolidato l'esperienza sulla metodica e che possono essere via via modificati in relazione alle diverse procedure di esame istologico del linfonodo sentinella.

TAB. 6 - Consenso informato (I esempio)

Io sottoscritta

sono stata informata dal Dott.

sulla natura della mia malattia e sul tipo di intervento cui dovrò sottopormi. In particolare nel mio caso, mi è stato specificato che fino ad oggi l'intervento chirurgico ha sempre richiesto l'asportazione dei linfonodi del cavo ascellare per avere informazioni sullo stadio di evoluzione della malattia, per poter programmare eventuali ulteriori trattamenti di tipo medico ed evitare il rischio che la malattia si manifesti nuovamente a livello del cavo ascellare.

Di recente, tuttavia, è stata messa a punto una nuova tecnica che prevede l'esame di un particolare linfonodo, denominato "linfonodo sentinella" il cui esame istologico può in molti casi evitare l'intervento completo sul cavo ascellare. In qualche caso il "linfonodo sentinella" può risultare negativo anche se altri linfonodi del cavo ascellare possono essere metastatici. L'esame istologico definitivo del linfonodo sentinella può essere diverso da quello intraoperatorio; in questo caso deve essere programmato un secondo intervento per rimuovere gli altri linfonodi del cavo ascellare.

Decido liberamente nel pieno possesso delle mie facoltà mentali, di sottopormi a dissezione del cavo ascellare solo nel caso in cui il "linfonodo sentinella" sia metastatico o qualora il "linfonodo sentinella" non sia reperibile.

Data

La Paziente

Il Medico

TAB. 7 - Consenso informato (II esempio)

Il giorno ho avuto un colloquio informativo con la Signora

nata il Durante il colloquio ho informato la paziente che gli esami effettuati hanno messo in evidenza la presenza di una neoplasia alla mammella Ho illustrato alla Signora che il trattamento convenzionale prevede una quadrantectomia/ampia resezione e l'asportazione di tutti i linfonodi ascellari, ma in considerazione delle ridotte dimensioni del tumore e dall'assenza di linfonodi ascellari palpabili, è possibile eseguire la biopsia del solo linfonodo sentinella. Un recente studio ha infatti dimostrato che con una tecnica avanzata, che consiste nell'introdurre nell'area intorno al tumore una piccola quantità di un radioisotopo, è possibile individuare con precisione durante l'intervento, per mezzo di una sonda, il linfonodo ascellare che, per primo, potrebbe essere intaccato dalle cellule provenienti dal tumore mammario. Questo linfonodo viene appunto definito "Linfonodo Sentinella". La negatività istologica di questo linfonodo sentinella risulta altamente predittiva della negatività di tutti gli altri linfonodi ascellari.

Sulla base di queste premesse ho spiegato alla Signora che il trattamento per il suo caso prevede l'intervento di ampia escissione del tumore o la quadrantectomia e l'asportazione del solo linfonodo sentinella che, se negativo all'esame intraoperatorio, consente di evitare l'asportazione di tutti i linfonodi ascellari. In caso di positività all'esame istologico si procede necessariamente alla loro asportazione.

Ho aggiunto che, sulla base delle successive informazioni istologiche e biologiche, potrà essere inoltre consigliato un successivo trattamento farmacologico precauzionale. Questo trattamento potrà essere consigliato anche nel caso di negatività di tutti i linfonodi ascellari.

Ho tenuto a precisare che qualora l'asportazione dei linfonodi venisse evitata la probabilità di un successivo interessamento linfonodale è limitata al 2-3% dei casi. A fronte di questo limitato rischio, che può comportare di dover eventualmente subire l'intervento in un tempo successivo, senza influssi sulla probabilità di guarigione, si evitano i danni funzionali e l'edema del braccio che l'intervento in qualche caso comporta.

La paziente ha dimostrato di aver pienamente inteso quanto da me illustrato.

Io sottoscritta confermo che mi è stata data sufficiente opportunità di discutere il trattamento proposto. Sono stata sufficientemente informata riguardo agli scopi, ai metodi, ai potenziali effetti collaterali, e quindi sottoscrivo il mio libero e volontario consenso. Ho ricevuto inoltre una copia di questo modulo di consenso informato.

Data

Firma del Medico

Firma della paziente

.....

Diagnosi

Autoesame

Il 60% delle donne scopre di avere un carcinoma mammario attraverso le proprie dita, quindi una donna deve essere attenta al proprio seno e controllarlo regolarmente. È anche dimostrato che lo stadio medio di malattia alla diagnosi è più favorevole nelle donne che praticano regolarmente l'autoesame rispetto a quelle che non lo praticano e che l'autoesame può fornire informazioni utili al clinico (tempo di comparsa della lesione, sua evoluzione volumetrica nel tempo, ecc.).

L'esecuzione periodica dell'autoesame deve essere quindi raccomandata, senza peraltro colpevolizzare le donne che non desiderano eseguirlo, tenuto conto anche del fatto che può essere causa di falsi allarmi oppure di falsa rassicurazione. I medici di medicina generale e i medici specialisti devono sentirsi impegnati a informare le donne sulle modalità di esecuzione e sugli obiettivi dell'autoesame.

Esame clinico

È l'esame di base in senologia clinica e deve essere l'occasione per affrontare con la donna il problema del tumore della mammella. Fa parte integrante degli accertamenti diagnostici strumentali, fornendo guida alla esecuzione e aiuto alla interpretazione.

Semeiotica e refertazione

I segni clinici di neoplasia non sono molto specifici se non per le forme avanzate. Segni più tipici di tumore maligno sono la presenza di una tumefazione dura a margini irregolari e indistinti, il coinvolgimento cutaneo (retrazione, edema, infiltrazione e ulcerazione), la fissità al muscolo pettorale o alla parete toracica, la secrezione ematica, l'adenopatia ascellare (peraltro aspecifica se si escludono i casi N2), l'adenopatia sopraclaveare e l'aspetto eczematoso del capezzolo nel Paget. La refertazione descrittiva dei segni rilevati è utile: delle lesioni nodulari vanno sempre indicate le dimensioni in cm, misurate con calibro, e la sede, riferendosi ai quattro quadranti e alla regione areolare. Deve sempre essere indicato, con precisione, il giudizio diagnostico conclusivo (negatività, benignità, sospetto). La diagnosi di mastopatia fibroso-cistica (e sinonimi) è lecita solo in presenza di cisti confermate dall'aspirazione o dall'ecografia, mentre nei casi di aumento di consistenza asimmetrico ci si deve limitare alla descrizione del reperto senza fornire interpretazioni di natura che spettano solamente al

patologo. In caso di sospetto è necessario fornire i dati per la stadiazione o direttamente le categorie TNM.

Risultati

La sensibilità è relativamente bassa per le forme T1 (circa il 70%, ma nettamente inferiore per lesioni al di sotto di 1 cm); anche la specificità non è molto elevata per cui vi sarebbe un elevato costo bioptico ove ci si dovesse basare solo sull'esame clinico. Per tutte queste considerazioni è evidente che l'esame clinico da solo non è test sufficiente a escludere la presenza di tumore e che in presenza di qualsiasi reperto anche minimamente dubbio esso deve essere integrato da altri test complementari. Il forte sospetto clinico di neoplasia costituisce peraltro motivo sufficiente alla biopsia salvo i casi in cui la mammografia o altre tecniche diagnostiche permettano una diagnosi certa di benignità (lipoma, fibroadenoma calcifico, ecc.).

Mammografia

La mammografia è la tecnica morfologica che permette l'esplorazione della mammella in tutta la sua completezza e che offre la maggiore sensibilità, in particolare per i tumori in fase iniziale nelle donne con ghiandola mammaria non densa. In presenza di reperto obiettivo all'esame clinico, eseguire la mammografia è sempre opportuno, nelle donne di età superiore ai 40 anni, in quanto consente di migliorare la sensibilità della clinica (specie per neoplasie di limitate dimensioni) e la specificità, evitando l'indicazione alla biopsia in alcuni casi inequivocabilmente benigni alla mammografia (lipoma, fibroadenoma calcifico, ecc.). La mammografia inoltre consente di meglio definire l'estensione e la mono- o multifocalità di eventuali lesioni sospette.

La mammografia deve essere eseguita con apparecchiatura dedicata e con metodologia adeguata al fine di ottenere la migliore immagine con dosi contenute. L'uso di apparecchiature con doppia pista anodica consente di ottenere mammografie più ricche di informazioni anche nelle cosiddette mammelle dense. In molti centri diagnostici è ormai entrata nell'uso corrente la tecnologia digitale. L'immagine è visualizzata in tempo reale su monitor ad alta risoluzione e, successivamente, archiviata su dischi ottici, su pellicola o inviata direttamente ad un PACS (sistema per l'archiviazione elettronica delle immagini).

Indipendentemente dai metodi utilizzati i vantaggi della radiografia digitale rispetto a quella

analogica sono sintetizzabili nei seguenti punti:

- maggiore sensibilità del sistema e quindi necessità di dosi inferiori per ottenere immagini di buona qualità;
- maggiore latitudine di esposizione e quindi possibilità di evidenziare sulla stessa immagine strutture di densità e spessori molto diversi;
- migliore risoluzione di contrasto e quindi possibilità di riconoscere meglio strutture con contrasto intrinseco basso e poco differente;
- capacità di compensare errori di esposizione e quindi buona qualità di tutte le immagini e riduzione del numero di radiogrammi da ripetere;
- refertazione diretta su monitor e quindi risparmio di pellicole;
- archiviazione su sistemi informatici delle immagini e recupero delle stesse in tempo reale;
- trasmissione a distanza delle immagini e quindi teleconsulti;
- possibilità di applicare direttamente sistemi di identificazione di probabile lesione assistita dal computer (CAD).

A fronte dei tanti vantaggi offerti, i sistemi digitali hanno naturalmente anche aspetti negativi; tra questi sono da ricordare soprattutto il costo, piuttosto elevato, e la minore risoluzione spaziale. Il punto di forza della mammografia digitale va cercato nella capacità di compensare gli errori di esposizione e nell'ampio range dinamico che consentono sia di ottenere tutte le mammografie con qualità standard medio-elevata sia di poter percepire con maggiore facilità le alterazioni presenti.

Semeiotica e refertazione

I più comuni segni di neoplasia sono rappresentati da opacità a contorni sfumati o spiculati, microcalcificazioni, distorsione della struttura. Le opacità a contorni netti, specie se su tutta la circonferenza, e demarcate da stria ipertrasparente, depongono per patologia benigna.

Le microcalcificazioni sono presenti in circa il 20% di tutti i carcinomi e nel 40-50% dei carcinomi scoperti in fase preclinica. Quelle di diametro variabile tra 0.1 e 1 mm e con andamento irregolarmente ramificato depongono per neoplasia maligna; quelle rotondeggianti o granulari possono essere associate sia a patologia benigna che maligna. Alcune calcificazioni (in genere di diametro > 1 mm) sono tipiche di alcune lesioni benigne (pregresse galattoforiti, cisti, fibroadenomi).

La distorsione della normale struttura parenchimale può essere l'unico segno radiologico di tumore maligno. Alcune lesioni benigne (radial scar = epitelioidi infiltrante) appaiono come opacità stellari con lunghe propaggini e nucleo centrale radiotrasparente: la diagnosi differenziale in questi casi è difficile e la biopsia è prudenziale. Altri segni indiretti di neoplasia, quali l'ispessimento e la retrazione cutanea, la retrazione del capezzolo o l'aumentata vascolarizzazione, han-

no poca importanza diagnostica in quanto spesso associate a neoplasie voluminose e clinicamente evidenti.

Nella refertazione della mammografia è opportuno seguire criteri semplici:

1. evitare di descrivere i reperti meno significativi (calcificazioni di tipo benigno, microcisti, linfonodi intramammari, ecc.) perché sono spesso causa di ansia; può essere conveniente invece indicare l'entità e l'estensione della componente parenchimo-stromale in rapporto al rischio di errore conseguente alla stessa;
2. segnalare con chiarezza i reperti meritevoli di attenzione, indicando con esattezza la sede della lesione, le dimensioni, l'eventuale presenza di più lesioni e le loro sedi. Nessun segno indelebile deve essere apposto sui radiogrammi originali; in presenza di rilievo clinico occorre specificare se in corrispondenza c'è patologia o meno;
3. indicare con chiarezza se il reperto merita ulteriori accertamenti o una biopsia; ciò soprattutto nel caso di piccole lesioni subcliniche. In tali situazioni specificare sempre che tipo di guida (ecografica o stereotassica) sia necessaria qualora si dovesse ritenere utile un prelievo cito-istologico su lesioni non palpabili.

Ai fini della corretta classificazione e valutazione dei risultati, è necessario che le conclusioni diagnostiche della mammografia siano classificate in 5 classi, in conformità a quanto raccomandato sia in ambito europeo che negli Stati Uniti:

R1: negativo o quadro normale;

R2: benigno;

R3: probabilmente benigno (VPP < 5%);

R4: sospetto (VPP 5-70 %);

R5: positivo (VPP > 70%).

Risultati

La sensibilità della mammografia supera l'85% nelle donne sopra i 40 anni. I risultati sono comunque fortemente influenzati dalla esecuzione tecnica e metodologica dell'esame. L'accuratezza della mammografia si riduce se la componente adiposa è poco rappresentata; in questi casi l'integrazione con l'ecografia è molto utile e talora indispensabile. Il contemporaneo esame clinico permette anche di evidenziare eventuali neoplasie in sede periferica che potrebbero non essere comprese nelle proiezioni standard, nonché le lesioni in situ del capezzolo.

Ecografia

L'esame richiede l'utilizzo di sonde a elevata frequenza (maggiore o uguale di 10 MHz); lineari o anulari, comunque focalizzate sui piani superficiali. Il recente avvento di macchine con piattaforma digitale ha sensibilmente migliorato la definizione e il dettaglio dell'immagine ecografica

e ciò soprattutto grazie all'impiego di nuovi trasduttori a multifrequenza e a larga banda, alla possibilità di registrare le frequenze armoniche tessutali, all'impiego della scansione a grande campo e del compound- scan.

Metodologicamente l'esame deve essere condotto in modo sistematico e facilmente riproducibile, valutando entrambe le mammelle, in ogni quadrante, secondo diverse angolazioni ed esercitando pressioni differenti.

L'ecografia è l'esame di elezione nelle donne giovani e comunque con ghiandola mammaria molto densa. Associata alla mammografia, ne incrementa l'accuratezza diagnostica sia su lesioni palpabili che non palpabili.

Le indicazioni all'ecografia mammaria espresse dall'American College of Radiology nel 1995, e aggiornate nel 1999 e 2001, possono essere così riassunte:

- identificazione e caratterizzazione di lesioni (palpabili e non) e approfondimento di reperti clinico-mammografici dubbi;
- guida per procedure interventistiche (reperimento preoperatorio, prelievo citologico e istologico); (una delle indicazioni più recenti è rappresentata dall'agoaspirazione ecoguidata di linfonodi ascellari sospetti all'ecografia al fine di omettere l'escissione del linfonodo sentinella in caso di positività);
- valutazione di impianti protesici;
- indagine di primo livello per la valutazione di lesioni in donne giovani (età inferiore a 30 anni circa), in allattamento ed in gravidanza;

Il test ha elevatissima specificità per la diagnosi di formazioni cistiche presentando i suoi più evidenti limiti nella individuazione e caratterizzazione delle lesioni precliniche. Presenta un ruolo di prima istanza in alcune situazioni non oncologiche quali flogosi, traumi e mastodinia.

L'impiego del color e del power Doppler fornisce informazioni aggiuntive, ma tuttora discusse, nella diagnosi differenziale tra patologia benigna e maligna, mentre trova indicazione nella diagnosi differenziale tra cicatrice e recidiva.

Semeiotica e refertazione

Gli elementi di diagnosi differenziale si basano sull'analisi di morfologia, struttura, vascolarizzazione e reazione perilesionale.

Più in dettaglio i modelli sono così riassumibili:

- *nodulo maligno*: morfologia irregolare, contorni mal definiti, ecostruttura disomogenea, attenuazione acustica posteriore, iperecogenicità dell'adipe circostante, vascolarizzazione anarchica e ricca con più di un polo. Più raramente nelle forme circoscritte si osserva immagine rotonda, contorni regolari, struttura omogenea, assenza di reazione perilesionale;
- *nodulo benigno*: morfologia regolare o ovale, contorni netti, echi interni assenti (cisti) o deboli ed uniformi, echi sottostanti rinforzati (cisti) o normali, ecostruttura circostante con-

servata, vascolarizzazione assente o periferica e scarsa con un solo polo. A proposito di questo è possibile osservare nel soggetto giovane o per lesioni voluminose più di un polo vasale.

Delle lesioni rilevate si deve fornire la sede nei quattro quadranti, la natura solida/liquida/mista, le dimensioni, la profondità e l'eventuale coinvolgimento della cute e della fascia pettorale. La descrizione della lesione nelle sue caratteristiche della fisica acustica (anecogena, iper-ipoecogena ecc.) è facoltativa o inutile, mentre è obbligatoria la conclusione diagnostica secondo una delle seguenti formule:

U1-negativo: reperto normale;

U2-benigno: lesione cistica o solida con caratteristiche di benignità;

U3-dubbio: segni dubbi con prevalenza di benignità (può essere raccomandato controllo ecografico entro 6 mesi o prelievo cito-istologico);

U4-sospetto: segni di sospetto di neoplasia maligna (indicazione al prelievo cito-istologico o alla biopsia chirurgica);

U5- positivo: segni di neoplasia maligna.

In presenza di rilievo clinico o mammografico occorre specificare se, nella stessa sede, è presente patologia o meno.

Risultati

Grazie al continuo evolversi della tecnologia, l'ecografia è un esame sempre più efficace ed è un prezioso esame complementare alla mammografia. Può essere utilizzata come unico esame diagnostico in situazioni particolari già enunciate, in particolare nelle donne giovani.

Impiegata in associazione alla mammografia, l'ecografia migliora l'accuratezza diagnostica incrementando sia la sensibilità (sino al 90%) sia la specificità (sino al 98%).

Nei programmi di screening, non c'è ancora prova scientifica al ricorso all'ecografia quale unico test diagnostico.

Ecografia con mezzi di contrasto

Si è giunti ormai alla seconda generazione di sostanze (ecoamplificatori) che aumentano il segnale acustico. Queste sostanze generano, con appositi impulsi, frequenze armoniche che consentono di rilevare sia il macrocircolo sia il microcircolo e quindi permettono la valutazione più precisa dei fenomeni di vascolarizzazione, purché impiegate con le più recenti apparecchiature dotate di software dedicati alla gestione dei m.d.c. di seconda generazione. L'analisi più precisa del microcircolo e quindi il rilievo di un'impalcatura vascolare più omogenea e regolare nelle lesioni benigne contro un'evidente irregolarità morfologica e di distribuzione nel carcinoma, ove è possibile osservare anche la presenza di shunt artero-venosi, migliora l'accuratezza della diagnosi differenziale benigno-maligno.

L'uso del m.d.c. è comunque ancora in fase di validazione clinica; allo stato attuale la letteratura evidenzia che il ricorso al mezzo di contrasto permette di aumentare la sensibilità ma comporta riduzione della specificità.

Pneumocistografia

Consiste nell'assunzione di alcune radiografie dopo svuotamento di una cisti e sua insufflazione con aria al fine di studiare le pareti cistiche ed evidenziare eventuali vegetazioni. Attualmente la pneumocistografia è da eseguirsi solo per chiarire alcuni dubbi persistenti dopo ecografia.

Duttogalattografia

Consiste nella esecuzione di una mammografia dopo introduzione nel dotto secernente di mezzo di contrasto radiopaco idrosolubile. Consente di evidenziare difetti di riempimento del dotto causate da vegetazioni intraduttali senza peraltro permettere sicura diagnosi differenziale tra lesioni benigne e lesioni maligne. L'esame è indicato nei casi di secrezione ematica, sieroematica o trasparente, specie se monolaterale e mono-orifiziale, e in presenza di citologia sospetta. Non è indicato in presenza di altri tipi di secrezione in quanto la probabilità di neoplasia altrimenti occulta in tali casi è irrilevante.

Risonanza magnetica

La risonanza magnetica (RM) della mammella deve avvalersi di apparecchiature dotate di hardware e software adeguati. L'esame deve essere semplice, veloce e panoramico (studio simultaneo bilaterale), garantendo immagini di buona qualità e consentendo l'esecuzione di uno studio dinamico con possibile successiva elaborazione delle immagini (sottrazione, MIP, MPR, misurazione di curve intensità di segnale-tempo).

Allo stato dell'arte per produrre una RM di buona qualità, caratterizzata da elevata risoluzione spaziale, temporale e di contrasto, occorrono: apparecchi ad alto-medio campo (1-1.5 T), comunque con gradienti intensi (15-25 mT/m) e ripidi (15 T/m/s), bobine bilaterali multicanale, sequenze veloci con buona sensibilità al mezzo di contrasto, acquisizione 2 o 3D, piani coronali/assiali con sezioni sottili (< 3 mm) e contigue (GAP = 0), FOV di piccole dimensioni (160 x 320 mm), matrice elevata (> 160 x 256), tempo di acquisizione veloce (< 90"). Nel caso di acquisizione di 60 sezioni, si possono ottenere 360 immagini per un esame della durata di circa 8'.

Previo posizionamento di agocannula in una vena periferica la donna, prona e con le mammelle alloggiare in apposite coppe (bobine), viene inserita nel magnete. Alla fase di centratura segue una prima acquisizione, senza mezzo di contra-

sto, quindi l'iniezione rapida in bolo di Gadolinio DTPA, in dose da 1 a 2 mmol/kg, cui seguono altre 5 acquisizioni identiche alla prima.

L'accuratezza diagnostica dell'esame è subordinata alle caratteristiche tecniche e di acquisizione ma in modo determinante anche all'elaborazione delle immagini acquisite. L'elaborazione è pertanto da considerarsi come una delle fasi principali dell'esame.

I programmi di post-processing utili all'uso clinico sono:

- sottrazione: da una o più serie di immagini acquisite dopo iniezione di mezzo di contrasto si sottrae quella acquisita prima dell'iniezione; ciò consente d'evidenziare meglio la lesione di sospetta natura eteroformativa che si è impregnata di mezzo di contrasto;
- ricostruzione multiplanare (MPR, Multiplanar Reconstruction): consente di visualizzare le lesioni secondo i differenti piani nello spazio;
- MIP (Maximum Intensity Projection): somma di tutte le immagini sottratte in un'unica immagine tridimensionale; fornisce una rappresentazione d'insieme di entrambe le mammelle e delle eventuali lesioni;
- analisi funzionale: nel caso di area di enhancement, identificata alla sottrazione, questa viene analizzata mediante la definizione di una "regione di interesse" (ROI), selezionata dal medico radiologo come la più significativa nel contesto della lesione. Questo programma consente di quantificare l'entità e la velocità di enhancement elaborando la curva intensità di segnale/tempo (IS/T), essenziale per la caratterizzazione della lesione.

È possibile acquisire immagini con tecnica di soppressione del grasso. Questa tecnica consente di ridurre l'intensità di segnale del grasso, normalmente assai intenso, favorendo la visualizzazione delle aree di enhancement; tuttavia, allo stato dell'arte, sussistono problemi di omogeneità di campo che condizionano la qualità dell'esame, per cui si consiglia l'acquisizione standard.

Le stimolazioni ormonali, fisiologiche o farmacologiche, condizionano in modo importante il quadro RM. Per questo motivo è preferibile eseguire l'esame nella seconda o terza settimana del ciclo mestruale, e, nelle donne in menopausa, dopo uno o due mesi di sospensione della eventuale terapia ormonale sostitutiva. Il non rispetto di questa modifica aumenta il rischio di casi falsi positivi.

I processi riparativi comportano reazioni infiammatorie focali o diffuse, con iperafflusso ematico e conseguente effetto enhancement talvolta difficilmente differenziabile da quello delle lesioni maligne; la RM andrebbe quindi eseguita ad almeno 6 mesi dall'intervento e a 12 mesi dalla radioterapia. L'esame può comunque essere eseguito immediatamente dopo l'intervento, per alcuni giorni, ed è utile quando esiste il dubbio che la lesione non sia stata rimossa.

È consigliabile, se possibile, che la RM preceda l'esecuzione di manovre di agoaspirazione o di

agobiopsia poiché queste potrebbero alterare il comportamento del segnale precontrasto e il contrast enhancement.

Indicazioni all'esame

Allo stato attuale, la RM mammaria è da considerarsi tecnica da impiegare solo a integrazione della mammografia e dell'ecografia.

Le indicazioni principali sono numerose, e alcune elettive:

- studio di donne a rischio genetico o elevato rischio familiare per carcinoma mammario: l'associazione della RM agli esami tradizionali permette, grazie all'angiogenesi, di intensificare un discreto numero di tumori non altrimenti riconoscibili (tale contributo è particolarmente elevato nelle mammelle radiologicamente dense);
- ricerca di carcinoma primitivo occulto quando gli esami tradizionali siano negativi;
- 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. La sensibilità della RM nell'identificazione di recidive su cicatrice varia dal 93 al 100%, la specificità dall'88 al 100%;
- valutazione di donne con protesi. La RM è la tecnica più efficace per studiare lo stato delle protesi (integrità, capsula fibrosa, dislocazione, migrazione di silicone); in letteratura sono riportati valori di sensibilità e di specificità pari al 75% nel riconoscimento di rottura protesica. La RM permette inoltre di valutare la mammella nativa e in particolare quelle regioni "nascoste" dalla protesi in mammografia ed in ecografia (parete toracica);
- valutazione di mammelle di difficile interpretazione alle tecniche tradizionali e discrepanza tra differenti approcci diagnostici;
- guida per prelievi cito/istologici di lesioni evidenziabili solo con RM: avendo disponibilità dei nuovi apparati stereotassici associati all'uso di bobine di superficie e di aghi amagnetici è possibile l'esecuzione di biopsie cito-micristologiche e di centrature pre-operatorie.

Controindicazioni sono i fatti flogistici, non differenziabili dalle alterazioni a carattere maligno, e tutte le controindicazioni alla RM (pace maker, placche metalliche ecc.).

Semeiotica e refertazione

L'identificazione di lesione si basa sulle immagini elaborate con sottrazione che consentono di visualizzare aree di maggiore vascolarizzazione

(focalità di enhancement). Una volta identificate le possibili lesioni si procede alla valutazione morfologica sulle immagini native e si analizzano le caratteristiche funzionali con l'elaborazione di curve IS/T.

La caratterizzazione delle lesioni mammarie mediante RM è basata soprattutto sulla dinamica del CE (contrast enhancement) dopo somministrazione di mezzo di contrasto paramagnetico. La presenza di enhancement è strettamente correlata alla dinamica del mezzo di contrasto nella lesione, che sembra essere determinata dal volume e dalla permeabilità dei vasi, oltre che dall'ampiezza dello spazio interstiziale. Poiché queste sono caratteristiche intrinseche al processo di angiogenesi delle lesioni maligne, si desume che la risonanza magnetica della mammella possa essere un sistema di rilevazione e di quantificazione dello stesso processo angiogenetico.

I parametri da considerare sono: morfologia, margini, caratteristiche dell'enhancement (omogeneo, disomogeneo, centripeto, centrifugo), intensità di segnale iniziale, andamento della curva intensità di segnale/tempo. I criteri di malignità, per quanto concerne l'aspetto morfologico, sono gli stessi delle tecniche tradizionali: lesioni irregolari, a margini sfumati o raggiati; l'aspetto funzionale delle lesioni maligne è caratterizzato dalle caratteristiche di enhancement: disomogeneo, ad andamento centripeto, rapido ed intenso, ma di breve durata. Tipico delle lesioni maligne è un enhancement intenso alla prima misurazione dopo iniezione di mezzo di contrasto, con incremento dell'intensità di segnale superiore al 70-100% rispetto a quella iniziale, quindi con curva IS/T ad inizio ripido, che decresce velocemente, con aspetto definito wash out, ovvero di dilavamento del mezzo di contrasto.

Le lesioni benigne hanno morfologia regolare, margini regolari ed enhancement omogeneo ad andamento lento e progressivo.

Per valutare il numero delle lesioni ed i rapporti con i tessuti circostanti è utile proseguire nell'elaborazione con MIP ed MPR.

Il referto deve segnalare la presenza di focalità di enhancement, la sede, le dimensioni, l'ipotesi di natura e i rapporti con i tessuti circostanti. Poiché spesso la RM viene eseguita per risolvere un dubbio diagnostico evidenziato da esami tradizionali, occorre fare riferimento a questi esami ed esprimere una conclusione diagnostica o suggerire, indicandoli, eventuali ulteriori accertamenti.

È necessario sottolineare che la RM non è proponibile come primo esame di diagnostica senologica e che devono essere rispettate le indicazioni d'esame; in caso contrario aumenta il rischio di casi dubbi o falsi positivi. Quando la RM evidenzia lesioni non visualizzate dalle indagini tradizionali, anche in caso di ecografia negativa, è spesso risolutivo rivalutare il caso con una seconda ecografia, mirata, guidata dalle immagini RM.

Risultati

La RM della mammella è caratterizzata da elevata sensibilità, che per il carcinoma infiltrante si attesta tra il 95 ed il 100%, per il carcinoma duttale in situ è circa dell'80%. Il valore predittivo negativo per il carcinoma infiltrante è vicino al 100%. Su questi valori esiste completo accordo tra i vari Autori. La specificità, tuttavia, allo stato dell'arte, è circa assai inferiore.

I limiti di questa tecnica sono legati a fenomeni di iperafflusso vascolare, come flogosi, o attività iperproliferativa, che possono presentarsi con caratteristiche simili a quelle delle lesioni maligne.

Scintigrafia mammaria

La scintigrafia mammaria (SM) si basa sull'accumulo di radionuclidi nel carcinoma in rapporto alla aumentata perfusione del tessuto e alla presenza citoplasmatica dei mitocondri, sede di fissazione dei radiofarmaci.

Per un corretto impiego della SM è necessario conoscere la data delle ultime mestruazioni, escludere una gravidanza, valutare gli accertamenti diagnostici già effettuati.

La SM deve essere effettuata almeno 4 settimane dopo l'effettuazione di una core biopsy o una biopsia escissionale.

Procedura

Viene effettuata dopo la somministrazione endovena di Tc-99m Sestamibi; questo radiofarmaco si concentra elettivamente nelle cellule a maggior attività metabolica e quindi anche in quelle neoplastiche (il rapporto di concentrazione del Sestamibi tra cellule neoplastiche e sangue raggiunge il valore di circa 9:1). È preferibile iniettare il radionuclide nel braccio controlaterale alla mammella con lesione da studiare. La somministrazione del radiofarmaco va fatta mediante butterfly e deve essere seguita da un bolo di soluzione salina (10-30 cc).

La dosimetria dipende dall'attività iniettata: mediamente 550 Mbq (5 mCi) per un adulto con una dose totale di esposizione al corpo comunque inferiore a 5 mSv. La dosimetria media è 0.039 mGy/MBq (0.14 rad) nella colecisti (organo critico); l'effective dose è di 0.0085 mSv/MBq (0.52 rem/mCi) per l'intero corpo.

Alcuni minuti (5-10) dopo la somministrazione del radiofarmaco vengono acquisite routinariamente 2 proiezioni laterali delle mammelle con la paziente in decubito prono; tenendo le braccia iperestese è possibile studiare anche i cavi ascellari. Successivamente viene acquisita una proiezione anteriore del torace con la paziente in decubito supino o in stazione eretta.

Ogni immagine può essere acquisita per 5 minuti o registrando almeno 600 Kconti (con la sola mammella nel campo di vista della gamma-camera).

A completamento dell'indagine planare, in alcuni casi e da valutare volta per volta, può essere utile l'esecuzione di una PET (tomografia ad emissione di positroni) o meglio di una TC-PET. La PET evidenzia elettivamente le cellule neoplastiche; è tecnica molto sensibile ma è gravata da bassa risoluzione spaziale e non vede lesioni di diametro inferiore a 4-5 mm. La PET non evidenzia nemmeno le lesioni tumorali con poche cellule neoplastiche vitali e le forme ben differenziate. Come per tutte le indagini funzionali, i fenomeni infiammatori sono causa di falsi positivi.

Analisi delle immagini

L'analisi qualitativa e la lettura della SM va effettuata sul monitor del computer in modo da ottimizzare il contrasto delle immagini. Può essere opportuno impiegare scale di grigio di tipo logaritmico così da poter valutare meglio eventuali lesioni piccole e con bassi conteggi.

Esistono quadri tipici di captazione del Tc-99m Sestamibi nelle mammelle:

- captazione bassissima e omogenea nelle 2 mammelle, tipica in mammelle normali con una significativa componente adiposa;
- captazione focale o plurifocale più intensa del fondo di almeno 1.5 volte, associata in genere a presenza di tessuto neoplastico maligno;
- captazione estremamente eterogenea o diffusa, in una sola delle due mammelle, associata nella maggioranza dei casi a tessuto neoplastico maligno;
- captazione bilaterale diffusa, non intensa e pressoché omogenea, frequente nei primi giorni del ciclo mestruale.

Indicazioni/applicazioni

La SM può essere utilizzata come indagine integrativa dopo la mammografia e/o l'ecografia nei seguenti casi:

1. lesioni mammarie nodulari, palpabili clinicamente (diametro ≥ 10 mm), in cui la mammografia e l'ecografia non siano risultate diagnostiche o di non univoca interpretazione (radiodensità, presenza di tessuto cicatriziale, ecc.);
2. lesioni mammarie non nodulari, mammograficamente sospette per carcinoma (i.e. calcificazioni, distorsioni parenchimali, ecc.);
3. possibile multicentricità di lesioni maligne già diagnosticate;
4. valutazione dell'efficacia della chemioterapia neoadiuvante;
5. sospetta recidiva in pazienti portatrici di protesi;
6. ricerca di carcinoma mammario occulto a presentazione ascellare.

Nell'ambito della Medicina Nucleare ci si attendono buoni risultati dalla PET. Allo stato attuale delle conoscenze le indicazioni della PET possono essere così sintetizzate:

- ricerca di lesione primitiva in presenza di marker aumentati o per scoperta di linfonodi metastatici (la sensibilità è molto elevata per lesioni di diametro superiore a 5 mm);
 - stadiazione di lesione nota;
 - diagnosi differenziale tra tumore e cicatrice;
 - valutazione dell'aggressività del tumore (c'è correlazione con il grading istologico);
 - valutazione predittiva della risposta alla terapia.
- Uno dei ruoli più elettivi della PET è la ricerca di metastasi, sia nei tessuti molli che nelle ossa.

Refertazione

Il referto deve sempre contenere, dopo una breve ma precisa descrizione del protocollo di acquisizione eseguito, un'accurata descrizione del quadro di captazione osservato, una correlazione con il quesito diagnostico ed i risultati degli altri esami diagnostici e quindi una conclusione.

Esame citologico

Viene eseguito su:

- secrezioni dal capezzolo;
- contenuto di cisti;
- materiale da apposizione/abrasione di lesioni erosive del capezzolo;
- agoaspirato di tumefazioni solide palpabili o non palpabili (CP - citologia percutanea).

Indicazioni all'esame citologico

Secrezioni dal capezzolo: nei casi in cui la secrezione sia l'unico segno clinico, l'esame citologico è indicato se la secrezione è ematica, sieroematica o trasparente, specie se monolaterale e monoduttale. La prevalenza di tumore maligno in presenza di ogni altro tipo di secrezione e in assenza di altri reperti clinici è irrilevante.

Contenuto di cisti: l'esame è indicato in presenza di liquido ematico o sieroematico. La prevalenza di cancro in presenza di altro tipo di contenuto è irrilevante.

Lesioni erosive del capezzolo: l'esame è indicato ogni qual volta si ponga il minimo sospetto di Paget.

Tumefazioni solide (CP): l'esame è indicato in presenza di qualsiasi tumefazione la cui ipotesi diagnostica non sia di benignità certa.

Refertazione

La diagnosi descrittiva è facoltativa e, in questo caso, la relazione citopatologica deve essere chiara e succinta. La conclusione diagnostica è invece obbligatoria e deve essere codificata in 5 classi:

- C1-reperto inadeguato per un giudizio diagnostico. La presenza di solo materiale adiposo non può essere considerata in ogni caso come prelievo "inadeguato" poiché in alcuni casi

(prelievo su focolaio di microcalcificazioni probabilmente benigne in mammella adiposa) può essere il reperto atteso;

- C2-reperto negativo per cellule tumorali;
- C3-reperto dubbio, lesione probabilmente benigna, ma presenza di atipie;
- C4-reperto sospetto, con indicazione perentoria alla biopsia chirurgica;
- C5-reperto positivo per cellule tumorali maligne (tappeto di cellule tumorali inequivocabilmente maligne, già riconoscibile a piccolo ingrandimento) con predittività positiva pressoché assoluta (> 99%).

Risultati

La sensibilità per cellule tumorali maligne (sospetti + positivi, inadeguati esclusi) è del 90-95%. La predittività di un referto positivo è superiore al 99%. Il tasso di inadeguati in caso di tumore maligno è inferiore al 10%. In presenza di un referto positivo, verificata l'elevata predittività, la biopsia intraoperatoria può essere omessa. In presenza di un referto sospetto (la predittività oscilla in letteratura tra il 40 e l'80%), la biopsia chirurgica è perentoria, a prescindere dall'evidenza clinica.

In presenza di un referto negativo, stante la possibile falsa negatività, non è possibile negare l'opportunità di una biopsia indicata da altro test diagnostico. Tassi di sensibilità, specificità e predittività non compatibili con quanto su esposto impongono una revisione critica della sequenza prelievo/trattamento/lettura ed eventualmente un confronto con un centro di provata esperienza.

Note di tecnica e di metodologia della CP

Strumentario consigliato:

- aghi monouso, preferibilmente 25-27 G;
- siringa monouso 20 ml;
- apposita impugnatura per vuoto spinto;
- disinfettante per la cute;
- vetrini molati, portavetrini e fissativi concordati con il citopatologo.

Tecnica di prelievo da lesione solida palpabile

Una mano fissa la lesione, l'altra esegue il prelievo. L'aspirazione deve cominciare quando l'ago è stato posizionato, deve essere mantenuta eseguendo piccoli movimenti di vai e vieni multidirezionali (campionamento) e interrotta dolcemente prima di estrarre l'ago. In questa fase l'operatore può ottenere ulteriori informazioni sul tipo di lesione in rapporto al contatto della stessa con l'ago. Potrà infatti valutare la consistenza della lesione e l'agevolezza nell'effettuare i movimenti di campionamento.

Si possono impiegare l'ago solo, l'ago montato

su siringa, la siringa montata su impugnatura; non da tutti accettato, e comunque poco diffuso, è un sistema di aspirazione (manuale, meccanico, telecomandato) connesso all'ago da un sottile raccordo di plastica.

I suddetti metodi consentono, in mani esperte, risultati analoghi per le lesioni maligne e benigne. La tecnica dell'ago solo è gravata da un tasso maggiore di inadeguati nelle lesioni benigne. Il vetrino deve recare i dati essenziali per l'identificazione della paziente, apposti prima del prelievo. È opportuno ripetere il prelievo in caso di apparente inadeguatezza.

TECNICA DI FISSAZIONE E COLORAZIONE

La fissazione è a secco o in metanolo per la colorazione MGG, in etanolo 95% o con apposito spray per colorazione Papanicolaou. Per l'inclusione i fissativi consigliati sono la formalina o il liquido di Bouin-Hollande e la colorazione standard è l'ematossilina eosina.

È possibile, ma non da tutti condiviso, il ricorso a colorazioni rapide al fine di ottenere sia maggiori informazioni in tempo reale sull'adeguatezza del prelievo sia indicazioni di tipo prognostico.

Inconvenienti

Le complicanze sono irrilevanti (infezione, emorragia) e in ogni caso estremamente rare (pneumotorace) se la metodologia è adeguata.

L'inseminamento di cellule neoplastiche lungo il tramite del prelievo è teorico, non è descritto in letteratura per il carcinoma mammario.

Il rischio di inseminamento a distanza è teorico, non è dimostrato da studi clinici controllati.

Esame microistologico, agobiopsia o biopsia percutanea

Il prelievo avviene con aghi di grosso calibro e quindi richiede accorgimenti metodologici particolari (consenso informato; anamnesi accurata per patologie dell'emocoagulazione o allergie all'anestetico; anestesia locale ed eventuale sedazione generale; incisione cutanea; successiva compressione manuale per 10-15 minuti; radiografia dei campioni). In realtà non tutti gli accorgimenti sono messi in atto dai diversi operatori, ma è indubbio che la metodica è più indaginosa della CP. Il tempo medio della procedura varia tra i 15 ed i 60 minuti; il referto può essere ottenuto dopo qualche giorno.

Oggi sono disponibili diverse metodologie di BP: prelievi multipli con aghi a ghigliottina di calibro compreso tra 14 e 20 G e pistola automatica o semiautomatica, prelievo-exeresi (ABBI) con "ago" di calibro fino a 2 cm, prelievo con aspirazione (Mammotome).

Il prelievo per via percutanea di un frammento di tessuto mediante ago (biopsia percutanea) per-

mette l'analisi di tipo istologico della lesione, la conoscenza della sua eventuale invasività e di alcuni parametri biologici ed è gravato da un basso numero di inadeguati. I risultati attesi sono influenzati dal tipo di lesione (nodo o calcificazioni), dal calibro dell'ago e dal numero dei frustoli prelevati; in ogni caso è sempre da tener presente, ai fini della corretta pianificazione chirurgica e terapeutica, che nel 10-30% dei casi con diagnosi microistologica di carcinoma in situ la successiva exeresi chirurgica rivela la presenza di carcinoma invasivo.

Indicazioni al prelievo con ago e scelta della metodica

Lesioni palpabili

Anche se il prelievo con ago permette di risolvere quasi sempre il problema diagnostico della lesione palpabile, è preferibile, salvo casi particolari, ricorrere al prelievo non come completamento del solo esame clinico ma dopo valutazione del quadro mammografico (o almeno ecografico) in modo che esso sia eseguito solo se necessario, al momento giusto e nel punto giusto.

Lesioni non palpabili

Il prelievo con ago deve essere eseguito sotto guida ecografica o radiostereotassica; in alcuni Centri è anche possibile eseguire il prelievo sotto guida RM. In tutti i casi in cui la lesione, anche se scoperta con la mammografia, risulti riconoscibile con ecografia mirata e vi sia certezza che l'immagine ecografica corrisponda a quella mammografica, è preferibile il prelievo ecoguidato perché più semplice, più rapido, più gradito dalla paziente e meno costoso.

Il riscontro sempre più frequente di lesioni non palpabili e le piccole dimensioni delle stesse impongono che l'iter diagnostico sia applicato in modo rigoroso, che l'indicazione al prelievo sia giustificata, che la scelta metodologica (CP versus BP) sia razionale.

In presenza di una lesione di natura dubbia, quindi, il radiologo deve innanzitutto utilizzare indagini di secondo livello o di terzo livello (radiografie mirate, ingrandimento mammografico, eventuale studio ecografico con mezzo di contrasto, eventuali elaborazioni digitali, RM, ecc.) per cercare di caratterizzare meglio la lesione.

Le seguenti considerazioni possono suggerire la giustificazione al prelievo e aiutare nella scelta della metodica:

1. il ricorso al prelievo con ago deve ritenersi necessario se il reperto atteso può modificare il successivo iter diagnostico o l'iter terapeutico (controllo o exeresi, intervallo tra i controlli). Può essere comunque indicato, anche in presenza di quadri mammografici chiaramente sospetti o positivi, per ottenere una diagnosi pre-operatoria definitiva e informare meglio la

paziente sul tipo di intervento chirurgico che verrà effettuato o per evitare l'intervento in due tempi (biopsia diagnostica e successivo intervento radicale);

2. la scelta tra le diverse metodiche deve basarsi sia sulle evidenze scientifiche disponibili (valutazione dei contributi offerti dalle stesse ai fini della diagnosi, della conoscenza dei fattori prognostici, della conoscenza della invasività del carcinoma) sia sulla esperienza personale.

Conviene comunque sempre tener presente che, dovendo e potendo scegliere, sarà sempre preferibile ricorrere alla metodica meno invasiva nei casi in cui i risultati siano sovrapponibili e nei casi in cui le informazioni particolari ottenibili con la tecnica più invasiva (es. diagnosi di invasività, di istotipo) non siano indispensabili o potranno comunque essere ottenute nel proseguo dell'iter terapeutico senza pregiudicare lo stesso.

In sintesi, possono essere proposte le seguenti linee guida: posta l'indicazione al prelievo con ago, la metodica da usare in prima istanza per ottenere ulteriori informazioni diagnostiche dovrebbe essere nella maggior parte dei casi la CP (meno invasiva, meno costosa) riservando la BP ai casi rimasti senza risposta diagnostica (C1-C3, discrepanza tra radiologo e patologo) e ai casi nei quali siano necessarie informazioni che la citologia non può dare (invasività).

Va ribadito comunque che la scelta della metodica spetta agli operatori (radiologo, chirurgo, patologo) che potranno preferire la CP o la BP in rapporto alla propria esperienza; in molti casi, inoltre, la scelta deve essere discussa e concordata, caso per caso, in ambulatorio pluridisciplinare.

Fatta questa premessa, è possibile delineare alcuni indicatori di procedura in casi particolari, tenendo presente che il primo parametro da utilizzare è sempre il VPP dell'ipotesi diagnostica.

Lesioni ritenute probabilmente benigne (BI-RADS 3)

Le lesioni con VPP molto basso (inferiore al 5% circa), e quindi quasi sicuramente benigne, non richiedono necessariamente il prelievo con ago per avere la conferma di benignità perché la possibilità che sfugga un carcinoma è modesta (in alcuni casi può essere proponibile il controllo dopo 6-12 mesi). Può essere comunque consigliabile sottoporre a prelievo quelle lesioni che, pur essendo non palpabili, superino il diametro di 1 cm e per le quali il ritardo diagnostico potrebbe comportare peggioramento della prognosi. In questi casi la CP, se negativa o benigna, può ritenersi sufficiente ed il recupero in tempo utile di eventuali errori sarà affidato al controllo periodico.

Lesioni sospette (BI-RADS 4)

Nel caso di lesioni con VPP compreso tra 5 e 70% il ricorso al prelievo con ago sotto guida

ecografica o stereotassica o RM appare "sempre giustificato e raccomandato". Obiettivi del prelievo sono: ottenere subito maggior certezza di benignità senza ricorrere alla più costosa biopsia chirurgica, scoprire l'eventuale presenza di lesione maligna evitando follow-up lunghi e perciò pericolosi ai fini della prognosi.

Il prelievo ha finalità diagnostica, quindi la CP può essere consigliata quale metodica di prima scelta. Il ricorso alla BP si rende necessario, come già ricordato, per integrare il reperto della CP in caso di campionamento insufficiente (C1), di persistenza di dubbio radiologico pur con diagnosi citologica di C2, di diagnosi citologica C3.

Molti Autori peraltro preferiscono utilizzare come tecnica di primo approccio la BP per la sua maggiore sensibilità e specificità, soprattutto in presenza di sole calcificazioni.

Considerazione a parte meritano in particolare le distorsioni strutturali e il riscontro di microcalcificazioni non molto sospette e distribuite su vasta area. Molte di queste alterazioni sono benigne ma la certezza diagnostica di benignità può derivare solo dall'esame istologico di tutta la lesione. Il prelievo con ago quindi è dirimente solo se positivo.

La resezione chirurgica tout-court peraltro non sempre è la soluzione preferibile, anche per motivi estetici. Nei casi in cui si scelga il follow-up clinico-strumentale, come può accadere in presenza di lesioni molto estese, soprattutto se presenti nel quadrante superomediale e in donne di giovane età, il conforto all'ipotesi di benignità va cercato con altre indagini diagnostiche non invasive quali la risonanza magnetica e la mammoscintigrafia, sebbene occorra tener presente che queste due metodiche sono gravate da una discreta percentuale di falsi negativi in presenza di carcinoma in situ.

L'eventuale successivo prelievo con ago va eseguito in più sedi. Volendo ricorrere a prelievi microbiopici multipli, è consigliabile evitare un eccessivo numero di prelievi in modo da cercare di non provocare modificazioni cicatriziali di difficile valutazione nei successivi controlli.

In presenza di lesioni di questo tipo la scelta metodologica va fatta caso per caso in modo multidisciplinare.

Lesioni molto sospette-positive (BI-RADS 5)

In questi casi, poiché l'indicazione all'exeresi chirurgica è imperativa e quindi l'eventuale negatività del prelievo non modifica tale indicazione, il prelievo con ago potrebbe sembrare superfluo. Bisogna comunque tenere presente che sia la semplice certezza di malignità, ottenibile con CP, sia la conoscenza preoperatoria di lesione invasiva, ottenibile con la BP, pur con i limiti prima ricordati, offrono parametri importanti e utili in rapporto alla pianificazione dell'intervento chirurgico.

Il prelievo con ago ai fini diagnostici va comunque sempre eseguito nei casi in cui:

- la paziente dichiara di preferire la mastecto-

- mia nonostante sia possibile il trattamento conservativo;
- la paziente deve essere sottoposta a terapie non chirurgiche (donne anziane candidate alla terapia ormonale, chemioterapia adiuvante preoperatoria, ecc.);
 - la lesione è pluricentrica (noduli multipli o calcificazioni a focolai o a colata); in questi casi sono necessari prelievi multipli.

Considerazioni conclusive sui prelievi con ago

Il ricorso al prelievo con ago permette di ottenere informazioni utili e talora indispensabili.

Nella maggior parte dei casi i risultati migliori si ottengono se il prelievo viene eseguito al momento giusto e nel punto giusto, quindi dopo la mammografia e/o l'ecografia; naturalmente il prelievo deve essere guidato da queste tecniche se la lesione non è palpabile.

La giustificazione al prelievo con ago deve essere rigorosa e, quando necessario, concordata con tutti gli operatori dell'équipe (radiologo, chirurgo, patologo, oncologo); il prelievo deve essere eseguito solo nei casi in cui il reperto atteso venga ritenuto veramente utile (evitare l'exeresi di lesioni benigne, pianificare la terapia in caso di carcinoma).

Di estrema importanza appare la collaborazione tra radiologo e patologo. Il radiologo non deve limitarsi ad evidenziare un'area focale di patologia

ma deve esprimere la propria ipotesi diagnostica. La collaborazione tra radiologo e patologo esperto in citologia deve quindi essere "cercata" e l'esperienza di ambedue i professionisti deve affinarsi in modo che la BP non sia un ripiego ad una CP mal eseguita o non disponibile. La diagnosi finale deve scaturire da un procedimento che tiene conto del valore predittivo positivo e negativo dei vari elementi di semeiotica radiologica, ecografica, citologica, istologica.

La CP, in mani esperte, offre una sensibilità diagnostica quasi sovrapponibile a quella ottenibile con la BP e quindi nella maggior parte dei casi la CP può essere la tecnica di prima scelta ai fini diagnostici. La BP offre, come vantaggio non altrimenti ottenibile, la possibilità di valutazione istologica della lesione e la conoscenza di invasività; tale parametro è di rilevante importanza in rapporto alla diffusione della tecnica del linfonodo sentinella.

Non è corretto peraltro imporre protocolli e, nei casi in cui gli operatori desiderino ottenere in via preliminare quelle informazioni aggiuntive che solo un preparato di tipo istologico può dare, c'è indicazione alla BP. Poiché peraltro la biopsia percutanea comporta maggior costo e maggior disagio per la paziente rispetto alla CP, il ricorso alla stessa richiede attenta valutazione: deve avvenire in casi selezionati, secondo precisi accordi presi tra tutti gli operatori (radiologo, chirurgo, patologo, ecc.), in modo da evitare che gli svantaggi, biologici e/o economici, possano diventare superiori ai vantaggi.

Esempio di consenso informato al prelievo bioptico con ago

Gentile Signora, questa pagina contiene la sintesi delle informazioni che Le ho dato sull'esame in modo che Lei possa rileggere il tutto con calma e sottoscrivere il consenso all'esecuzione dello stesso.

Descrizione procedura

Un ago del calibro di alcuni millimetri verrà introdotto nella sede della lesione previa anestesia locale e piccola incisione della cute. Se la lesione non è palpabile l'introduzione dell'ago verrà espletata sotto guida ecografica o radiostereotassica.

Dopo il prelievo verrà valutata la necessità di lasciare a dimora, nella sede della lesione, una piccola clip metallica amagnetica; ciò renderà più facile la ricerca e il riconoscimento di eventuali modificazioni nel tempo e la localizzazione pre-operatoria, qualora si rendesse necessario l'intervento chirurgico.

L'esame può durare 20-30 minuti; al termine Lei resterà nel Servizio per altri 20-30 minuti mantenendo la mammella compressa in modo da evitare emorragie.

Risultati attesi, alternative al prelievo

L'esame istologico eseguito sul materiale prelevato attraverso l'ago permetterà una diagnosi accurata della Sua lesione in una elevata percentuale di casi. L'alternativa alla microbiopsia è la biopsia chirurgica.

Se il giudizio diagnostico conclusivo-integrato sarà di benignità le raccomanderemo solo controlli periodici; se sarà necessario attuare provvedimenti terapeutici le saremo d'aiuto.

Rischi della metodica

Come ricordato, la procedura si esegue in anestesia locale. Occasionalmente, durante l'esame, potrà avvertire un momentaneo dolore, dovuto alla stimolazione di qualche piccolo nervo; questa eventualità è poco frequente e non prevedibile.

Infezione, emorragia, puntura della pleura e passaggio di aria nel cavo pleurico sono evenienze veramente rare; comunque si tratta di lesioni ben curabili e non sono stati mai osservati danni permanenti.

Probabili disturbi

La posizione obbligata durante l'esame potrà causarLe un certo indolenzimento al collo ed alla spalla.

Nei giorni successivi alla biopsia potrebbero esserci modesti fastidi nell'area in cui è stato eseguito il

prelievo; nella stessa sede naturalmente si formeranno chiazze di colore blu-giallastro causate dalla diffusione di un po' di sangue sotto la pelle.

All'esame ecografico di controllo eseguito dopo una settimana potrà essere ancora apprezzabile una piccola raccolta di sangue nella sede del prelievo; essa si riassorbirà da sola nei giorni successivi. La invitiamo comunque a riferirci ogni eventuale disturbo.

firma del medico

CONSENSO

Io sottoscritta dichiaro di essere stata informata riguardo la procedura della microbiopsia, sulle indicazioni e sugli eventuali rischi e conseguenze che da essa possono derivare. Confermo di aver ben compreso le spiegazioni che mi sono state fornite e pertanto acconsento a sottopormi a questa procedura.

Data

Firma leggibile

Accertamenti suggeriti alla donna asintomatica

La recente osservazione che in alcuni Paesi del nord Europa si sta osservando una tendenza a riduzione significativa e consistente (circa 1-2% per anno) della mortalità per carcinoma mammario conferma che, oltre al miglioramento della sopravvivenza grazie a terapie più efficaci, si ottiene un reale beneficio dal miglioramento complessivo della diagnosi, anche al di fuori dei programmi di screening organizzati.

Gli accertamenti diagnostici da proporre a scopo preventivo in assenza di sintomi significativi possono essere i seguenti (Tab. 8).

Età inferiore ai 40 anni

Nessuna raccomandazione al controllo preventivo salvo che si tratti di donna ad alto rischio inserita in uno specifico programma di sorveglianza diagnostica.

Il primo test consigliato è comunque l'esame clinico ed ecografico. In presenza di segni obiettivi che meritino un ulteriore accertamento diagnostico si potrà ricorrere anche alla mammografia e al prelievo con ago.

Età 40-49 anni

I risultati più recenti di alcuni studi suggeriscono vi sia efficacia della mammografia anche nelle donne più giovani, a partire dai 40 anni. Vi è quindi un generale consenso di dare alla donna l'opportunità di effettuare controlli periodici a questa età dopo averla adeguatamente informata sui possibili benefici. In questa fascia di età (40-49) i controlli sono consigliati ogni 12-18 mesi ed è necessario che la mammografia sia integrata dall'esame clinico e che vi sia disponibilità a eseguire contestualmente l'ecografia.

Gli altri accertamenti diagnostici potranno essere effettuati in presenza di segni clinici e/o mammografici di sospetto.

Età oltre 50 anni

Mammografia (specie integrata da esame clinico e da ecografia). Il prolungamento della vita media suggerisce l'opportunità di continuare i controlli periodici almeno fino ai 74 anni. La periodicità raccomandata è ogni 2 anni, anche se in molti centri si preferisce intensificare i controlli (annuali) specie in donne con mammelle mammograficamente dense e/o in terapia sostitutiva.

In effetti per le donne in terapia sostitutiva va segnalato che in letteratura si evidenzia un rischio di incidenza di tumore al seno significativamente aumentato per le donne che effettuano la terapia da almeno 5 anni, e, in alcuni studi, si ipotizza una minore sensibilità dell'esame mammografico a causa di un aumento della radiodensità delle strutture parenchimo-stromali. Questi elementi giustificano l'opportunità di aumentare la frequenza dei controlli (intervalli annuali), anche se al momento non sono disponibili evidenze conclusive.

Per quanto riguarda la sorveglianza clinico-strumentale del gruppo di donne a rischio genetico per carcinoma mammario, non vi sono ancora raccomandazioni fondate su sicure evidenze scientifiche. In rapporto ai limiti della mammografia, soprattutto nelle donne più giovani, si sta valutando l'opportunità di introdurre la risonanza magnetica come tecnica di routine di prima istanza, assieme alla visita senologica e all'ecografia. L'indirizzo attuale più seguito è quello di consigliare che l'inizio dei controlli avvenga a 30 anni o alla stessa età del familiare più giovane risultato affetto. Sono in corso di valutazione an-

TAB. 8 - Donne asintomatiche

< 40 anni:	nessun controllo preventivo programmato
40-50 anni:	test diagnostico con finalità "preventiva" è la mammografia con periodicità di 12-18 mesi; l'esame clinico e l'ecografia possono integrare validamente i due primi esami
> 50 anni:	va "raccomandata" la partecipazione a programmi di screening o, in assenza di questi, il controllo periodico spontaneo entro i 24 mesi

che percorsi diversificati in rapporto all'entità del rischio (carcinoma mammario ereditario familiare o solo familiare).

Accertamenti suggeriti alla donna sintomatica

In presenza di lesione focale clinicamente apprezzabile, gli accertamenti diagnostici da proporre possono essere i seguenti (Fig. 3).

Età inferiore ai 40 anni

In rapporto alla ridotta incidenza del carcinoma mammario e quindi al modesto rischio di queste donne di esserne affette, l'esame clinico eseguito dal medico di medicina generale può essere sufficiente a chiarire il dubbio e a rimuovere ingiustificate ansie. In presenza di vera patologia focale ma clinicamente non sospetta l'ecografia e l'eventuale agoaspirazione sono da ritenersi sufficienti. La persistenza di sospetto impone il completamento dell'iter diagnostico con mammografia.

Età superiore ai 40 anni

Mammografia in associazione con la visita senologica e, preferibilmente, anche con l'ecografia: ciò consente la diagnosi corretta della maggior parte della patologia in atto e pone al riparo dalla mancata diagnosi di carcinomi radiologicamente non rilevabili. Lo studio con ecografia è indispensabile sia in caso di non buona esplorabilità radiologica della mammella (mammelle dense) sia in caso di riscontro mammografico o clinico di noduli di natura non chiara.

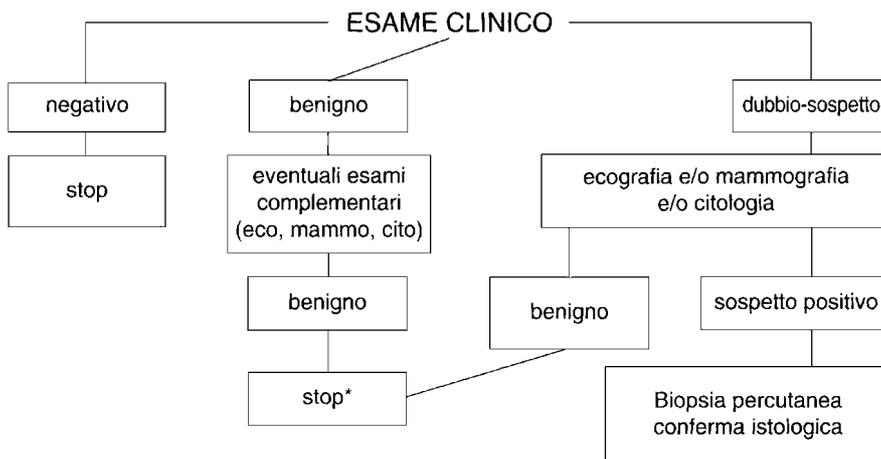
Successivo prelievo con ago (citologia o biopsia percutanea) in caso di persistenza di immagini difficili da tipizzare o che presentino elementi di sospetto.

Considerazioni conclusive sull'attività diagnostica

La significativa tendenza alla riduzione di mortalità da carcinoma della mammella che si sta osservando in molti Paesi è ascrivibile al miglioramento della diagnosi e alla maggior sensibilità delle donne che si sottopongono con sempre

Schema di iter diagnostico in senologia

A) Donne sintomatiche: < 40 anni



B) Donne sintomatiche: > 40 anni



Fig. 3. Schema di iter diagnostico in senologia. È evidente che la presente proposta di protocollo ha scopo orientativo e non può tener conto di casi particolari: è inoltre difficile definire in modo ripetibile il concetto di dubbio e quello di sospetto. Questo dovrebbe essere fatto da ogni singola struttura sulla base della verifica personale della predittività dei singoli test.

* Programmare eventuali controlli in rapporto al tipo di patologia.

maggiore frequenza a controlli preventivi, sia spontaneamente che nel contesto di programmi di screening.

È quindi necessario implementare le attività di diagnosi precoce sul territorio e, accanto ai programmi di screening organizzati secondo modalità la cui efficacia è ben documentata, bisogna garantire una buona qualità della diagnosi in donne che si controllano spontaneamente o su indicazione del proprio medico curante.

Al fine di ottenere i massimi vantaggi dall'attività diagnostica e di contenerne gli effetti negativi, pertanto, ogni intervento teso all'anticipazione diagnostica deve avvenire nel contesto di un programma ben organizzato e controllato e deve avvalersi di un accurato programma di formazione degli operatori.

Tutti i programmi con finalità diagnostiche devono essere adeguatamente pianificati e devono essere assicurate le necessarie risorse sia professionali che strutturali, tenendo conto della necessità di garantire con adeguati livelli qualitativi anche le attività sanitarie successive alla diagnosi, ovvero terapia e follow-up.

L'organizzazione e l'attivazione di un programma che prevede l'invito personalizzato delle donne (screening) rappresentano un notevole impegno che la Regione e le ASL si assumono nei confronti della popolazione; responsabilità anche di ordine etico che non possono poi essere disattese.

Questi programmi devono avere come obiettivo non solo la qualità ma anche la copertura più estesa possibile della popolazione in età a rischio, raggiungendo anche le donne meno sensibili al problema. È necessario quindi che ogni donna riceva un invito personale al controllo periodico e che ogni sforzo sia fatto per promuovere la partecipazione a questi programmi, facilitando anche l'accesso spontaneo, in stretta collaborazione con i medici di medicina generale.

In accordo con le linee guida della Commissione Oncologica Nazionale, pubblicate sulla G.U. suppl. 127 del 1° giugno 1996, in tutte le sedi in cui non vi sono i requisiti per attivare in tempi ragionevoli un programma di screening di alta qualità, è necessario impegnarsi prioritariamente a riorganizzare e razionalizzare l'attività diagnostica che già si attua sul territorio in strutture dedicate e già definite come Unità Funzionali di Senologia Diagnostica (UFSD). È necessario creare una rete di UFSD omogeneamente distribuite sul territorio poiché tale rete rappresenta l'indispensabile fase preliminare ad un programma esteso alla popolazione. L'attuazione di una rete di UFSD e l'attivazione di un programma di screening finalizzate ad aumentare il più possibile la copertura della popolazione bersaglio possono essere intese come un unico progetto di intervento regionale.

La centralizzazione organizzativa dell'attività diagnostica (UFSD) deve rappresentare l'obiettivo finale anche per le strutture che attualmente operano separatamente, sia nei confronti di donne a presentazione spontanea sia per quelle invitate (screening).

L'organizzazione dell'attività diagnostica senologica deve rispondere a due obiettivi:

- diagnosticare in fase iniziale la maggior parte dei tumori di piccole dimensioni per garantire una riduzione della mortalità e migliorare la qualità di vita;
- diagnosticare in modo corretto la patologia benigna in modo da evitare ansie aggiuntive ed interventi biotici inutili.

In accordo con il documento elaborato nel 1996 dalla CON, solo la centralizzazione dell'attività diagnostica in un'unica sede (UFSD), espletata sia su donne che si presentano spontaneamente, sintomatiche o no, sia su donne selezionate dallo screening, consente di mettere in atto percorsi personalizzati e ottimizzati.

Nella maggior parte dei casi l'esame clinico e la mammografia risulteranno sufficienti alla diagnosi. Quando necessario saranno applicati ulteriori test diagnostici (ingrandimento diretto, ecografia, prelievo con ago, ecc.) in modo da ottenere la diagnosi definitiva nella stessa sede, con minore disagio per le donne ed a costi inferiori a quelli attualmente sopportati.

È necessario che, in presenza di patologia, siano disponibili competenze interdisciplinari al fine di facilitare un corretto indirizzo terapeutico.

La metodologia della selezione mediante invito personalizzato (screening) è stata riproposta nel Piano Oncologico Nazionale 1998-2000; tale metodologia è ormai ampiamente nota e documentata (vedi anche Raccomandazioni del Gruppo Europeo per lo Screening Mammografico).

La fascia di età delle donne che devono essere invitate allo screening è prioritariamente di 50-69 anni, ma tenuto conto della prolungata attesa di vita delle donne in buona salute anche oltre i 70 anni si può suggerire di mantenere attivo l'invito allo screening alle donne rispondenti nei precedenti controlli almeno fino a 74 anni.

Per quanto riguarda l'abbassamento dell'età di inizio dei "controlli su invito" a 40 o 45 anni, può essere lasciata libera scelta alle Regioni ed alle ASL, compatibilmente con le risorse disponibili e di concerto con le Società Scientifiche. Si ritiene infatti che sia corretto offrire alle quarantenni questa opportunità poiché i risultati di studi recenti, anche se non conclusivi, suggeriscono l'efficacia della diagnosi precoce anche in questa fascia d'età. Non bisogna peraltro ignorare che in questa fascia d'età il rapporto costo-efficacia è meno favorevole in relazione sia alla minore incidenza del cancro della mammella sia alla maggiore complessità delle procedure diagnostiche. Sempre nell'ambito dei rispettivi comitati tecnici devono essere attentamente valutate alcune peculiari modalità organizzative e gestionali sia in riferimento all'invito delle donne, ricorrendo alla collaborazione attiva del MMG, sia in riferimento al protocollo diagnostico da utilizzare che può essere variato con l'obiettivo di aumentare la sensibilità dello screening.

È infine auspicabile che in ogni Regione venga attuata una Struttura Interdisciplinare di Riferi-

mento per l'assicurazione di qualità. È necessario infatti che l'attività senologica raggiunga e mantenga stabilmente dei livelli qualitativi elevati e omogenei sul territorio regionale. Naturalmente, per garantire l'assicurazione di qualità, è necessario dedicare adeguate risorse e definire le figure professionali a ciò dedicate.

Aspetti medico-legali

La necessità di affrontare i problemi medico legali connessi alla diagnostica senologica deriva sia dalla diffusione della stessa sia da molte altre ragioni di carattere più strettamente "medico":

- la mammella è organo estremamente variabile da soggetto a soggetto e nelle età della vita, talora con struttura poco favorevole alla diagnosi;
- i tumori mammari presentano forme ed evolutive diverse, si sovrappongono alle molte lesioni benigne a volte assumendone anche la forma;
- la diagnosi strumentale di neoplasia, a parte i casi con semeiologia del tutto caratteristica, si sviluppa nel dubbio e sul sospetto di segni minimi, per i quali solo la definizione istologica è frequentemente dirimente;
- le tecniche di indagine raggiungono, anche in mani molto esperte, valori di sensibilità non superiori all'85%.

A tutto ciò deve essere aggiunta una realtà a tutti nota, ma spesso dimenticata: il tumore è diagnosticato solo quando si rende riconoscibile nell'ambito delle capacità del test ma da un punto di vista biologico ha una storia naturale che dura da anni.

Da qui emergono le difficoltà della diagnostica senologica il cui obiettivo è la diagnosi precoce delle neoplasie contenendo anche il costo biologico da biopsia.

Nel riconoscimento di questi due capisaldi inscindibili, nei quali insieme sta il valore etico della prestazione medica nei confronti del singolo e della collettività, è da inquadrarsi la condotta del medico radiologo. Ciò vale anche nei riguardi dell'apparato amministrativo, tanto che non si può che affermare che la diagnostica senologica debba condursi solo in strutture dotate di attrezzature di diagnostica per immagini e personale adeguati, nel segno della qualità.

Su questa premessa si possono distinguere responsabilità peculiari delle diverse attività:

- la diagnostica per immagini in generale;
- lo screening;
- le procedure interventistiche.

Diagnostica per immagini

È noto come la condotta del medico sia valutata dalla giustizia italiana secondo i parametri della condotta professionale in generale, ovvero della prudenza, della perizia, della diligenza e della specificità del ruolo nell'ambito della stessa area professionale.

Nella diagnostica senologica assume una connotazione rilevante il falso negativo, in quanto delinea la responsabilità di un ritardo diagnostico; raramente il falso positivo è situazione che pone addebiti al radiologo.

Vale la pena sottolineare come l'errore percettivo sia un punto dolente, anche se molte lesioni sono facilmente ricostruibili con il cosiddetto "seno del poi", quando si siano ingrandite o modificate nel tempo.

L'errore interpretativo è inquadrabile solo se insierito nella correttezza di un procedimento: quando vi siano valutazioni per chiudere con una tecnica l'iter diagnostico o prospettare il follow-up anziché ricorrere alla biopsia si è ragionevolmente nell'ambito di tale correttezza.

Screening

L'attività di screening comporta, oltre ai problemi relativi agli errori già brevemente introdotti, scelte professionali importanti inerenti il proprio ruolo.

Il rapporto gerarchico esistente tra la struttura sanitaria pubblica e il dipendente, in questo caso il radiologo, impone che lo stesso partecipi allo screening anche contro la propria volontà o alle proprie consuetudini di approccio clinico. Il radiologo quindi non può opporre rifiuto a un programma istituzionalizzato anzi, in rapporto alla valenza sociale del programma, deve essere propositivo. Egli però:

- deve essere in grado di lavorare con buone apparecchiature e deve essere supportato da un valido programma di controllo di qualità;
- deve inoltre pretendere che il responsabile del programma di screening attui una corretta e capillare informazione. Le donne devono essere ben edotte che la metodologia adottata (mammografia come unico test, intervallo biennale, lettura differita) comporta un certo tasso di richiami per approfondimento e di carcinomi non rilevati.

Procedure interventistiche

Le procedure interventistiche guidate dall'immagine non possiedono di norma l'invasività di un intervento chirurgico, ma di per se stesse pongono problemi relativi agli esiti e alle complicità analoghi a quelli della chirurgia; esse hanno di regola solo scopo diagnostico e non terapeutico. Per grandi gruppi si distinguono procedure con aghi sottili per il prelievo citologico e con aghi trancianti per il prelievo istologico.

Le scelte sono quindi relative al singolo caso, all'esperienza, all'ambiente di appartenenza. Il criterio della minore invasività appare comunque un possibile approccio di prima istanza in quanto può chiudere l'iter diagnostico nella grande maggioranza dei casi. È infine da osservare che mentre con aghi sottili il consenso ottenuto oralmente può considerarsi del tutto

esaustivo e con prassi consolidata, l'orientamento per gli esami con aghi trancianti è di ottenere un documento scritto e firmato dopo adeguata informazione.

Indicatori di qualità della diagnosi*

Mammografie ripetute per motivi tecnici

Obiettivo: ≤ 1%

Risultato accettabile: ≤ 3%

Indica la proporzione di ripetizioni per errori di posizionamento o altri motivi tecnici tra le mammografie effettuate per motivi diagnostici o per screening.

Referti citologici mammari con risultato inadeguato (C1)

Obiettivo: ≤ 15%

Indica la proporzione di esami citologici con reperto inadeguato per giudizio diagnostico (C1), sul totale dei referti citologici (C1-C5) di agospirati su guida strumentale di lesioni mammarie maligne o benigne.

Referti citologici mammari con risultato inadeguato (C1) per lesioni con diagnosi definitiva di cancro

Obiettivo: ≤ 10%

Indica la proporzione di esami citologici con reperto inadeguato per giudizio diagnostico (C1), sul totale dei referti citologici (C1-C5) di agospirati su guida strumentale di lesioni mammarie con successiva diagnosi istologica di malignità.

Diagnosi citologica o istologica pre-operatoria delle lesioni con diagnosi definitiva di cancro

Obiettivo: ≥ 90%

Risultato accettabile: ≥ 70%

Indica la proporzione di lesioni mammarie sottoposte prima dell'intervento chirurgico ad ago-aspirato o a biopsia percutanea con diagnosi pre-operatoria citologica o istologica positiva per cancro (C5 o B5), sul totale delle lesioni mammarie operate (palpabili o impalpabili) con diagnosi istologica definitiva di carcinoma invasivo o in situ. Il totale, al denominatore, comprende i casi per i quali non sono stati effettuati né ago-aspirato né biopsia percutanea.

Sensibilità della diagnosi pre-operatoria positiva per cancro (C5)

Obiettivo: ≥ 60%

Indica la proporzione di esami citologici con reperto positivo per cellule neoplastiche (C5), sul

totale delle lesioni mammarie operate con diagnosi istologica definitiva di carcinoma invasivo o in situ per le quali è stato effettuato un agoaspirato pre-operatorio. Il totale, al denominatore, include gli esiti citologici inadeguati (C1). Ciò allo scopo di valutare la qualità della diagnosi pre-operatoria nel suo complesso e non soltanto della lettura citologica. Lo stesso indicatore può essere utilizzato per le biopsie percutanee, per le quali, data la minore numerosità delle casistiche finora raccolte, non viene fornito per ora un obiettivo numerico.

Valore predittivo positivo della diagnosi pre-operatoria positiva per cancro (C5)

Obiettivo: ≥ 99%

Indica la proporzione di lesioni mammarie con diagnosi istologica definitiva di carcinoma invasivo o in situ, sul totale delle lesioni sulle quali è stato effettuato un ago-aspirato pre-operatorio con esito citologico positivo per cellule neoplastiche (C5).

Specificità della diagnosi pre-operatoria di benignità (C2)

Obiettivo: ≥ 60%

Indica la proporzione di esami citologici con reperto di benignità (C2), sul totale delle lesioni mammarie operate con diagnosi istologica definitiva di lesione benigna per le quali è stato effettuato un agoaspirato pre-operatorio. Il totale, al denominatore, include gli esiti citologici inadeguati (C1). Ciò allo scopo di valutare la qualità della diagnosi pre-operatoria nel suo complesso e non soltanto della lettura citologica. Lo stesso indicatore può essere utilizzato per le biopsie percutanee, per le quali, data la minore numerosità delle casistiche finora raccolte, non viene fornito per ora un obiettivo numerico.

Rapporto tra diagnosi benigne e maligne a seguito di biopsia escissionale

Obiettivo: 0.5 lesioni benigne per 1 lesione maligna

Indica il rapporto tra diagnosi istologiche definitive benigne e maligne calcolato sul totale delle lesioni mammarie operate. Sono escluse le biopsie percutanee non seguite da biopsia escissionale a cielo aperto o da intervento e gli interventi compiuti per rimuovere, per scelta della paziente, una lesione benigna già diagnosticata.

Solo pazienti sintomatiche: attesa tra presentazione e conclusione degli approfondimenti diagnostici

Risultato accettabile: 80% entro 2 settimane

* L'algoritmo per il calcolo di questi indicatori di qualità è disponibile entro il programma SQTm. Esso è un archivio computerizzato dei dati sulla diagnosi e il trattamento del cancro della mammella sviluppato con il supporto del programma "Europa Contro il Cancro" della Commissione Europea da un gruppo multidisciplinare della FONCaM e del Network Europeo dei Programmi di Screening. Gli standard e le codifiche di SQTm sono coerenti con le raccomandazioni dell'EuSoMA e con la terza edizione (2000) delle Linee Guida Europee per lo Screening Mammografico. Il programma può essere ottenuto gratuitamente presso il sito <http://www.cpo.it/sqtm> o interpellando la Segreteria FONCaM.

Indica la proporzione di pazienti con sintomi mammari sospetti per cancro che conclude l'approfondimento diagnostico entro due settimane dalla richiesta. Il periodo comprende il tempo necessario per effettuare e refertare i necessari esami strumentali (esclusa la refertazione citologica preoperatoria).

Screening: attesa tra effettuazione della mammografia e comunicazione del referto, se negativo
Risultato accettabile: 90% entro 3 settimane

Indica la proporzione di assistite la cui mammografia di screening viene refertata entro tre settimane dall'effettuazione.

Screening: attesa tra mammografia ed effettuazione della sessione di approfondimento nei casi positivi

Risultato accettabile: 85% entro 3 settimane

Indica la proporzione di assistite positive alla mammografia di screening che effettuano la sessione di approfondimento entro tre settimane dallo screening.

Attesa tra effettuazione di agoaspirato o biopsia percutanea e comunicazione del referto

Risultato accettabile: 80% entro 1 settimana

Indica la proporzione di assistite che effettuano agoaspirato o biopsia percutanea il cui esame viene refertato entro 1 settimana dall'esecuzione.

Numero di sessioni necessarie a concludere l'approfondimento diagnostico

Risultato accettabile: ≤ 3 in $\geq 95\%$ dei casi

Indica la proporzione di pazienti operate che concludono l'approfondimento diagnostico preoperatorio in non più di tre separate sessioni.

Attesa tra l'effettuazione di biopsia escissionale e refertazione

Risultato accettabile: 80% entro 10 giorni

Indica la proporzione di pazienti che effettuano una biopsia escissionale diagnostica a cielo aperto per le quali il referto istopatologico definitivo è disponibile entro 10 giorni dall'intervento.

Attesa tra l'effettuazione di intervento sulla mammella e refertazione istopatologica

Risultato accettabile: 80% entro 20 giorni

Indica la proporzione di pazienti che effettuano

un intervento sulla mammella per le quali il referto istopatologico definitivo è disponibile entro 20 giorni dall'intervento.

Attesa tra l'effettuazione di intervento sulla mammella e caratterizzazione biologica

Risultato accettabile: 80% entro 20 giorni

Indica la proporzione di pazienti che effettuano un intervento sulla mammella per le quali il referto sulla caratterizzazione biologica è disponibile entro 20 giorni dall'intervento.

Stadiazione

Test impiegati

I test cui ricorrere sono:

- esame clinico associato alla citologia su agoaspirato;
- esame radiologico standard;
- ecografia;
- scintigrafia;
- TC total body;
- RM;
- PET.

La scelta del test dipende sia dalla sede della probabile metastasi sia dalla disponibilità del test.

Indicazioni all'esecuzione

L'impiego dei test è indicato in presenza di sintomi o segni clinici che pongano il fondato sospetto di metastasi. Gli stessi test possono essere impiegati anche nella ricerca preoperatoria di metastasi precliniche e asintomatiche, almeno di quelle polmonari e ossee che rivestono maggiore frequenza. Tale impiego dei test di stadiazione non appare pertanto strettamente necessario in considerazione dei ridotti benefici e degli elevati costi economici e in termini di falsa positività non sempre rimediabile in fase diagnostica. Una menzione a parte meritano i marker tumorali. Per quanto riguarda il ca. mammario nessuno dei marker disponibili si è dimostrato sufficientemente accurato. Per la loro limitata sensibilità e talora per la scarsa specificità il loro impiego non sembra al momento particolarmente vantaggioso.

Terapia chirurgica

Patologia benigna

Le lesioni mammarie benigne sono in larga misura da ricondurre ad alterazioni non proliferative, dovute a fenomeni involutivi e/o a stimoli funzionali. La diagnostica clinica e strumentale è intesa alla identificazione di lesioni proliferative focali che meritino identificazione istologica. Le indicazioni chirurgiche sono quindi essenzialmente legate al sospetto di malignità o al rischio ipotetico di trasformazione maligna, oppure, in casi selezionati, a particolari problemi estetici o psicologici.

Displasia mammaria

Displasia mammaria è termine generico che comprende numerose lesioni, dalla adenosi alla iperplasia duttale atipica, nessuna delle quali allo stato attuale delle conoscenze può definirsi precursore obbligato del cancro: si parla di malattia fibrocistica quando sono presenti formazioni cistiche in un contesto fibroso.

La displasia non richiede alcuna forma di trattamento medico o chirurgico. Nonostante i numerosi studi sui meccanismi eziopatogenetici non sono ancora emerse chiare indicazioni terapeutiche di tipo farmacologico.

Le formazioni cistiche, se solitarie o di cospicue dimensioni, necessitano di agocentesi: in presenza di liquido ematico si deve eseguire un accertamento ecografico e citologico. L'intervento chirurgico è indicato nei casi in cui sia documentata una proliferazione endocistica oppure un sospetto citologico. Si ricordi che normalmente le formazioni cistiche scompaiono con la menopausa, quindi il riscontro di una cisti isolata in una paziente anziana deve indurre a una certa cautela diagnostica.

Le formazioni solide, se localizzate e di recente insorgenza e nei casi in cui sussista un dubbio diagnostico, clinico e/o strumentale, richiedono accertamento citologico e/o istologico mediante agoaspirato o agobiopsia o biopsia a cielo aperto. Nei casi in cui l'accertamento istologico escluda la presenza di una neoplasia maligna non sono richiesti ulteriori trattamenti. In presenza di lesioni displastiche è giustificato un atteggiamento attendistico quando la lesione è stata asportata chirurgicamente, mentre, quando la diagnosi consegue a una microbiopsia, è consigliabile procedere alla escissione completa della lesione stessa.

Interventi di ampia exeresi o di mastectomia sottocutanea in presenza di mammelle policistiche o diffusamente displastiche, se eseguiti a puro scopo di prevenzione, non sono giustificati in linea di principio. Infatti, in tali casi l'aumento del rischio di carcinoma nel corso degli anni è

contenuto entro limiti modesti, né questo risulta del tutto abolito dall'asportazione, quasi sempre incompleta, della ghiandola mammaria. Tuttavia, gli interventi mastectomia sottocutanea o totale a fini di prevenzione possono trovare indicazione in casi particolari (vedi paragrafo Mastectomie profilattiche).

Tumori benigni

FIBROADENOMA

L'intervento chirurgico è indicato:

- a) se la diagnosi non è più che certa;
- b) se la lesione è a rapido accrescimento;
- c) se le dimensioni sono tali da creare problemi estetici o psicologici.

L'intervento consiste nell'enucleazione del nodulo o dei noduli se multipli. L'incisione periareolare consente spesso di asportare la lesione anche quando questa è situata alla periferia della ghiandola mammaria, garantendo un risultato estetico migliore; quando questo non è possibile si può utilizzare un'incisione arcuata, concentrica all'areola, sovrastante il nodulo o lungo la plica sottomammaria.

Noduli mammari con caratteristiche cliniche di apparente benignità comparsi dopo l'età di 30 anni devono essere indagati per escluderne la natura tumorale maligna.

TUMORE FILLODE

Il sospetto di un tumore fillode deve essere associato non tanto al volume clinico quanto al comportamento biologico. Tutti i noduli con caratteristiche cliniche di fibroadenoma con crescita progressiva richiedono un accertamento microistologico ed ecografico. Quando si pone il dubbio clinico di tumore fillode l'indicazione all'intervento chirurgico è assoluta e consiste in un'ampia escissione. L'intervento deve sempre prevedere l'exeresi in blocco con una porzione di parenchima mammario circostante la lesione, nonostante il piano di clivaggio che la pseudocapsula del fillode offre al chirurgo. Quando il tumore fillode occupa tutta la mammella o gran parte di essa è indicata la mastectomia totale.

La valutazione istopatologica delle caratteristiche morfologiche che potrebbero essere indicative di un maggior rischio di recidiva è ancora controversa, tuttavia, in caso di diagnosi istologica successiva a intervento di enucleazione, tale rischio è generalmente basso (circa il 10%) per i tumori fillodi definiti benigni ed è quindi consigliabile il solo controllo periodico.

In presenza di tumore fillode "border-line" o ma-

ligno non vi sono studi che indichino il margine di resezione ghiandolare minimo necessario: è preferibile effettuare una mastectomia totale, salvo casi particolari in cui il rapporto volumetrico tra neoplasia e mammella sia tale da consentire un'escissione molto ampia.

PAPILLOMA INTRADUTTALE

Il papilloma è neoformazione del tutto benigna che origina dall'epitelio dei grossi dotti retroareolari: può essere unico o multiplo nello stesso dotto, così come possono riscontrarsi più papillomi in dotti retroareolari diversi. La diagnosi di papilloma/i intraduttale è di solito indiretta, nel senso che il sospetto diagnostico sorge per il riscontro di secrezione dal capezzolo, spontanea o provocata, di liquido ematico, siero-ematico o limpido come acqua di rocca. Assai raramente una formazione papillomatosa è palpabile in corrispondenza dell'areola mammaria, né la duttogalattografia è sempre in grado di evidenziare immagini che diano prova della diagnosi di papilloma. L'indicazione all'intervento scaturisce soprattutto dal fatto che la secrezione dal capezzolo, con le stesse caratteristiche, è segno talvolta comune al carcinoma intraduttale.

In caso di papilloma unico in paziente giovane, per la quale si intenda preservare, ove possibile, la funzione di allattamento, è indicato intervento di "duttogalactoforectomia": tale intervento consiste nell'asportazione del solo dotto retroareolare che contiene il papilloma. In pazienti nelle quali per ragioni di età non si consideri l'allattamento l'intervento indicato viene definito "resezione dei dotti": esso consiste nella asportazione di tutti i dotti retroareolari.

L'intervento chirurgico può essere effettuato anche in anestesia locale con un'incisione periareolare condotta in corrispondenza del settore dell'areola in cui si trova il papilloma secondo i dati offerti dalla duttogalattografia o della sede la cui pressione determina la secrezione. In caso di duttogalactoforectomia, per meglio reperire il dotto, conviene utilizzare un kit per galattografia e iniettare un colorante vitale. Quando invece si pratici una resezione dei dotti, l'incisione non varia: ribaltato il complesso areola-capezzolo si asporta un cono di tessuto mammario a base retroareolare. Segue una ricostruzione della continuità ghiandolare così da offrire un piano di appoggio per areola e capezzolo che verranno riposti in sede.

ADENOMA DEL CAPEZZOLO

Si tratta di lesione di raro riscontro. All'esame clinico la lesione, caratterizzata da aspetto irregolare interessante il capezzolo e l'areola, a volte con ulcerazione, può indurre il sospetto di malattia di Paget: la diagnosi istologica è momento obbligato, e può conseguire a un esame citologico per apposizione o a una biopsia chirurgica escissionale. Si pratica di necessità un'asporta-

zione completa del capezzolo e/o dell'areola, quasi sempre interessata in caso di lesione estesa. Non si dispone di alcun presidio terapeutico non chirurgico.

Ginecomastia

Per ginecomastia si definisce l'aumento di volume mono- o bilaterale della ghiandola mammaria nel maschio. Se ne distinguono due tipi: una vera, legata all'incremento del tessuto duttale e stromale della mammella, e una falsa, o pseudoginecomastia, nella quale l'aumento di volume è dovuto all'accumulo di tessuto adiposo.

Nell'ambito della ginecomastia vera si individuano una forma primitiva che si manifesta nell'età neonatale, puberale e senile, e una secondaria che è riconducibile ad affezioni che direttamente o indirettamente possono aver determinato una maggiore increzione di estrogeni o una riduzione degli androgeni (alterazioni della funzionalità epatica, alcoolismo), o alla assunzione di farmaci quali: androgeni, estrogeni, gonadotropine corioniche, spironolactone, clorpromazina, reserpina, digitale, cimetidina, eroina e altri.

La terapia, non richiesta nelle forme puberali se non per motivi estetici o psicologici, deve essere eziologica nelle forme senili di pertinenza medica, una volta esclusa la malignità con i comuni esami diagnostici. Qualora ciò non sia possibile, o sussista un'importante sintomatologia dolorosa, si può indicare un intervento di mastectomia sottocutanea. La terapia medica con antiestrogeni, danazol o diidrotestosterone ha dato risultati contrastanti ed è quindi impossibile fornire indicazioni terapeutiche di sicura efficacia.

Dal punto di vista tecnico chirurgico si pratica generalmente un'incisione periareolare o trasversale: quest'ultima consente un accesso operatorio abbastanza ampio. Nei casi di ginecomastia di maggiori dimensioni, quando la cute dopo l'intervento risulti eccedente, può essere utile effettuare la disepidermizzazione di una corona di cute concentrica all'areola che in fase di chiusura verrà avvicinata con una borsa di tabacco. Poiché l'intervento ha motivazioni prevalentemente estetiche, occorre porre particolare cura nel risparmiare in sede retroareolare un sottile disco di tessuto ghiandolare onde evitare un affossamento dell'areola.

In alcuni casi nei quali esistano controindicazioni all'intervento chirurgico è possibile optare per un trattamento di radioterapia con elettroni in grado di bloccare l'ulteriore sviluppo della ginecomastia e di alleviare i sintomi.

Patologia oncologica

La chirurgia dei tumori della mammella rappresenta ancora oggi il principale momento terapeutico della malattia. La maggiore anticipazione

diagnostica consente l'attuazione di interventi per lo più conservativi.

La chirurgia mammaria conservativa ha ormai ricevuto definitiva conferma grazie ai 20 anni di follow-up dello studio Milano I (New England Journal of Medicine, ottobre 2002). Le principali controindicazioni alla chirurgia conservativa sono: fattori che aumentino il rischio di recidiva locale, fattori che impediscano un buon risultato estetico nella conservazione dell'organo, fattori che impediscano la somministrazione della radioterapia.

Non sono considerate controindicazioni: tumore localizzato nei quadranti centrali, coinvolgimento dei linfonodi ascellari, presenza di protesi mammarie.

Il rapporto tra volume della neoplasia e volume ghiandolare rappresenta un elemento importante per la decisione sulla tecnica chirurgica da adottare: in alcuni casi nei quali tale rapporto sia al limite può essere opportuno prendere in considerazione la possibilità di effettuare una chemioterapia preoperatoria neoadiuvante.

In generale età, prognosi e istotipo non dovrebbero condizionare la scelta del trattamento locale. L'età può considerarsi fattore di rischio soltanto se correlata con alcune caratteristiche morfo-biologiche sfavorevoli, quali grading, estesa componente intraduttale (maggiormente presente nelle donne molto giovani) e stato recettoriale. L'importanza dell'istotipo sembra relativa ed è correlata soprattutto al fenotipo.

È necessario richiamare l'attenzione sull'importanza del controllo di qualità della chirurgia mammaria, almeno finché appare evidente che le pazienti trattate nei Centri privi di una organizzazione dedicata presentano una prognosi peggiore rispetto a quelle trattate nei Centri specializzati. Un parametro della qualità tecnica dell'intervento chirurgico conservativo è rappresentato dalla percentuale di recidive locali di malattia. Anche se la maggiore accuratezza delle diagnosi istologiche e il miglioramento delle tecniche di radioterapia hanno ridotto la comparsa delle recidive locali, nondimeno tale rischio non è annullato ed è opinione comune che la maggior parte di recidive locali sia dovuta a errori di esecuzione: inadeguata asportazione in relazione alla diffusione tridimensionale e solo apparentemente nodulare della malattia, possibile diffusione intraduttale, manovre scorrette che favoriscono l'inseminamento neoplastico.

La maggiore incidenza di lesioni di piccole dimensioni, per lo più associate a una negatività dei linfonodi ascellari, ha consentito uno sviluppo sempre maggiore della chirurgia ambulatoriale. In alcuni casi è possibile effettuare in anestesia locale un'ampia escissione della neoplasia associata all'asportazione del linfonodo sentinella. Le tecniche anestesologiche di sedazione consentono l'attuazione di interventi anche maggiori con evidenti benefici personali ed istituzionali, anche

se la fattibilità di tale tipo di chirurgia non deve condizionare le scelte terapeutiche e le modalità tecniche.

La cornice assistenziale degli interventi chirurgici oncologici

Informare e comunicare

A seguito della diagnosi di tumore maligno, un intervento chirurgico, sia esso conservativo o demolitivo del seno, costituisce per la donna un'esperienza psicologicamente traumatica e attiva meccanismi psichici di rifiuto e di negazione che rischiano di creare distorsione e confusione nelle informazioni ricevute. I sanitari necessitano di un'informazione comunicativa relazionale che permetta loro di conoscere le dinamiche in gioco, stare meglio nella relazione, attivare le donne alla scelta del percorso terapeutico.

Riguardo alla fase chirurgica le donne vanno informate su: gli scopi della terapia chirurgica; le possibili opzioni (chirurgia conservativa, demolitiva, ricostruttiva); i vantaggi e i possibili rischi; le complicanze immediate e gli esiti cronici; le indicazioni e i limiti delle tecniche utilizzate; i tempi approssimativi di attesa per l'intervento e per l'esame istologico definitivo; la necessità di un'eventuale ulteriore intervento in relazione all'istologia; le indicazioni di massima alle terapie pre- e post-operatorie; la prognosi dopo la definizione della lesione; l'influenza del trattamento sulla vita di relazione e lavorativa.

Chi ha la convinzione che informazioni veritiere ed esaurienti saranno ben recepite dalle donne e dalle loro famiglie si vede spesso smentito nella pratica clinica. Per quanto asettica possa essere l'informazione – a livello relazionale – emergono i risvolti emozionali, identitari, contestuali. L'informazione si cala nella complessità della relazione umana (comunicazione) dove hanno significato una serie di variabili: in quale ruolo venga data l'informazione; che significato rivesta il ruolo del curante per la donna e per la sua famiglia; chi abbia inviato la donna e che tipo di rapporto esista tra medico e inviante; se il colloquio si svolga in presenza della famiglia, in presenza di pari ruolo, in presenza di subalterni; a chi ci si rivolga durante il colloquio; chi parli tra gli astanti; che esperienza diretta abbiano quella persona e quella famiglia rispetto al cancro; cosa evochi in loro il tumore al seno; cosa evochi questa diagnosi in quel momento nel medico rispetto a quella paziente e a quel contesto; che ruolo ricopra la donna nella famiglia e che rapporto esista all'interno della famiglia stessa; quale sia il contesto socio-culturale della famiglia; e così via. In ospedale anche il fattore tempo rende difficile l'informazione: il tempo di accettazione e adattamento da parte della paziente potrebbe risultare diverso dal tempo dell'azio-

ne terapeutica e un'informazione veritiera risultare senza eco. La comunicazione si complica ulteriormente nel percorso interdisciplinare, poiché i diversi gruppi di specialisti possono informare da angolature differenti e le pazienti possono creare in/consci trabocchetti per avere altre o diverse informazioni circa la loro malattia. I problemi di comprensione e di accettazione della diagnosi da parte della paziente passano da uno spazio/tempo di elaborazione delle informazioni ricevute che i terapeuti devono creare all'interno del percorso di cura.

Una volta in relazione di fiducia con la donna è necessaria la valutazione della persona in attesa dell'intervento da un punto di vista posturale, funzionale, dinamico. In cartella vanno raccolti anche i seguenti dati: i dati di funzionalità, i traumi pregressi, le rigidità vertebrali e articolari, le modalità del cammino, l'assetto gravitatorio e la coordinazione; la differenza della circonferenza tra le due braccia. In certi casi è da prevedere l'incontro con lo psicologo e con il fisiatra e/o il terapeuta della riabilitazione che seguirà la persona nel tempo.

Preparazione all'intervento

La preparazione all'intervento dovrebbe prevedere esercizi di respirazione, mobilizzazione e rilassamento. Nelle pazienti obese o con insufficienza respiratoria e/o blocchi articolari o limitazioni funzionali, lo schema di preparazione clinica, cardiologica, farmacologica e riabilitativa dovrà essere adattato alle necessità. Un programma di linfo-drenaggio manuale preventivo e preoperatorio è auspicabile in persone a rischio: persone con stasi linfatiche, obese, diabetiche, soggette a flogosi ricorrenti.

Posizionamento della paziente per l'intervento

La posizione sul letto operatorio deve contemplare la paziente in decubito supino con braccio omolaterale alla mammella da operare esteso e appoggiato su un reggibraccio in semi-pronazione. Va evitata l'iperabduzione ed extrarotazione (non oltre i 90-95°) per non incorrere in lesioni capsulari e/o nello stiramento e nelle lesioni del plesso brachiale. Queste avvengono con maggior frequenza se contemporaneamente il collo viene iperesteso e la testa ruotata controlateralmente. In alternativa la paziente può essere posta in decubito supino con arto superiore con avambraccio flesso e mano poggiata dietro la nuca, tronco ruotato verso l'operatore che aiuta e leggermente sollevato da un cuscino posto in sede retroscapolare.

Va evitata l'introduzione di liquidi e.v. nell'arto omolaterale allo svuotamento ascellare, così come l'applicazione del bracciale per la misurazione della pressione arteriosa.

Interventi chirurgici

Resezione mammaria limitata (biopsia/tumorectomia)

Qualsiasi intervento chirurgico deve essere preceduto da un accertamento citologico o istologico (agoaspirato o agobiopsia) della lesione, poiché ciò consente una programmazione chirurgica più appropriata. La biopsia chirurgica è riservata ai casi nei quali questi accertamenti non siano stati eseguiti o non abbiano risolto il dubbio diagnostico.

La resezione mammaria limitata consiste nell'asportazione di una piccola porzione di tessuto mammario comprendente il tumore; nelle forme superficiali la biopsia può contemplare l'asportazione di una porzione di cute soprastante la neoplasia per la verifica della possibile infiltrazione cutanea. Può essere effettuata nella stessa seduta operatoria ove sia possibile eseguire l'esame istologico estemporaneo; in caso contrario, quando a essa deve seguire un ulteriore intervento, è consigliabile attendere il tempo necessario per ottenere una completa cicatrizzazione della sede del prelievo. In tale modo le cellule tumorali eventualmente presenti nel letto bioptico rimarranno intrappolate e il rischio di una diffusione locale sarà minore. Effettuare l'intervento a cicatrizzazione avvenuta consentirà una migliore definizione e valutazione dei margini di resezione. Se il nodulo tumorale è stato correttamente esciso, non vi è un aumentato rischio di recidiva locale anche se l'intervento definitivo viene procrastinato di 20-30 giorni.

La biopsia deve consentire la caratterizzazione istopatologica e biologica della neoplasia; deve essere possibilmente escissionale nei tumori di limitate dimensioni e incisionale nei tumori voluminosi. L'escissione bioptica deve avvenire attraverso un'incisione cutanea che deve tener conto della eventuale successiva incisione per l'intervento definitivo.

Nell'eseguire la biopsia le manovre debbono essere delicate, al fine di ridurre al minimo la manipolazione e il conseguente rischio di contaminazione neoplastica nel campo operatorio. Per tale motivo è essenziale sostituire guanti e strumenti al termine della biopsia, prima della sintesi ghiandolare. L'eventuale successivo intervento conservativo o demolitivo deve asportare in blocco il focolaio di biopsia senza aprirlo.

Resezione mammaria ampia (tumorectomia allargata)

Per resezione ampia, o tumorectomia allargata, si intende l'asportazione di una porzione di tessuto mammario comprendente il tumore e un margine non inferiore al centimetro di parenchima circostante macroscopicamente sano. È da preferire un'incisione curvilinea soprastante la lesione, comprendente una porzione di cute nel caso il tumore sia superficiale. In alcuni casi,

quando è necessario asportare tutto il territorio duttale, può essere opportuno utilizzare l'incisione radiale a losanga così che l'intervento appare del tutto sovrapponibile alla classica quadrantectomia con margini peritumorali più limitati.

L'escissione del parenchima circostante il tumore può essere facilitata dalla palpazione del tumore che offre una differente consistenza. In caso di lesione non palpabile il chirurgo avvalendosi del metodo di reperimento utilizzato deve condurre l'exeresi in modo che la lesione possa essere contenuta al centro del volume ghiandolare asportato. Nelle lesioni non palpabili la radiografia del pezzo operatorio consente al chirurgo di radicalizzare immediatamente il margine più vicino al tumore. In caso di incisioni cutanee non corrispondenti alla sede della neoplasia è indispensabile posizionare una o più clip metalliche per la definizione di campo per la successiva radioterapia.

Quadrantectomia (intervento di Veronesi)

Per quadrantectomia si intende l'asportazione di un ampio settore di ghiandola mammaria con la cute soprastante e la fascia del muscolo grande pettorale. La quadrantectomia viene effettuata con un'incisione cutanea a losanga con asse maggiore radiale, disegnata in modo che la proiezione cutanea del tumore o il taglio dell'accertamento bioptico, laddove eseguiti, vengano a trovarsi al centro della losanga stessa. È inutile estendere l'incisione cutanea troppo perifericamente o troppo vicino al capezzolo quando non lo richieda la sede della lesione, così come è da evitare l'incisione sul pilastro ascellare che determina successivamente un'antiestetica retrazione cicatriziale.

Per lesioni retroareolari non profonde è necessario asportare un cilindro di tessuto comprendente l'areola, il tumore e la fascia del pettorale.

Incisa la cute, l'exeresi del quadrante procede allargandosi in profondità fino ad asportare la fascia del muscolo grande pettorale. La linea di incisione non deve essere perpendicolare al piano di tale muscolo bensì obliqua: ne risulterà un pezzo operatorio in cui il tessuto sottocutaneo, quello ghiandolare e la fascia muscolare hanno i diametri ortogonali progressivamente più estesi rispetto alla cute soprastante. L'asportazione del parenchima mammario deve comunque includere i dotti compresi fra il tumore e il capezzolo. Perifericamente è sufficiente un margine di 2 cm. L'exeresi si identifica con un quadrante della mammella in pazienti con seni piccoli, mentre in seni voluminosi sono sufficienti mediamente 2 cm di parenchima macroscopicamente sano intorno alla sede della lesione tumorale.

Completata l'emostasi, si avvicinano con punti di materiale riassorbibile le superfici di sezione della ghiandola controllando che tale sutura non determini retrazioni cutanee che vanno eliminate mobilizzando la ghiandola dal piano cutaneo o dai piani profondi.

Mastectomia sottocutanea

L'intervento prevede l'asportazione dell'intera ghiandola mammaria preservando la cute della mammella e il complesso areola-capezzolo. Le incisioni cutanee di solito praticate sono la sottomammaria o la trasversale equatoriale passando attraverso areola e capezzolo per via periareolare superiore. Si inizia a isolare la ghiandola mammaria dalla cute preparando i lembi lungo il piano della fascia superficialis che è relativamente avascolare. Lo spessore dipende dalla corporatura della paziente: in una paziente magra può essere di soli 2-3 mm, in una obesa può essere di 5-10 mm. La preparazione dei lembi, che devono essere sollevati con delicatezza, può anche essere effettuata con il bisturi elettrico che coagula facilmente i piccoli vasi perforanti. È questo il tempo più difficile dell'atto chirurgico perché si deve evitare di preparare lembi troppo sottili, quindi a rischio di necrosi, oppure troppo spessi con il rischio di lasciare in sede tessuto ghiandolare residuo. La dissezione deve raggiungere i confini della ghiandola mammaria e cioè superiormente i fasci sottoclaveari del muscolo grande pettorale, medialmente la linea parasternale, lateralmente il muscolo grande dorsale. Particolare attenzione deve essere dedicata al confine inferiore onde preservare il solco sottomammario e consentire un buon risultato ricostruttivo, ove previsto.

Mastectomia con risparmio cutaneo (skin sparing mastectomy)

Questo intervento prevede l'asportazione della ghiandola mammaria con il complesso areola-capezzolo rispettando completamente o in parte la cute soprastante.

È importante disegnare sulla cute della mammella le incisioni cutanee che verranno impiegate e il solco sottomammario. Il complesso areola-capezzolo, la cute soprastante, neoplasie superficiali o incisioni pregresse a scopo bioptico vengono escissi. L'incisione periareolare è estesa lateralmente verso il quadrante supero-esterno per avere una buona esposizione della ghiandola mammaria. Se necessario, un'incisione ascellare consentirà l'esecuzione della linfadenectomia. In pazienti con mammelle particolarmente ptosiche l'incisione cutanea può riprodurre quella impiegata per le mastopessi. In questo caso successivamente una mastopessi verrà attuata anche nel seno controlaterale.

Si inizia ad isolare la ghiandola mammaria dalla cute preparando i lembi lungo il piano della fascia superficialis che è relativamente avascolare. Lo spessore dipende dalla corporatura della paziente: in una paziente magra può essere di soli 2-3 mm, in una obesa può essere di 5-10 mm. La preparazione dei lembi, che devono essere sollevati con delicatezza, può anche essere effettuata con il bisturi elettrico che coagula facilmente i piccoli vasi perforanti.

È questo il tempo più difficile perché si deve evitare di preparare lembi troppo sottili e quindi a rischio di necrosi o troppo spessi lasciando tessuto ghiandolare residuo.

La dissezione deve raggiungere i confini della ghiandola mammaria e cioè superiormente i fasci sottoclaveari del muscolo grande pettorale, medialmente la linea parasternale, lateralmente il muscolo grande dorsale. Inferiormente la fascia superficialis si fonde con la fascia profonda e questo corrisponde all'inserzione costale inferiore del muscolo grande pettorale e al solco sottomammario, precedentemente segnato, in cui la cute aderisce alla parete addominale. La conservazione del solco sottomammario facilita molto la successiva ricostruzione. Lateralmente in alto deve essere asportato il prolungamento ascellare della ghiandola che talvolta si estende sotto il bordo anteriore del muscolo grande pettorale e, lateralmente in basso, si devono evidenziare le digitazioni del muscolo dentato anteriore. Iniziando dall'alto si incide la fascia del muscolo grande pettorale e, seguendo questo piano, si asporta tutta la mammella raggiungendo i confini suddetti.

Mastectomia nipple-sparing

Un'evoluzione recente della mastectomia è la nipple-sparing, che prevede la conservazione dell'areola e del capezzolo con l'irradiazione di questo complesso anatomico con elettroni. La radioterapia può essere erogata intraoperatoriamente oppure nei giorni successivi all'intervento. È in corso uno studio che valuta l'impatto di questa tecnica chirurgica sulla qualità di vita delle pazienti e sulla ricaduta locale di malattia. Requisito importante per la conservazione del complesso areola-capezzolo è la negatività microscopica intraoperatoria per neoplasia del tessuto retro-areolare. Possono beneficiare di questo tipo di intervento pazienti affette da neoplasie non infiltranti estese oppure tumori infiltranti estesi, situati in sedi non prossime alla zona centrale della mammella.

Mastectomia totale

Il termine definisce l'asportazione della ghiandola mammaria e di una losanga di cute soprastante comprendente areola e capezzolo (mastectomia semplice).

L'incisione cutanea, a losanga, può avere l'asse maggiore orientato nella direzione più conveniente alla corretta exeresi della neoplasia; sono tuttavia da preferire le incisioni orizzontali (di Stewart) oppure oblique.

Qualunque sia l'incisione chirurgica scelta per l'intervento, bisogna fare attenzione, ai fini del mantenimento di una buona funzionalità del braccio, a non interessare con la linea di incisione la cute dell'ascella. Incisi cute e sottocute ini-

zia la preparazione dei lembi che non devono essere né troppo sottili, per il rischio di necrosi successive, né troppo spessi per evitare di lasciare tessuto mammario. Il piano della fascia superficiale risulta il più adatto a questo scopo in quanto fra l'altro relativamente avascolare. Lateralmente si deve raggiungere la superficie laterale del muscolo grande dorsale; medialmente il margine dello sterno; superiormente i fasci clavicolari del muscolo grande pettorale e inferiormente la fascia del retto. La ghiandola viene progressivamente mobilizzata dal versante mediale a quello laterale asportando se necessario anche la fascia del muscolo grande pettorale. Se è prevista una ricostruzione immediata il chirurgo plastico, creando la tasca sottomuscolare, procederà alla sezione delle inserzioni infero-mediali del muscolo grande pettorale. Se il chirurgo oncologo conserva le connessioni del tessuto sottocutaneo verso il solco sottomammario, la tasca sottomuscolare potrà essere ampia e sufficientemente espandibile nelle porzioni inferiori a tutto vantaggio del risultato finale.

Mastectomia totale con asportazione di entrambi i muscoli pettorali (intervento di Halsted)

Il termine radicale non è più impiegato oggi in quanto il concetto di radicalità va considerato un obiettivo sia della chirurgia demolitiva che di quella conservativa.

Per quanto riguarda le incisioni cutanee e l'allestimento dei lembi si rimanda a quanto descritto per la mastectomia totale.

Il primo tempo operatorio consiste nella identificazione della linea di divisione tra la porzione clavicolare e la porzione omerale dei fasci muscolari del muscolo grande pettorale. Non tutti i chirurghi sono d'accordo nel separare le due porzioni del muscolo: alcuni preferiscono identificare la vena cefalica che separa il grande pettorale dal deltoide e sezionare quindi anche la porzione clavicolare. In genere si lasciano intatti i fasci clavicolari del muscolo dal momento che la loro asportazione non dà maggiori garanzie di radicalità; d'altro canto la loro presenza previene la depressione dell'area infraclavicolare, mal sopportata da molte pazienti, e preserva alcuni collettori linfatici. L'operatore separa con il dito l'inserzione della porzione omerale del muscolo grande pettorale recidendola in prossimità dell'omero. Si passa quindi all'isolamento del muscolo piccolo pettorale che viene sezionato all'inserzione del processo coracoide della scapola dopo aver legato e sezionato le connessioni vascolari arteriose e venose toraco-acromiali.

Il tempo operatorio successivo è costituito dall'accurata dissezione linfonodale del cavo ascellare. In questo caso il compito dell'operatore sarà agevolato dalla maggiore esposizione del cavo ascellare ottenuta a seguito della disinserzione di entrambi i muscoli pettorali. A questo punto i mu-

scoli pettorali vengono distaccati dalle loro inserzioni costo-sternali con legatura o elettrocoagulazione dei vasi perforanti intercostali e dei rami comunicanti (evitare le coagulazioni massive, coagulare con pinze sottili). Il muscolo grande pettorale viene separato inferiormente dalla fascia del muscolo retto e dell'obliquo esterno. Il pezzo asportato è quindi costituito dalla ghiandola mammaria, ricoperta dal tessuto sottocutaneo e dalla cute soprastante, dai muscoli grande e piccolo pettorale e dai linfonodi ascellari in blocco.

A intervento ultimato la parete toracica dovrà apparire come in una preparazione anatomica, costituita dal solo piano costale denudato, il cavo ascellare costituito dalla vena con avventizia e dall'arteria omonima fino all'angolo diedro formato dai muscoli sotto-scapolare e grande dentato. Per il perfetto accollamento della cute al piano costale vengono posti uno o due drenaggi in aspirazione continua e i lembi cutanei dell'incisione vengono suturati con punti staccati o in continua.

Dissezione ascellare totale

Per dissezione ascellare totale si intende l'asportazione di tutti i linfonodi ascellari corrispondenti ai 3 livelli di Berg, con o senza asportazione del muscolo piccolo pettorale.

La dissezione linfonodale dell'ascella viene praticata negli interventi conservativi in continuità con l'exeresi mammaria quando il tumore è situato nel prolungamento ascellare, altrimenti attraverso un'incisione separata. Nel primo caso si dispone di una maggiore ampiezza di campo, e a tal fine conviene dilazionare sia il capitonnage della ghiandola che la sutura cutanea.

Quando sia necessario ricorrere a un'incisione separata, quest'ultima può seguire il margine esterno del muscolo grande pettorale poco al di sotto di esso, oppure la cute dell'ascella lungo le linee cutanee; quest'ultima incisione è consigliabile in quanto consente di individuare agevolmente la vena ascellare e il tendine del muscolo grande dorsale; inoltre il risultato estetico a distanza è migliore residuando una cicatrice pressoché invisibile.

Praticata l'incisione si allestisce un piccolo lembo cutaneo laterale; si raggiungono il margine esterno del muscolo grande-dorsale e la porzione laterale del muscolo grande pettorale e la sua inserzione omerale, e al di sotto di questo il muscolo coraco brachiale e la porzione laterale del fascio vascolo-nervoso. Lo spessore del lembo in corrispondenza dell'ascella deve essere sottile per gli stretti rapporti che esistono fra cute e tessuto celluloso-adiposo ascellare, tanto che si devono riconoscere le ghiandole sudoripare ed i follicoli piliferi. Si isola quindi il margine del muscolo grande dorsale per tutta la lunghezza fino al suo tendine bianco che corrisponde alla porzione più laterale della vena ascellare. In questa fase si evidenziano i nervi intercosto-brachiali che attraver-

sano il tessuto celluloso-adiposo dell'ascella. È raccomandabile preservarli a meno che non vi siano voluminosi linfonodi metastatici avendo l'avvertenza di annotarlo nella descrizione dell'intervento. La loro conservazione in termini di vantaggio sensitivo è ancora oggetto di studio. Da questo momento la procedura è identica sia che la dissezione ascellare si accompagni ad un intervento conservativo che alla mastectomia.

Esercitando una lieve trazione verso il basso sul muscolo grande-dorsale si isolano per tutta la loro lunghezza i vasi ed il nervo toraco-dorsale che vengono conservati. Aperto l'angolo diedro tra il muscolo sottoscapolare ed i muscoli dentati anteriori si visualizza, spostando verso l'alto il tessuto adiposo, il nervo toracico lungo che si prepara per tutta la sua lunghezza da sotto la vena ascellare sino, in basso, al punto in cui si sfocia nel muscolo dentato anteriore le cui digitazioni sono isolate sino a raggiungere il margine laterale del muscolo grande pettorale. In linea di massima occorre evitare l'eccessiva scheletrizzazione del nervo, che non aggiunge nulla alla radicalità dell'intervento, e di staccare il tronco nervoso dalla parete toracica, con maggior rischio di stiramento delle ramificazioni terminali, nonché di coagulare eccessivamente piccoli vasi in sua prossimità.

Si espone il margine esterno del muscolo pettorale fino a trovare il piano tra quest'ultimo e il sottostante muscolo piccolo pettorale; mediante una valva si divarica verso l'alto il grande pettorale, manovra che risulta tanto più agevole quanto maggiore è il rilasciamento muscolare che la narcosi può assicurare. Si disseca quindi il tessuto adiposo compreso fra i due muscoli che può contenere i linfonodi di Rotter.

Si raggiunge il legamento clavi-coraco-pettorale, che è visibile profondamente, e si sposta medialmente il fascio vascolo-nervoso toraco-acromiale; identificato in alto il margine del muscolo piccolo pettorale si pratica una piccola incisione nella fascia clavi-coraco-pettorale, si introduce al di sotto del ventre muscolare l'indice della mano sinistra a protezione del plesso brachiale e si seziona il muscolo in prossimità del processo coracoideo (intervento di Patey) ribaltandolo poi verso il basso, legando e sezionando il suo peduncolo vascolo-nervoso; è importante rispettare durante questa fase il nervo toracico anteriore "mediale" che può decorrere lateralmente al margine del muscolo piccolo pettorale o attraversarne le fibre, per evitare la denervazione della porzione laterale del muscolo grande pettorale. La dissezione del tessuto celluloso-adiposo ascellare prosegue scoprendo il plesso brachiale e la vena ascellare di cui si isola la superficie anteriore. Seguendo medialmente la vena si espone la porzione tendinea del muscolo succlavio al di sotto del quale essa si approfonda: è questo l'apice dell'ascella (III livello) che contiene i linfonodi ascellari più alti ed i tronchi linfatici; va isolato con molta accuratezza sezionando il tessuto cellulare sul tendine del muscolo succlavio stesso

e traendolo verso il basso. Conviene contrassegnare subito con un laccio o un gettone metallico questo punto per facilitare il successivo esame anatomico-patologico. Analogamente andranno contrassegnati gli altri due livelli linfonodali. L'isolamento prosegue in senso laterale legando i collaterali venosi ed arteriosi dei vasi ascellari, liberando così la superficie inferiore della vena ascellare: la dissezione si ricongiunge con quella fatta in precedenza a livello del nervo toracico lungo. Le inserzioni costali del muscolo piccolo pettorale vengono sezionate e tutto il pezzo asportato. Prima di suturare la cute si applica un drenaggio in aspirazione nel cavo ascellare e si controlla accuratamente l'emostasi.

Se si desidera conservare anche il piccolo pettorale, in luogo di sezionare la sua inserzione all'apofisi coracoide, si isoleranno i suoi margini laterale e mediale. Sul margine laterale in prossimità della vena va conservato il peduncolo vascolo-nervoso che raggiunge il margine laterale del muscolo grande pettorale. Il muscolo piccolo pettorale verrà quindi spostato medialmente e sollevato, così da avere accesso al II ed al III livello.

Il pezzo di dissezione verrà sfilato al di sotto del ventre muscolare facendo attenzione a rispettare il peduncolo vascolo-nervoso del muscolo piccolo pettorale. La sua lesione anche parziale ne può provocare la sclerosi.

Le ampie casistiche raccolte hanno ormai dimostrato come non esiste alcuna differenza sul numero medio dei linfonodi ascellari esaminati quando si confrontino le mastectomie con o senza asportazione dei muscoli pettorali con le dissezioni ascellari condotte in continuità o in discontinuità in associazione alla chirurgia conservativa con o senza asportazione del muscolo piccolo pettorale.

Dissezione ascellare I livello

L'asportazione dei linfonodi lateralmente al margine del muscolo piccolo pettorale.

Si differenzia dalla precedente per il fatto che, una volta isolato il margine esterno dal muscolo piccolo pettorale, dopo aver preparato il fascio vascolo-nervoso toracodorsale e il nervo toracico-lungo, lo si isola verso l'alto, senza entrare nello spazio fra i due muscoli pettorali, fino a raggiungere la vena ascellare, e si asporta tutto il tessuto cellulo-adiposo che si trova fra il piccolo pettorale, il muscolo sottoscapolare e il grande-dorsale.

Margini di exeresi nella chirurgia conservativa

Ogni intervento chirurgico conservativo, sia esso un'ampia escissione oppure una quadrantectomia, dovrebbe consentire l'exeresi di una porzione più o meno ampia di parenchima mammario

con un margine negativo di almeno 1 cm intorno al tumore. Il patologo con l'esame seriato del settore asportato indicherà se i margini di resezione siano interessati dalla infiltrazione neoplastica e in questo caso per quale estensione, oppure, in caso di margine negativo, l'esatta distanza di questo dal tumore. In assenza di regole precise sono opportune alcune raccomandazioni di carattere generale:

- in caso di margine/i interessati dalla neoplasia, sia essa in situ che infiltrante, è ragionevole un intervento chirurgico di riescissione dei margini;
- in caso di vicinanza del tumore al margine, la cui esatta misura viene indicata dal patologo, la scelta terapeutica di reintervenire chirurgicamente oppure affidarsi a un sovradosaggio radioterapico è legata a un'attenta valutazione dei fattori di rischio legati al controllo locale della malattia quali età della paziente, presenza di estesa componente intraduttale (EIC), multifocalità, tipo di crescita tumorale, grading, etc.

Va rilevato che in uno studio randomizzato casi con margini positivi e casi con margini negativi trattati con radioterapia hanno mostrato un'uguale incidenza di recidive locali.

Invio del materiale chirurgico al laboratorio di Anatomia Patologica

Il chirurgo deve inviare il materiale di exeresi al laboratorio di Anatomia Patologica nel seguente modo:

1. contrassegnandolo con reperi metallici o fili di sutura così da permetterne un corretto orientamento in accordo con il patologo; un metodo particolarmente efficace è quello di fissare il settore asportato e/o l'eventuale margine di ampliamento su una lastra di polistirolo a forma di mammella;
2. allegando una scheda (Fig. 4) contenente informazioni anagrafiche, cliniche, tipo e sede del prelievo, eventuale richiesta di esame istologico intraoperatorio.

Un corretto scambio di informazioni fra chirurgo e patologo è essenziale per giungere ad una diagnosi esatta e per programmare il trattamento.

Decorso post-operatorio

Una corretta anestesia prevede il controllo del dolore nel periodo immediatamente successivo all'intervento. Il traumatismo di cute, fasce, muscoli e nervi induce la paziente a posture scorrette e a una respirazione costretta. Le pazienti lamentano con diversa intensità e frequenza: sensazioni dolorose, fitte, formicolii, intorpidimento, pesantezza del braccio e/o dell'avambraccio; senso di stiramento, costrizione e dolore riferito alla ferita, all'ascella, al torace, alla spalla, all'angolo inferiore della scapola; dolore forte e acuto

Reparto Data intervento

Cognome Nome

..... Data di nascita

..... Data ultima mestruazione

Premenopausa **Menopausa** Fisiologica
 Isterectomia
 Gravidanza Isterectomia + Ovariec.
 Farmacologia

Pregressa terapia TNM clinico Dimensioni mammografiche mm

RT
 CT **Mammografia** Opacità **E.O.** Palpabile
 Ormono Microcalcificazioni Non palpabile

Es. Citologico **Core biopsy**
C1 Non valutabile B1 Tessuto normale
C2 Negativo B2 Lesione benigna
C3 Dubbio B3 Lesione incerta
C4 Sospetto B4 Lesione sospetta
C5 Positivo B5 Lesione maligna
 Non eseguito Non eseguito

Mammella dx **Mammella sx**

Quadrante/i Quadrante/i

Cute
 Neg.
 Retrazione
 Edema
 Infiltrazione
 Ulcerazione

Capezzolo
 Neg.
 Deviazione
 Retrazione
 Ulcerazione
 Eczema

Piani profondi
 Neg.
 M. Pettorale
 Parete

Tipo intervento
 Biopsia incisionale
 Tumorectomia
 Ampia exeresi
 Quadrantectomia
 Mastectomia
 Mastectomia sottocutanea

Grande pettorale
 Conservato
 Asportato

Piccolo pettorale
 Conservato
 Asportato

Linfoadenectomia ascellare
 Sì
 No

Reperti inviati

<input type="checkbox"/> Lesione	Margini	Linfonodi
<input type="checkbox"/> Ampia exeresi	<input type="checkbox"/> Superiore	<input type="checkbox"/> I livello
<input type="checkbox"/> Quadrante	<input type="checkbox"/> Inferiore	<input type="checkbox"/> I-II livello
<input type="checkbox"/> Intera mammella	<input type="checkbox"/> Esterno	<input type="checkbox"/> I-II-III livello
	<input type="checkbox"/> Interno	
	<input type="checkbox"/> Superficiale	
	<input type="checkbox"/> Profondo	

Esame richiesto
 Intraoperatorio Definitivo
 Lesione
 Margini
 Cinetica cellulare
 Recettori ormonali

Fig. 4. Scheda invio ad anatomia patologica.

localizzato nella zona del tubo del drenaggio. È utile (oltre che preventivo di ulteriori esiti) coprire il periodo di sofferenza con FANS, analgesici e sedativi, oltre che rimuovere il tubo di drenaggio nei casi di dolore specifico.

L'abbondante sierosità, la stasi linfatica del braccio, il versamento ematico, la fibrosclerosi, la flebotrombosi, la linfangite e le infezioni possono insorgere dopo gli interventi chirurgici sia mutilanti che conservativi e devono essere annotati in cartella e adeguatamente trattati. Fin dal primo giorno dopo l'intervento lo staff sanitario dovrà incitare la paziente operata alla cura di sé, all'attività percettivo-motoria dell'arto superiore e alla correzione della postura e del respiro. Queste attività iniziate precocemente impediranno danni secondari dovuti alla ipomobilità e por-

teranno alla rapida ripresa funzionale e alla riattivazione del circolo linfo-venoso. Nelle donne che presentano una stasi transitoria sono indicati linfo-drenaggi manuali dopo l'intervento.

Durante e subito dopo la degenza la donna potrà andare incontro a un periodo di depressione reattiva e utilizzare alcuni meccanismi di difesa che il team curante deve saper decodificare: ella potrà andare in uno stato di chiusura e mutismo; potrà richiedere continue gratificazioni, fare "capricci", lamentarsi di cose futili oppure rifiutarsi di dipendere dagli altri, diventare aggressiva, polemica, esigente nei confronti di chi l'assiste, essere scontenta delle cure, pretendere spiegazioni dettagliate che non saranno mai sufficientemente soddisfacenti; sospettare di essere stata ingannata; sminuire l'intervento, cercare rassicu-

razioni emotive più che informazioni precise; potrà infine totalmente delegare. I curanti devono essere in grado di capire ed evitare spostamenti, conflittualità e deleghe all'interno del sistema sanitario di appartenenza.

Il libretto informativo

È opportuno offrire alle donne in dimissione un manuale informativo sulle successive visite e i trattamenti e sulle precauzioni per la protezione dell'arto dal lato dello svuotamento ascellare; le possibilità di movimento; i vari tipi di protesi esterne esistenti in commercio; le indicazioni per avere gratuitamente protesi mammarie e supporti elastici.

Esiti tardivi

Gli esiti post-chirurgici a distanza riguardano le possibili lesioni nervose, muscolari, articolari, vascolari, i processi flogistici ricorrenti, gli stati di umore altalenanti, con possibile cronicizzazione di depressione e ansia. I danni nervosi, funzionali e algici devono essere precocemente valutati per evitare un ritardo nell'intervento riabilitativo-antalgico. Il cambiamento del tono dell'umore può essere segnalato al gruppo di sostegno psicologico; le sequele fisiche riconosciute e trattate. Queste ultime sono qui di seguito brevemente segnalate.

1. *"Stiramento" del plesso brachiale*: si verifica nell'1% circa degli interventi ed è dovuto a posizioni scorrette del braccio sul lettino operatorio o allo spostamento della persona addormentata da un lettino all'altro. Sono compromessi più frequentemente i componenti radicolari C5-C6 con deficit prevalente della abduzione e flessione dell'arto e della flessione dell'avambraccio sul braccio accompagnato da parestesie e disestesie negli stessi territori di distribuzione sensitiva.

2. *Lesione dei nervi toracici anteriori (mediale e laterale)*: comporta un'ipotrofia da denervazione della muscolatura pettorale, invalidando l'intento chirurgico conservativo e rendendo problematico l'eventuale approccio ricostruttivo. La conservazione del muscolo piccolo pettorale nel corso della dissezione linfonodale ascellare dovrebbe comportare una riduzione di questa lesione.

3. *Lesione del nervo toraco-dorsale*: comporta ipovalidità della adduzione ed intrarotazione del braccio, compensata nelle azioni quotidiane dalla muscolatura agonista correttamente innervata. Compromesse risulteranno le attività sportive in cui è necessaria l'azione di avvicinamento del tronco all'arto tipica del muscolo grande dorsale (es. l'arrampicamento e il nuoto a farfalla).

4. *Lesione del nervo toracico lungo*: rilevabile in circa il 20% delle donne operate, comporta la presenza di "scapola alata". Tale deficit si riscontra anche dopo interventi conservativi in quanto la diversa tecnica chirurgica implica una più diffi-

coltosa procedura di isolamento del nervo. Se vi è solo "stupor" del nervo il danno si risolve in sei mesi circa con un buon programma riabilitativo. La persistenza della "scapola alata" oltre tale termine indica verosimilmente una lesione irreversibile. Occorre evitare di scheletrizzare il nervo; di staccare il tronco nervoso dalla parete toracica; di coagulare i piccoli vasi nella sua prossimità. La scapola alata può essere solo minimamente percepita in ortostatismo con arto in posizione anatomica, mentre si evidenzia progressivamente durante la flessione dell'arto fino a 90°. Il deficit appare ancora più marcato durante i movimenti di contro resistenza. Mancando la fissazione della scapola, l'elevazione dell'arto sopra la testa risulta spesso limitata ed è impossibile attuarla a gomito esteso. Tutti i movimenti sono invece facilitati nella loro escursione in posizione supina, venendo la scapola fissata dal peso stesso del corpo. A partenza da questa posizione dovrebbero essere attuati, fin dai primi giorni dopo l'intervento, movimenti di sensibilizzazione, attivazione e rilassamento dei muscoli funzionalmente invalidi per risolvere precocemente il deficit neuromuscolare e per prevenire blocchi articolari e contratture muscolari spesso associate.

5. *Lesione del nervo intercostobrachiale (ICB)*: quasi tutte le operate descrivono di sentire "un cuscinetto, una compressa di cotone, un cartone duro, un libro sotto l'ascella". Questo disagio si risolve gradualmente in poche settimane o mesi, ma in alcune persone, con disagio psicofisico precedente alla diagnosi e all'intervento, la sintomatologia può permanere o peggiorare nel tempo. Possono essere avvertite anestesia e anidrosi, parestesie, ipo o iperestesia, algie puntorie o a volte urenti, acute spesso dalla tensione e dalla sofferenza dei lembi, dalla presenza di siero, flogosi, limitazioni funzionali. La sintomatologia interessa più nettamente la regione ascellare, ma è a volte presente a livello dei 2/3 postero-mediali del braccio per anastomosi tra ICB e, rispettivamente, il cutaneo posteriore, ramo sensitivo del radiale, e il cutaneo mediale del braccio. A volte, per la presenza di un'anastomosi con il nervo cutaneo mediale dell'avambraccio, la sintomatologia viene avvertita anche in sede antibrachiale fino al polso. È possibile, nel tempo, lo svilupparsi di un edema e di un quadro di "frozen-shoulder". Il trattamento va instaurato in termini unitari psico/motori e relazionale. Nei casi, assai rari, in cui lo sfioramento o la compressione di un punto preciso provochino lo scatenamento della sintomatologia, la revisione chirurgica ha evidenziato la presenza di neuromi post-chirurgici. La conservazione dell'ICB viene oggi attuata con maggiore frequenza di un tempo, ma non sappiamo ancora se il nervo, una volta scheletrizzato, senza alcun appoggio anatomico e sospeso in cavità, possa evitare le sequele fastidiose che si osservano quando lo si recide. Di sicuro sappiamo che il disagio post-operatorio è acuito con aumentata sensibilità nella zona operata.

6. *Pericondriti e osteite sternale*: dovute all'ec-

cessivo uso dell'elettrobisturi e alla presenza di sierosità ed infezioni dopo l'intervento, comportano dolore localizzato che si accentua alla pressione costale o sternale. Questo dolore può limitare gli atti respiratori ed i movimenti del braccio con conseguente possibile blocco articolare ed edema. Poco possono le terapie farmacologiche con antiinfiammatori, più efficaci risultano le terapie locali fisiche.

7. *Borsite sottoacromiale*: è molto frequente e si presenta con dolore nell'area di inserzione del deltoide soprattutto in abduzione, rotazione interna ed esterna dell'arto omolaterale all'intervento. Può sfociare nella periartrite scapolo-omerale, nell'edema del braccio o nella "frozen-shoulder" se non viene trattata precocemente con terapia fisica e movimento, supportati o meno da anti-infiammatori o infiltrazioni con anestetici locali nei punti trigger.

8. *Sclerosi del muscolo piccolo pettorale*: si verifica quando si conserva questo muscolo, legando o lesionando il suo peduncolo vascolo-nervoso. Comporta dolore, ipofunzione del braccio ed a volte alterazioni respiratorie.

9. *Cicatrici aderenti, cheloidi e retratte* possono portare a limitazione, disagio ed inestetismi. Vanno programmate sedute di scollamento e di mesoterapia con anestetici locali, ma talvolta è necessario ricorrere all'intervento plastico.

10. *Esiti posturali e biomeccanici*: l'intervento al seno comporta alterazioni percettive e simboliche non riconosciute dai senologi. Le donne presentano ipopendolarismo durante il cammino, postura alterata con cambiamento dell'asse gravitativo, asimmetria del profilo della spalla, rigidità della colonna cervico-dorsale, alterata coordinazione tra i movimenti degli arti superiori e inferiori. Se non esistono disfunzioni evidenti che necessitano dell'invio agli specialisti, alle donne va consigliato un luogo, un gruppo, un'attività ludica e creativa dove sperimentare il corpo nella sua interezza, in relazione agli altri e al mondo esterno.

11. *Sindrome della mammella fantasma*: viene avvertita soprattutto da donne giovani fin dai primi giorni dopo l'intervento. Viene riferito un dolore alla mammella che non c'è più, formicolii, prurito, bruciori, contrazioni o aumento di sensibilità a livello del capezzolo, intorpidimento, contratture crampiformi e tensione simile a quella del periodo premestruale. Come in tutte le sindromi fantasma influenzano la rilevanza clinica i fattori intrapsichici, interpersonali e i fattori endocrini. I provvedimenti terapeutici potranno contemplare FANS ed antidepressivi e/o TENS, magnetoterapia, massaggi, associati ad un approccio psicoterapeutico a mediazione corporea e un'analisi personale e/o relazionale.

12. *Tromboflebite superficiale toraco-epigastrica (malattia di Mondor)*: complicanza rara legata alla procedura chirurgica e ad una diatesi trombofilica che si evidenzia come un cordone a partenza dal solco sottomammario verso l'addome. Il trattamento è combinato: farmacologico usuale

per le tromboflebiti più terapie fasciali e fisiche.

13. *Linfedema*: resta una delle complicanze più conosciute e più temute dello svuotamento ascellare. L'ampia variabilità di apparizione riscontrata in letteratura (l'incidenza varia dal 7 all'82%) è dovuta alla variabilità dei criteri di misurazione, classificazione e raccolta dati. L'incidenza e l'entità del linfedema risultavano più elevate quando la chirurgia era ampiamente demolitiva e la radioterapia veniva indirizzata sulla catena mammaria interna, sull'ascella, in sovraclaveare. È noto che nelle pazienti, così pesantemente trattate, ma che seguivano durante e dopo radioterapia un programma di terapia motoria, il linfedema si presentava in una percentuale inferiore e si sviluppava più lentamente e con minore entità. Attualmente l'incidenza del linfedema nelle donne sottoposte ai diversi tipi di chirurgia (Halsted, Patey, QUART) e che seguono un programma percettivo - motorio durante e dopo le terapie causali è del 20% circa con una riduzione dell'entità di oltre la metà. Tuttavia il disagio che tuttora il linfedema comporta non è da sottovalutare. Oggi, con le informazioni positive date alle donne circa gli strumenti terapeutici in uso, qualsiasi esito iatrogeno viene vissuto come inaspettato, non chiarito in precedenza, investito delle paure che emergono dopo la diagnosi di tumore e denso di presagi negativi. Sta ai senologi non sottovalutare questi sintomi e ascoltare le donne nel loro disagio generale.

L'interruzione delle vie linfatiche (dei tre livelli, ma anche del solo linfonodo sentinella), in assenza di alcune vie linfatiche posteriori o anteriori al di sopra dello stop ascellare può predisporre all'edema. Giocano un ruolo importante nella comparsa e nel suo sviluppo altri fattori quali: l'età, l'obesità, l'ipertensione, le malattie metaboliche, le alterazioni vascolari, la tensione dei lembi, l'immobilità, la tarda riparazione cicatriziale, la necrosi, le infezioni, il sieroso, l'ematoma, le tromboflebiti, le fibrosclerosi, le linfangiti ricorrenti, le limitazioni funzionali, le distrofie simpatico-riflesse, le variazioni ormonali, le variazioni di peso, i lavori ripetitivi e faticosi.

L'esame clinico di un arto affetto da linfedema comprende la valutazione di diversi parametri: il colore e la temperatura forniscono informazioni relative alla circolazione dell'arto e all'eventuale presenza di infezioni. Normalmente nel linfedema a sola componente linfatica il colore e la temperatura sono normali. La cianosi, accompagnata o meno da aumento della temperatura e dolore, indica una probabile alterazione del circolo venoso. Arrossamento uniforme o a chiazze, accompagnato da aumento della temperatura e iperpiressia, indica lo stato linfangitico. La consistenza fornisce informazioni sul grado di fibrotizzazione del tessuto interstiziale e quindi sul grado di cronicizzazione. Consistenza morbida con fovea (impronta dopo pressione del dito) indica che vi è ancora presenza di liquido drenabile nel tessuto interstiziale. Consistenza dura o cellulitica senza impronta indica l'avvenuta fibrotizzazio-

ne del tessuto interstiziale con cronicizzazione dell'edema. Il confronto della dimensione nel tempo fornisce informazioni sull'entità e sulle variazioni dell'edema: aumento, riduzione, stazionarietà, distribuzione. Sono stati proposti diversi metodi di misurazione: volumetrico ad immersione in acqua, impedenzometrico, plicometrico e centimetrico. Il metodo più facilmente applicabile e ripetibile è quello centimetrico. Le misurazioni delle circonferenze possono essere prese in punti precisi dell'arto (mano, polso, gomito, ascella e a metà tra polso e gomito e tra gomito e ascella) o possono essere eseguite a livello del punto di maggior edema del braccio e dell'avambraccio; tali punti di repere devono essere costantemente mantenuti nei successivi controlli. I valori centimetrici riportati vengono confrontati a quelli dell'arto sano così da valutare la differenza tra i due arti. La funzionalità dell'arto consente di individuare possibili limitazioni, con o senza dolore al movimento. Queste limitazioni dovrebbero essere prevenute e comunque trattate per evitare di incrementare la stasi. L'obiettività consente di evidenziare o escludere l'evoluzione loco-regionale della malattia attraverso l'ispezione della ferita, delle sedi irradiate e delle stazioni linfonodali sovra e sotto-claveari e, qualora esistano, anche ascellari.

Non vi sono procedure diagnostiche strumentali di routine. La linfoscintigrafia può essere indicata solo nei casi candidati ad interventi di linfovenostomosi. L'ecocolor-Doppler è indicato per valutare l'eventuale componente venosa (flebo-linfedema).

Procedure terapeutiche. Una volta instauratosi l'edema è difficilmente trattabile. Esistono varie modalità di drenare la linfa dall'arto: manuali (massaggio di sfioramento, linfodrenaggio), posturali, contenitive o compressive (bendaggio, supporti) e meccaniche (pneumatiche uniformi o differenziate). Il linfodrenaggio manuale (LDM) è la tecnica elettiva nell'edema iniziale. Esistono varie scuole di linfodrenaggio (Asdock, Leduc, Vodder e tecniche modificate da terapisti dedicati a questo problema) che comprendono manovre di svuotamento delle stazioni linfonodali a monte dell'ascella, di riassorbimento e di drenaggio della linfa. I cicli di LDM comprendono sedute variabili: mediamente una decina e più d'attacco e una seduta settimanale di mantenimento per due-tre mesi; un riposo di 3-4 mesi prima di un nuovo ciclo intensivo. Le linee guida, elaborate durante i Corsi della Scuola Italiana di Senologia con i medici e i terapeuti di tutta Italia, prevedono in caso di edema iniziale: linfodrenaggio per 45 minuti, una o due volte al giorno seguito da bendaggio fino a riduzione stabile della circonferenza del braccio. Poi guaina su misura e mantenimento con linfodrenaggio manuale una o due volte alla settimana. In caso di edema fibrotico: linfodrenaggio per 45 minuti due volte al giorno seguito da bendaggio per almeno due mesi. Poi guaina su misura e mantenimento con linfodrenaggio manuale due volte alla settimana. Il LDM

è la tecnica di drenaggio più gradita per le donne, ma la corretta applicazione necessita di personale specializzato e ha costi elevati.

I supporti elastici esercitano una compressione differenziata sull'arto, con un massimo di 30 mmHg distalmente. Vanno indossati durante le attività fisiche e durante il riposo con arto rilassato e appoggiato in posizione antigravitaria. Possono essere impiegati come unico trattamento quando non esistono possibilità tecniche ed economiche di LDM. Vengono comunque prescritti negli intervalli delle terapie drenanti manuali. Diversi tipi di supporti elastici preconfezionati vanno ottimamente se l'edema è distribuito uniformemente nell'arto e sono reperibili presso farmacie e negozi di articoli sanitari; se l'edema ha distribuzione non uniforme sono da preferire i supporti confezionati su misura. Questi vanno richiesti nei negozi di ortopedia che misurano l'arto e inviano le misurazioni alle ditte specializzate per la loro confezione.

Le terapie drenanti meccaniche vengono applicate a pressioni uniformi o differenziate ed indicate nei soli edemi fibrotici e cellulitici. Il trattamento consiste nel far introdurre l'arto edematoso in un manicotto in cui periodi di insufflazione si alternano a periodi di svuotamento con pressioni variabili. Nella terapia pneumatica a pressione uniforme (pressoterapia) il manicotto è formato da un unico compartimento, mentre in quella a pressione differenziata (linfapress) il manicotto è composto da più settori che si gonfiano in sequenza da distale a prossimale. Esistono inoltre apparecchi che offrono la possibilità di prolungare i tempi di compressione nei vari settori del manicotto, altri che agiscono in sintonia con il polso arterioso, altri che comprimono in senso prossimale-distale, altri che comprimono solo in pressione idrostatica.

Numerose sono le prescrizioni farmacologiche per la prevenzione ed il trattamento dell'edema: antiinfiammatori, antiistaminici, vasodilatatori, proteolitici, antiaggreganti piastrinici, diuretici e stimolatori dei macrofagi. I risultati restano discutibili. In caso di linfangite vanno prescritti antibiotici ad ampio spettro e di pronto intervento (clindamicina, amoxicillina, rifampicina, lincomicina); in caso di linfangiti ricorrenti può essere prescritta una terapia antibiotica di copertura con somministrazioni periodiche di penicillina ritardo (una fiala intramuscolo ogni tre settimane).

Una considerazione particolare merita la dietoterapia che non costituisce di per sé trattamento specifico dell'edema. Il 60-70% delle persone affette da linfedema è in sovrappeso e un'alimentazione squilibrata nell'apporto di lipidi, protidi può aggravare l'entità dell'edema e la sua fibrotizzazione. Una dieta ricca di grassi animali induce l'aumento dell'adesività piastrinica e dell'iper-tono vascolare con conseguente rischio di trombosi venose e flebopatie. Un eccesso alimentare di aminoacidi aromatici, contenuti in alcune proteine sia animali che vegetali, favorisce la formazione nel tessuto edematoso di ponti proteici che

possono svolgere un'azione flogistica cronica con conseguente aumento dell'attività fibrotizzante e formazione di cellulite. In molte donne con edema si osservano intolleranze alimentari, turbe di assorbimento intestinale, coliti. Un'attenta anamnesi indirizzerà il senologo allo studio e alla terapia di queste variabili. Un programma di stimolazione e di riequilibrio percettivo-motorio è sempre auspicabile e necessario per le donne con edema cronico. Altrettanto necessaria nel corso degli anni risulta la valutazione delle relazioni che intercorrono stabilmente tra terapeuti e donne in trattamento e del significato di questo esito cronico per la donna e per la sua famiglia.

Nei linfedema di entità grave sono stati proposti diversi tipi di interventi chirurgici: linfoangioplastica, trasposizione dell'omento, escissioni radicali, anastomosi tra linfatici superficiali e profondi. L'anastomosi linfo-venosa non ha efficacia negli edemi tardivi e fibrotici e viene presa oggi in considerazione solo in quegli edemi precoci (insorti da non più di un anno) che aumentano velocemente e che presentano ripetute linfoangiti nel corso dell'anno. La disarticolazione scapolo-omerale trova indicazione negli ormai rarissimi casi di linfedema elefantiasico con lesione del plesso brachiale e frattura della clavicola.

Nel linfedema da evoluzione della malattia, le misure terapeutiche mirano prevalentemente al contenimento del braccio (supporto), alla riduzione dello stop neoplastico (radioterapia, chemio e/o ormonoterapia) e al sollievo del dolore (eventuali infiltrazioni) quando concomita l'infiltrazione del plesso e delle vene ascellare e succlavia.

Unità di Senologia*,**

A Firenze nel 1998, in occasione della prima European Breast Cancer Conference organizzata dalla "European Organization for the Research and Treatment of Cancer" congiuntamente al "Breast Cancer Cooperative Group" (EORTC-BCCG), è emersa la raccomandazione che il trattamento delle pazienti fosse attuato presso unità operative specialistiche con caratteristiche multidisciplinari e multiprofessionali e che tutti i servizi dedicati al carcinoma della mammella avessero un programma per il controllo della qualità. A settembre 2000 a Bruxelles, in occasione dell'incontro successivo, sono state elaborate raccomandazioni rivolte ai governi europei che ribadiscono

TAB. 9 - Indicatori di struttura dell'Unità di Senologia

Volume annuo di nuovi casi trattati ≥ 150
Uso di protocolli interni
Incontri multidisciplinari per la discussione dei casi clinici: <ul style="list-style-type: none"> • nella fase pre-operatoria • nella fase post-operatoria • in occasione di recidive e complicanze
Completezza del gruppo di specialisti
Possibilità di eseguire la ricostruzione della mammella entro l'Unità
Tempi e spazi dedicati: <ul style="list-style-type: none"> • ambulatori • sala operatoria
Adozione della tecnica del linfonodo sentinella
Adeguatezza livello di formazione degli operatori
Unità impegnata in attività di formazione
Partecipazione a trial clinici
Follow-up coordinato
Raccolta dei dati e monitoraggio degli indicatori di qualità

scono la necessità di istituire Unità di Senologia che possiedano determinati requisiti individuati dal documento EuSoMa (Eur J Cancer 2000; 2288-2293).

In letteratura vi sono evidenze circa la maggiore sopravvivenza a 5 anni delle pazienti trattate presso servizi specialistici di senologia [Roohan 1998]. La specializzazione dei partecipanti ad un gruppo interdisciplinare di cura (GIC) deve essere definita sia rispetto alla qualificazione professionale, sia in termini di attività svolta (numero di casi trattati), sia rispetto al tempo dedicato alla patologia (anni di pratica) [Hebert-Croteau 2000]. La dimensione della casistica trattata da un Centro, valutata in numerosi studi, appare un fattore influente il processo di cura, la possibilità di un intervento chirurgico conservativo e, in alcuni casi, anche la sopravvivenza. Tuttavia un valore soglia non sembra essere identificato in modo univoco dalla letteratura.

Il Clinical Outcomes Group [NHS 1996] raccomanda un numero di almeno 100 nuovi casi per anno; si tratta tuttavia di una stima dichiaratamente arbitraria, supportata da alcune considerazioni, tra cui:

- evidenze di riduzione della mortalità per pazienti trattati da chirurghi con un volume di

* Sono riportate in corsivo le raccomandazioni e tra parentesi il loro grado - EBM.

** L'algoritmo per il calcolo degli indicatori di qualità è disponibile entro il programma SQTM. Esso è un archivio computerizzato dei dati sulla diagnosi e il trattamento del cancro della mammella sviluppato con il supporto del programma "Europa Contro il Cancro" della Commissione Europea da un gruppo multidisciplinare della FONCaM e del Network Europeo dei Programmi di Screening. Gli standard e le codifiche di SQTM sono coerenti con le raccomandazioni dell'EUSOMA e con la terza edizione (2001) delle Linee Guida Europee per lo Screening Mammografico. Il programma può essere ottenuto gratuitamente presso il sito <http://www.cpo.it/sqtm> o interpellando la Segreteria FONCaM.

TAB. 10 - Indicatori di processo dell'Unità di Senologia

	Obiettivo
RAPPORTO B/M Indica il rapporto tra diagnosi istopatologiche post-operatorie benigne e maligne calcolato sul totale delle lesioni mammarie operate. Sono escluse le biopsie percutanee non seguite da biopsia escissionale a cielo aperto o da intervento	≤ 0.5:1
ATTESA DEGLI ACCERTAMENTI DIAGNOSTICI Inizio degli accertamenti diagnostici entro 2 settimane dalla richiesta in pazienti sintomatiche	≥ 80%
DURATA DEGLI ACCERTAMENTI DIAGNOSTICI Raccomandazione conclusiva formulata entro 2 settimane dalla data del primo accertamento diagnostico	≥ 80%
NUMERO DI SESSIONI DIAGNOSTICHE Per le donne operate, numero di sessioni necessarie a completare gli accertamenti diagnostici inferiore o uguale a 3	≥ 95%
DIAGNOSI PRE-OPERATORIA Indica la proporzione di lesioni mammarie sottoposte prima dell'intervento chirurgico ad agoaspirato o a biopsia percutanea con diagnosi pre-operatoria citologica o istologica positiva per cancro (C5 o B5), sul totale delle lesioni mammarie operate (palpabili o impalpabili) con diagnosi istologica definitiva di carcinoma invasivo o in situ	≥ 90% (desiderabile) ≥ 70% (accettabile)
STADIAZIONE LINFONODI ASCELLARI DISPONIBILE Indica la proporzione di pazienti operate per carcinoma mammario invasivo (esclusi microinvasivi) per le quali sia disponibile l'informazione sullo stato dei linfonodi ascellari	≥ 95%
GRADO DISPONIBILE Indica la proporzione di pazienti operate per carcinoma mammario invasivo (esclusi microinvasivi) in cui sia stata fornito il grado istopatologico	≥ 95%
RECETTORI ORMONALI DISPONIBILI Indica la proporzione di pazienti operate per carcinoma mammario invasivo (esclusi microinvasivi) in cui sia stata fornita la misurazione dei recettori ormonali	≥ 95%
LINFONODO SENTINELLA, TASSO DI IDENTIFICAZIONE Indica la proporzione di linfonodi sentinella identificati sul totale dei casi inoculati con il tracciante	≥ 90%
ATTESA DELL'INTERVENTO CHIRURGICO Indica la proporzione di pazienti operate la prima volta per lesioni mammarie sospette (qualsiasi diagnosi; solo pazienti per le quali la prima terapia è la chirurgia) entro tre (desiderabile) o quattro (accettabile) settimane dall'indicazione chirurgica, sul totale delle pazienti operate per lesione mammaria sospetta per le quali si dispone dell'informazione	≥ 80%
RADIOTERAPIA DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA Indica la proporzione di pazienti che hanno eseguito radioterapia, sul totale delle pazienti operate conservativamente per carcinoma mammario invasivo o in situ	≥ 95%

- almeno 30 interventi/anno;
- necessità di garantire al GIC un carico di lavoro superiore a 2 nuovi casi alla settimana per rendere efficace l'attività e costo efficace la sua formazione, considerato il carattere specialistico e di alta specializzazione del personale che lo compone.
- L'impatto economico derivante dalla strutturazione di GIC di senologia dovrebbe essere valutato rispetto alla attuale organizzazione del servizio, tenendo conto delle seguenti osservazioni:
- la maggior parte dei costi dovrebbe interessare la riorganizzazione dei servizi esistenti, piuttosto che la predisposizione di nuove risorse;
 - si determina un aumento del tempo medico dedicato agli incontri periodici di scambio informativo e per garantire l'attività continuativa di audit;
 - la strutturazione e il mantenimento del siste-

- ma informativo per la condivisione delle informazioni relative ai pazienti e per il monitoraggio dell'attività rappresenta un costo aggiuntivo;
- la gestione del paziente secondo i percorsi previsti dalle Linee Guida dovrebbe essere più efficiente e garantire un più razionale consumo delle risorse sanitarie (es. riduzione duplicazione esami);
 - l'attività di formazione nel lungo periodo dovrebbe essere produttiva di un uso più razionale delle risorse e di migliori esiti clinici;
 - l'ubicazione del GIC in ambulatori plurispecialistici presso unica sede accresce l'accessibilità del servizio e riduce i tempi e i costi di spostamento del paziente.
- Il protocollo EuSoMa prevede, sulla base dello stesso tipo di considerazioni, almeno 150 nuovi casi all'anno.

TAB. 11 - Indicatori di formazione pratica e teorica dei chirurghi specialisti

	Obiettivo
<p>ESCISSIONE ALLA PRIMA BIOPSIA CHIRURGICA Indica la proporzione di pazienti con lesioni non palpabili (benigne o maligne) escisse alla prima biopsia chirurgica, sul totale delle pazienti operate per lesioni non palpabili. La valutazione della correttezza dell'escissione non riguarda lo stato dei margini ma il fatto che vi sia stata biopsia fallita (alla mammografia successiva si riscontra la medesima lesione identificata alla mammografia diagnostica)</p>	≥ 95%
<p>UN SOLO INTERVENTO A SEGUITO DI DIAGNOSI PRE-OPERATORIA Proporzione di pazienti nelle quali il primo intervento non è stato seguito da ulteriori interventi locali per escissione incompleta, sul totale delle pazienti con cancro mammario invasivo o in situ operate in presenza di diagnosi pre-operatoria citologica o istologica positiva per cancro (C5 o B5)</p>	≥ 90%
<p>NUMERO LINFONODI ASPORTATI ≥ 10 Indica la proporzione di pazienti operate per carcinoma mammario invasivo e sottoposte a dissezione ascellare (qualsiasi livello) in cui siano stati asportati almeno 10 linfonodi, sul totale delle pazienti operate per carcinoma mammario invasivo e linfadenectomizzate.</p>	≥ 95%
<p>INTERVENTI CONSERVATIVI NEI CASI pT1 Indica la proporzione di pazienti con diagnosi di carcinoma mammario invasivo di diametro patologico e diametro totale uguale o inferiore a 20 mm (pT1, incluso microinvasivi), non clinicamente multicentrico o multifocale, operate con intervento di tipo conservativo, sul totale delle donne operate con la medesima diagnosi</p>	≥ 85%
<p>INTERVENTI CONSERVATIVI NEI CDIS ≤ 2 cm Indica la proporzione di pazienti con diagnosi di carcinoma mammario in situ di diametro patologico uguale o inferiore a 20 mm, non clinicamente multicentrico o multifocale, operate con intervento di tipo conservativo, sul totale delle donne operate con la medesima diagnosi</p>	≥ 85%
<p>ESECUZIONE CONGELATORE LESIONI DIAMETRO ≤ 1 cm Proporzione di pazienti operate per carcinoma mammario invasivo (esclusi microinvasivi) di diametro patologico massimo ≤ 1 cm per le quali sia stato eseguito l'esame estemporaneo al congelatore, sul totale di pazienti con la medesima diagnosi</p>	≤ 5%
<p>DISSEZIONI ASCELLARI NEI DCIS Indica la proporzione di pazienti con diagnosi di carcinoma duttale in situ (esclusi microinvasivi) sulle quali sia stato eseguito intervento di dissezione ascellare (qualsiasi livello) o sampling, sul totale delle pazienti operate con tale diagnosi</p>	≤ 5%
<p>RX PEZZO OPERATORIO Proporzione di pazienti per le quali sia stata eseguita la radiografia a due proiezioni del pezzo operatorio, sul totale delle pazienti sottoposte a biopsia escissionale o a intervento conservativo per lesione non palpabile (qualsiasi diagnosi)</p>	≥ 95%
<p>MARGINI INDENNI ALL'INTERVENTO DEFINITIVO Indica la proporzione di interventi conservativi (considerare l'ultimo intervento sulla mammella) per cancro invasivo o <i>in situ</i> che abbiano assicurato l'indennità dei margini (in questo caso definita come distanza <i>minima</i> > 1 mm), sul totale delle pazienti operate conservativamente.</p>	≥ 95%

Un documento del Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico raccomanda almeno 100 casi ma afferma che il volume ottimale per le Unità di tipo centrale debba essere superiore a 300 casi all'anno.
Ogni GIC di senologia dovrebbe trattare almeno 150 nuovi casi all'anno (C-IV).

Nell'Unità di Senologia devono essere presenti almeno il Servizio di chirurgia, il Servizio di Radiologia o di Senologia Diagnostica e quello di Anatomia Patologica. Il gruppo interdisciplinare deve essere costituito da personale operante nella stessa sede; oltre ai radiologi, agli anatomopatologi e ai chirurghi tutte le figure profes-

TAB. 12 - Indicatori dell'Unità di Senologia: linfonodo sentinella

Apprendimento attraverso tutoraggio (almeno 10 casi) o esecuzione dissezione ascellare (almeno 20 casi)
Preferibilmente utilizzo della metodica combinata, specie in corso di apprendimento
Effettuazione di almeno 30 casi di LS all'anno
Preferibilmente utilizzo di day-surgery
Intervento di LS eseguito non oltre 24 ore dall'inoculazione dell'isotopo radioattivo

TAB. 13 - Indicatori di formazione pratica e teorica dei chirurghi specialisti: linfonodo sentinella

	Obiettivo
TASSO DI IDENTIFICAZIONE Indica la proporzione di linfonodi sentinella identificati sul totale dei casi inoculati con il tracciante e/o il colorante vitale	≥ 90%
CORRETTA INDICAZIONE: DIMENSIONI E UNICENTRICITÀ Dissezione ascellare nelle lesioni che all'esame istopatologico postoperatorio risultano invasive di diametro patologico ≥ 3 cm oppure multicentriche	≥ 95%
CORRETTA INDICAZIONE: ESAME CLINICO DELL'ASCELLA Dissezione ascellare in casi N1 alla valutazione clinico strumentale preoperatoria	≥ 95%
CORRETTA INDICAZIONE: DIAGNOSI PREOPERATORIA DI CANCRO Esecuzione del LS (o di altro intervento sull'ascella) in lesioni risultate benigne all'esame istopatologico definitivo	≤ 5%
ESECUZIONE DISSEZIONE ASCELLARE DOPO LS POSITIVO Dissezione ascellare dopo LS positivo* oppure in caso di LS non identificato	≥ 95%
NUMERO DI LS ASPORTATI Numero medio ≥ a 2 di LS inviati all'esame istopatologico	ND

* LS pN0(i+) o(mol+): questa definizione è stata aggiunta nella VI edizione del AJCC Cancer Staging Manual per designare quei casi che sono istologicamente negativi all'esame con HeE.

sionali che devono essere rappresentate sono i tecnici di radiologia, le infermiere professionali, i terapisti della riabilitazione, personale di segreteria e personale addetto alla gestione dei dati. Il GIC infatti dovrebbe essere collocato presso strutture in grado di garantire la presenza della maggior parte o almeno dei principali specialisti coinvolti, al fine di facilitare i contatti, minimizzare i processi di riorganizzazione del servizio ed evitare eccessivi spostamenti alla paziente e ad altre figure professionali non presenti in sede.

La paziente affetta da neoplasia mammaria dovrebbe essere gestita in tutte le fasi del trattamento da un Gruppo Interdisciplinare di Cure di senologia (GIC), costituito da operatori con un adeguato livello di formazione (B - III).

Costituenti ottimali del GIC sono (C - IV):

- chirurgo
- radiologo
- anatomopatologo
- oncologo
- radioterapista
- tecnici di radiologia
- psicologo
- personale infermieristico
- chirurgo plastico
- terapeuta della riabilitazione

Tra questi specialisti, alcuni (chirurgo plastico, oncologo, radioterapista, psicologo, terapeuta della riabilitazione) possono essere disponibili anche come consulenti esterni e quindi operare in diverse strutture. Inoltre, è opportuna la consulenza di un epidemiologo, a cui il GIC possa fare riferimento per l'implementazione delle linee guida, la conduzione di studi clinici e il monitoraggio dei dati.

È, inoltre, dimostrata l'importanza dell'infermiere specializzato in tutte le fasi dell'attività del GIC,

nel miglioramento della qualità della vita delle pazienti [Ritz 2000].

La prestazione nell'attività senologica non deve essere occasionale ma prestabilita in termini di tempo dedicato percentuale minimo sull'attività professionale globale: sarebbe impossibile in caso contrario garantire elevati livelli di specializzazione e qualificazione. Si può prevedere che per il trattamento di 150 casi occorrono due chirurghi con un impegno di circa 64 ore alla settimana per ricoprire tutte le prestazioni cliniche e per la discussione dei casi e compilazioni di moduli e schede per la raccolta dei dati.

Per garantire elevati livelli di qualificazione e l'efficienza della struttura, la quota di tempo dedicata da ciascun specialista alla senologia rispetto a quella professionale globale deve essere chiaramente definita presso ogni GIC (C).

Per assicurare un buon funzionamento dell'attività del GIC deve essere individuato un responsabile, deve essere disponibile personale di segreteria e, per il monitoraggio dell'attività, personale addetto alla gestione dei dati.

In ogni fase del trattamento, alla paziente deve essere comunicato a quale membro del GIC deve riferirsi, cioè chi l'ha attualmente in cura (es.: chirurgo, quindi oncologo, ecc.). Quando possibile è opportuno assicurare la continuità del rapporto tra la paziente e il suo medico di fiducia.

Spazi dedicati

All'Unità di Senologia dovrebbero essere assegnati degli spazi dedicati. Per il trattamento si fa in particolare riferimento ai letti in sala operatoria, ai letti di degenza e per la day-surgery e agli ambulatori. Per superare le difficoltà organizzative e migliorare la collaborazione con gli altri spe-

TAB. 14 - Indicatori di esito

		Obiettivo
Oncologici	RECIDIVE MAMMARIE Proporzione di pazienti con recidive mammarie insorte entro 5 anni dal primo intervento sul totale delle pazienti operate per cancro mammario invasivo o in situ seguite per almeno 5 anni	≤ 4% (desiderabile), ≤ 8% (accettabile) a 5 AA
	RECIDIVE ASCELLARI Proporzione di pazienti con recidive ascellari insorte entro 5 anni dal primo intervento sul totale delle pazienti operate per cancro mammario invasivo o in situ seguite per almeno 5 anni	0% (desiderabile), < 3% (accettabile) a 5 AA
	RECIDIVE PARIETALI Proporzione di pazienti con recidive parietali insorte entro 5 anni dal primo intervento sul totale delle pazienti operate per cancro mammario invasivo o in situ seguite per almeno 5 anni	≤ 4% (desiderabile), ≤ 10% (accettabile) a 5 AA
Funzionali	LINFEDEMA Proporzione di pazienti con linfedema (≥ 20% di differenza tra i due arti) insorto entro 5 anni dall'intervento sull'ascella sul totale delle donne linfadenectomizzate seguite per almeno 5 anni	≤ 20% a 5 AA
	ESITI NEUROLOGICI Proporzione di pazienti linfadenectomizzate con sindromi algiche locoregionali, limitazione funzionale scapolo-omerale o altri esiti neurologici causati da danni sul nervo toracico lungo e/o sul plesso toraco dorsale e/o sul plesso brachiale sul totale delle donne linfadenectomizzate delle quali si conosce la presenza o assenza di esiti neurologici e per le quali sia trascorso almeno 1 anno dall'intervento sull'ascella.	≤ 3%

cialisti si dovrà predisporre anche il tempo di utilizzo di queste strutture.

Livello di formazione personale

Il livello idoneo di formazione dello specialista deve essere definito in modo dettagliato e deve costituire l'obiettivo formazione per chi intenda occuparsi di senologia. Tutto il personale operante deve avere partecipato ai corsi di formazione e aver frequentato per il tempo necessario sedi di tipo docente.

Attività del GIC

INCONTRI PER LA DISCUSSIONE DEI CASI

Per garantire una collaborazione attiva e continuativa tra i componenti del gruppo, deve essere previsto almeno un incontro settimanale per la discussione di tutti i casi clinici, in ciascuna fase della malattia (anche al termine dell'iter diagnostico, durante la fase di follow-up e in occasione di recidive o complicanze).

INCONTRI PERIODICI A CARATTERE SCIENTIFICO

Il GIC deve svolgere incontri periodici a carattere scientifico per l'aggiornamento dei protocolli diagnostico-terapeutici e per il reperimento dei documenti di consenso, elaborati a livello regionale alla luce delle nuove evidenze scientifiche. In tale ambito le Linee Guida regionali devono trovare

piena attuazione e ricevere eventuali proposte di aggiornamento.

MONITORAGGIO DELL'ATTIVITÀ

L'attività del GIC deve essere sottoposta a monitoraggio continuo e periodicamente valutata attraverso l'uso di indicatori della qualità del servizio. In ambito europeo è disponibile un sistema computerizzato (SQTM) per il mantenimento della cartella oncologica e il monitoraggio degli indicatori basato sulla misura dell'aderenza alle linee guida ed ai documenti di consenso.

ATTIVITÀ DI FORMAZIONE

Il GIC deve impegnarsi nell'attività di formazione continua degli specialisti che lo compongono e degli operatori che intendano occuparsi di carcinoma mammario.

ATTIVITÀ DI RICERCA

Il GIC deve essere coinvolto nella pianificazione o nella partecipazione di trial clinici e verificare la corretta applicazione dei protocolli.

FINANZIAMENTI AUTONOMI

È importante che la gestione delle risorse economiche sia assegnata in modo autonomo alle singole Unità e non rientri in quella generale dell'Ospedale presso il quale le Unità sono situate o da quelli dei Dipartimenti universitari od Ospedalieri ai quali afferiscono i singoli specialisti.

Bibliografia

1. Freeman SR et al. *Long term results of a randomised prospective study of preservation of the intercostobrachial nerve*. Eur J Surg Oncol 2003; 29: 213-5.
2. Laronga C et al. *The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving a skin sparing mastectomy*. Ann Surg Oncol 1999; 6: 609-13.
3. Zurrida S et al. *Which therapy for unexpected phyllode tumor of the breast*. Eur J Cancer 1992; 28: 654.
4. Carlson GW: *Skin sparing mastectomy: anatomic and technical considerations*. American Surgeon 1996; 62: 151-5.
5. *EuSoMa guidelines 1999-2000. The requirements of a specialistic breast unit*. Eur J Cancer 2000; 36: 2288-2293.

Reperimento ed exeresi delle lesioni non palpabili

Rientrano in questo capitolo sia le lesioni per le quali le metodiche di diagnosi impiegate abbiano evidenziato un sospetto, senza acquisire una diagnosi di certezza citologica o microistologica, sia neoplasie non palpabili per le quali debba essere attuato un trattamento chirurgico.

Nel primo caso il metodo di reperimento impiegato deve consentire un'exeresi limitata per evitare danni estetici ingiustificati, soprattutto se si tratta di lesione benigna. Questo atto biotptico deve inoltre prevedere e non compromettere un eventuale successivo atto terapeutico.

In ogni caso ogni paziente che venga avviata all'intervento chirurgico per una lesione non palpabile dovrà aver effettuato un esame mammografico nelle due proiezioni ortogonali standard per evitare errori nella collocazione spaziale della lesione stessa.

È opportuno dopo l'intervento chirurgico eseguire l'esame radiologico del settore di mammella asportato per verificare la correttezza dell'exeresi, a meno che la lesione non sia direttamente visibile o palpabile sul tessuto asportato (20-30% dei casi).

Nel caso sia stato esciso un settore di mammella dalla cute alla fascia del muscolo pettorale è sufficiente una sola proiezione radiologica; quando, viceversa, l'escissione della lesione non è a tutto spessore sono necessarie le due proiezioni ortogonali (Figg. 5 e 6).

La possibilità di non reperire la lesione durante la biopsia è rara (dell'ordine dello 0.5%), qualunque sia la metodica di reperimento impiegata. In questi casi è necessario controllare la paziente con mammografia almeno due mesi dopo l'intervento.

Metodo del repere metallico

Si introduce nella sede della lesione sotto guida mammografica o ecografica un'agocannula che contiene al suo interno un uncino metallico. Verificata mammograficamente nelle due proiezioni l'esatta collocazione dell'ago, si lascia in sede il filo con estremità a uncino e si esegue nuovamente la mammografia che servirà al chirurgo, in sala operatoria, per l'escissione del settore di parenchima mammario contenente la lesione.

L'incisione cutanea, arcuata o radiale, deve comprendere una piccola losanga di cute intorno al

punto di uscita del filo per limitare la possibilità di dislocazione intraoperatoria. L'escissione, guidata dalla palpazione del repere, prevede l'asportazione di un cilindro di parenchima mammario comprendente sia il filo metallico che una porzione di tessuto mammario circostante l'estremità a uncino del repere metallico stesso. Se la lesione è costituita da un'opacità di massa o da una distorsione parenchimale, essa può esse-

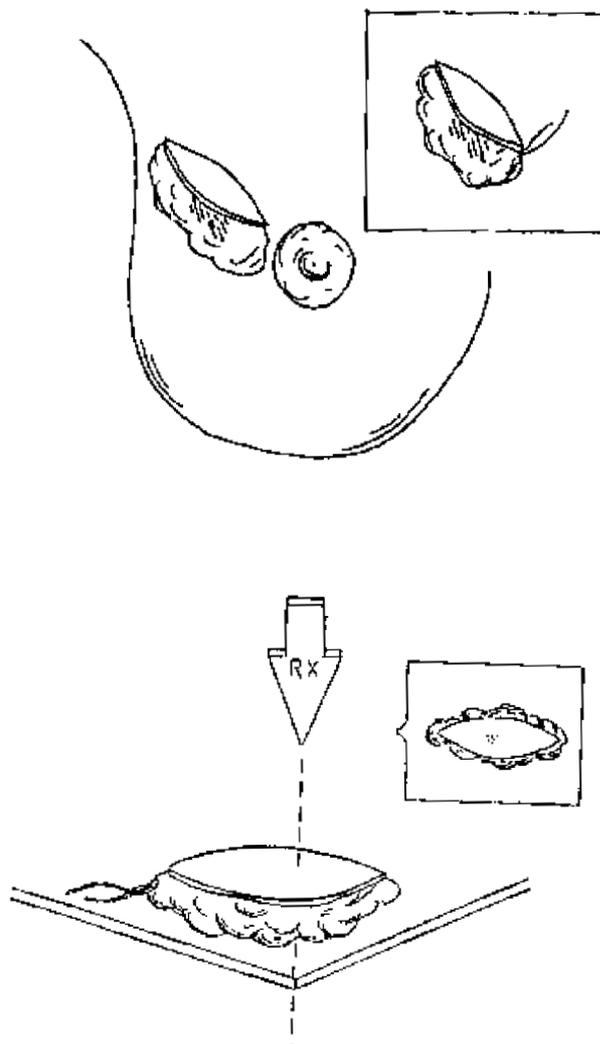


Fig. 5. Nell'exeresi a tutto spessore, dalla cute alla fascia, del settore contenente le micro-calcificazioni è sufficiente una sola proiezione radiografica del pezzo per verificare la corretta asportazione della lesione.

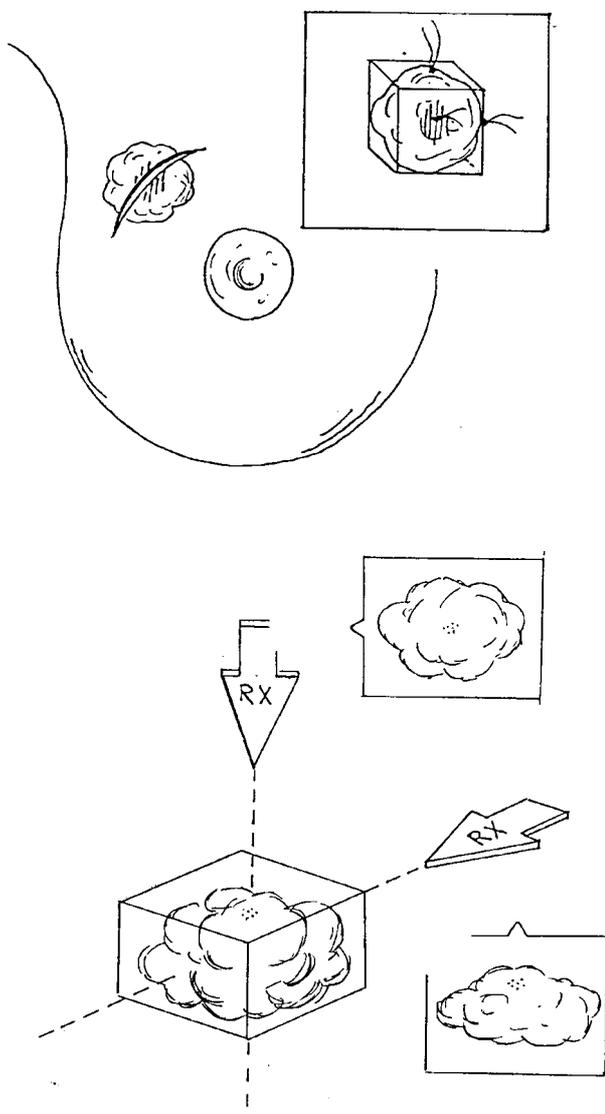


Fig. 6. Nell'exeresi di un settore di parenchima, che non comprende cute e fascia, sono necessarie due proiezioni radiografiche del pezzo per verificare la corretta asportazione della lesione.

re con una certa frequenza palpata durante l'intervento chirurgico all'estremità del filo metallico consentendo un'exeresi più limitata. La radiografia del settore mammario asportato permetterà di verificare immediatamente la correttezza e completezza dell'escissione.

Indicazioni. Utile in tutte le lesioni non palpabili soprattutto se la componente ghiandolare prevale sul tessuto adiposo poiché consente un ancoraggio più saldo dell'uncino.

Vantaggi. È preciso, economico e rapido. Risulta vantaggioso anche per la ricerca della lesione nel pezzo operatorio.

Svantaggi. Deve precedere di poco l'intervento chirurgico (massimo 48 ore) e quindi richiede il rispetto di un'accurata programmazione. Seppure raramente, può capitare che durante l'intervento il repere metallico si sposti dalla sede in cui era stato collocato.

Si può verificare anche l'accidentale sezione del filo metallico con possibilità di frammenti residui nel parenchima.

Metodo del colorante

È opportuno impiegare coloranti poco diffusibili (sospensione di polvere di carbone in acqua distillata) che consentono di dilazionare l'intervento anche di alcune settimane e creano meno problemi chirurgici non mascherando il campo operatorio.

La polvere di carbone viene lasciata in sede dal radiologo dopo l'effettuazione del prelievo citologico. In caso di prelievo microistologico la presenza di una piccola cavità nella sede del prelievo stesso e lungo il tramite dello strumento crea difficoltà poiché la soluzione può diffondersi eccessivamente. In questo caso è opportuno posticipare l'iniezione della traccia.

Il chirurgo in sala operatoria troverà un piccolo tatuaggio cutaneo che corrisponde alla proiezione cutanea della lesione se il colorante è stato introdotto sotto guida ecografica, ma che non corrisponderà alla sede della lesione se la guida è stata mammografica. In questo ultimo caso infatti lo spot indica il punto di entrata dell'ago in una delle due proiezioni (cranio-caudale o latero-mediale). L'incisione cutanea deve essere praticata nel quadrante sede della lesione. L'operatore, incisa la cute ed evidenziata la traccia di carbone, asporterà il settore di parenchima contenente la lesione dalla cute alla fascia. La metodica richiede una particolare attenzione se il reperimento è stato effettuato con il metodo stereotassico. In tal caso, infatti, il chirurgo deve calcolare la seconda coordinata in base alla proiezione cutanea della lesione quale risulta dall'esame mammografico. Per esempio, per una lesione del quadrante infero-interno lo spot cutaneo potrà trovarsi o nel quadrante supero-interno (se l'introduzione è avvenuta in compressione cranio-caudale) o in quello infero-esterno (se in compressione latero-mediale) fornendo all'operatore la coordinata rispettivamente verticale nel primo ed orizzontale nel secondo caso. La seconda coordinata deve essere misurata in base alla distanza in orizzontale o rispettivamente in verticale della lesione dal capezzolo.

Indicazioni. Le stesse indicazioni del repere metallico, con in aggiunta le lesioni visibili in una sola proiezione mammografica raggiungibili solo con il metodo stereotassico.

Vantaggi. È molto utile per il reperimento della lesione nel settore asportato, può essere impiegata contemporaneamente al prelievo citologico e può precedere di oltre un mese l'intervento chirurgico.

Svantaggi. L'asportazione della lesione segue in parte i principi della proiezione cutanea e quindi comporta generalmente l'exeresi di una quantità maggiore di tessuto.

Metodo del tracciante radioattivo

Questo metodo di localizzazione è definito ROLL (Radioguided Occult Lesion Localization). La metodica prevede l'impiego di macroaggregati di albumina umana con diametro variabile da 10-150 nm, che vengono coniugati con circa 3.7 Mbq (0.1 mCi) di Tc99, utilizzato ad un'attività specifica di 74 MBq/mg. Si tratta di particelle molto più grosse e quindi meno mobili di quelle usate per l'individuazione del linfonodo sentinella. Il tracciante, una soluzione di 0.05 mg di macroaggregato coniugato con Tc99, viene introdotto all'interno della lesione mammaria (un piccolo gruppo di microcalcificazioni o una piccola opacità) sotto controllo stereotassico o ecografico e rimane, grazie alla sua dimensione, stabilmente nella zona di incolo.

Per le lesioni nodulari nelle quali l'incolo venga eseguito sotto guida ecografica la verifica della centratura della lesione è immediata, mentre per i casi di microcalcificazioni o per i casi localizzati con un mammografo dotato di apparecchio per stereotassi un'ulteriore verifica può essere ottenuta iniettando, subito dopo la sostanza radioattiva, una minima quantità (0.2-0.3 ml) di soluzione radiopaca idrosolubile. La successiva immagine mammografica consente infatti di verificare se il mezzo di contrasto è stato iniettato correttamente in corrispondenza della lesione. L'incolo può avvenire a breve distanza di tempo dall'intervento chirurgico oppure il pomeriggio antecedente.

La sonda per chirurgia radioguidata è la stessa impiegata per la ricerca del linfonodo sentinella ed è costituita da un piccolo cilindro metallico al cui interno è alloggiato un cristallo di ioduro di sodio. La sonda è collegata ad un'apparecchiatura che, opportunamente calibrata, analizza il segnale captato che viene tradotto in numero di impulsi evidenziati da un display digitale e in un segnale acustico. L'intensità e la frequenza del segnale acustico sono direttamente proporzionali al livello della radioattività rilevata. In questo modo il chirurgo, dopo aver inserito la sonda in una guaina sterile trasparente, è in grado di individuare la proiezione cutanea della lesione e decidere l'incisione più appropriata. Una volta incisa la cute, il chirurgo provvede a isolare dal grasso sottocutaneo la ghiandola mammaria: in questo modo con la sonda risulta agevole identificare il punto di massima captazione, che corrisponde al centro della lesione. Quando l'esatta proiezione cutanea della lesione è stata definitivamente identificata, spostando progressivamente di pochi millimetri la sonda dal centro della lesione verso la periferia dell'area definita, il segnale va gradualmente riducendosi fino a scomparire completamente. Il chirurgo può così definire i limiti della resezione chirurgica e ottenere un pezzo chirurgico a forma sferoidale con la lesione posizionata al centro. Dopo l'asportazione del pezzo, la sonda viene nuovamente introdotta nel letto chirurgico per verificare la tota-

le assenza di captazione residua, a dimostrazione della completa rimozione della lesione.

Gli studi sull'attività radioattiva della sostanza introdotta nella mammella sul personale medico di radiologia, del reparto chirurgico, sul personale infermieristico della sala operatoria e sullo stesso strumentario utilizzato nella fase di incolo e in sala operatoria durante l'intervento chirurgico (aghi, siringhe, guanti, bisturi, forbici, garze involucri di plastica sterile a protezione della sonda ecc.) hanno dimostrato che la procedura è sicura in termini di radioprotezione sia per i bassi livelli di radioattività della sostanza introdotta nella mammella, che viene rimossa completamente all'atto dell'intervento chirurgico, sia per la bassa emivita del Tc99. Per quanto riguarda la dose assorbita dagli organi, essa risulta essere notevolmente inferiore rispetto ad altre indagini radiografiche e in media è risultata di 0.45 mGy (range 0.05-3.0 mGy). La dose assorbita dalle mani del chirurgo dopo 100 interventi chirurgici eseguiti è risultata di 0.45 mGy: questo valore rappresenta circa l'1% della dose limite annuale accettata per la popolazione generale. Non sono quindi richieste misure particolari di radioprotezione.

Contemporaneamente all'individuazione di una lesione mammaria non palpabile con ROLL è possibile eseguire anche il reperimento del linfonodo sentinella: la procedura, detta SNOLL (sentinel node and occult lesion localization), utilizza due radiotraccianti a diverso peso molecolare iniettati direttamente nella lesione (tracciante per ROLL) e in sede subdermica o peritumorale (tracciante per linfonodo sentinella).

Indicazioni. La ROLL trova indicazioni nei cluster di microcalcificazioni, nelle distorsioni o singole opacità. Non è indicata nei casi di lesioni diffuse o multicentriche.

Vantaggi. È possibile una precisa localizzazione della lesione, indipendentemente dal punto d'incolo dell'albumina marcata, e il chirurgo può localizzare con la massima precisione la lesione durante tutte le fasi dell'intervento. Consente una resezione mirata e di ottenere, in oltre il 97% dei casi, che la lesione escissa si trovi esattamente al centro dell'area resecata, indipendentemente dalla struttura anatomica della mammella.

Svantaggi. Richiede un'accurata programmazione per coordinare medici nucleari, radiologi e chirurghi.

Il costo della sonda è relativamente elevato, tuttavia bisogna tenere conto che la sonda per chirurgia radioguidata è diventata uno strumento fondamentale anche in altre procedure interventistiche oncologiche nelle quali la captazione del materiale radioattivo debba essere messa in evidenza: è il caso della biopsia del linfonodo sentinella, la cui identificazione ha ormai larga applicazione non solo in senologia ma anche nel melanoma, in ginecologia e nei tumori del distretto testa-collo.

Bibliografia

1. Paganelli G, Luini A, Veronesi U: *Radioguided occult lesion localization (ROLL) in breast cancer: maximizing efficacy, minimizing mutilation*. Ann Oncol 2002; 13: 1839-40.
2. De Cicco C, Pizzamiglio M, Trifiro G, et al: *Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and surgical biopsy in breast cancer. Technical aspects*. Q J Nucl Med 2002; 46: 145-51.
3. Gennari R, Galimberti V, De Cicco C, et al: *Use of technetium-99m-labelled colloid albumin for preoperative and intraoperative localization of nonpalpable breast lesions*. J Am Coll Surg 2000; 190: 692-8; discussion 698-9.
4. Luini A, Zurrida S, Paganelli G, et al: *Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions*. Br J Surg 1999; 86: 522-5.
5. Luini A, Zurrida S, Galimberti V, Paganelli G: *Radioguided surgery of occult breast lesions*. Eur J Cancer 1998; 34: 204-5.
6. Barbera L, Illanes L, Terrier F, Dopta G: *Occult breast cancer. Detection and radioguided surgery with 99mTc-MIBI*. Rev Esp Med Nucl 2003; 22: 6-12.
7. Gray RJ, Giuliano R, Dauway EL, Cox CE, Reintgen DS: *Radioguidance for nonpalpable primary lesions and sentinel lymph node(s)*. Am J Surg 2001; 182: 404-6.
8. Feggi L, Basaglia E, Corcione S, et: *An original approach in the diagnosis of early breast cancer: use of the same radiopharmaceutical for both non-palpable lesions and sentinel node localisation*. Eur J Nucl Med 2001; 28: 1589-96.
9. Ferrari M, Cremonesi M, Sacco E, et al: *Radiation protection in the use of tracers in radioguided breast surgery*. Radiol Med (Torino) 1998; 96: 607-11.

Chirurgia ricostruttiva

L'intervento di ricostruzione mammaria ha avuto in questi ultimi anni un notevole impulso: ciò è dovuto sia al considerevole aumento della domanda, sia alla consapevolezza che l'intervento ricostruttivo non influenza il decorso della malattia e non interferisce con terapie o indagini diagnostiche successive.

La ricostruzione mammaria è stata favorita non solo dall'evoluzione delle tecniche di mastectomia ma da scelte terapeutiche che sempre più spesso si avvalgono di interventi conservativi, come quadrantectomia e tumorectomia: proprio in questi interventi è sempre più frequente la collaborazione fra chirurgo oncologo e chirurgo plastico. Lo sviluppo della chirurgia ricostruttiva ha determinato il progresso delle tecniche già utilizzate, l'introduzione di nuove nonché la progettazione di impianti protesici con forme sempre più sofisticate.

Il livello dei risultati estetici della ricostruzione a seguito di intervento oncologico non può essere confrontato con quello della chirurgia estetica, che opera su mammelle sane: l'entità della demolizione, determinata dall'asportazione più o meno ampia di tessuti cutanei e/o muscolari, influenza infatti l'esito dell'intervento ricostruttivo. Risultati esteticamente modesti possono essere considerati tecnicamente "buoni" viste le limitazioni iniziali imposte dalla necessità oncologica.

Tra i fattori che, indipendentemente dalle tecniche utilizzate, influiscono negativamente sul risultato ricostruttivo vi sono la fibrosi periprotetica, le retrazioni cicatriziali, l'aumento o le variazioni del peso della paziente. Le mammelle ricostruite con protesi possono risultare meno naturali rispetto a quelle in cui sono stati utilizzati tessuti autologhi anche in virtù di una maggior "fissità" della protesi nei movimenti del torace. È essenziale che le pazienti conoscano i limiti degli interventi ricostruttivi e che siano informate anche della necessità, non infrequente, di reinterventi in caso di ricostruzioni non soddisfacenti

nonché di un'adeguata preparazione e assistenza biomeccanica in caso di grandi trasposizioni. Per quanto riguarda i tempi della ricostruzione è ormai tendenza generalizzata ricorrere, quando possibile, alla ricostruzione immediata, cioè contestuale all'intervento di mastectomia. Questo approccio offre alla paziente due vantaggi: 1) attenuare il senso di mutilazione derivante dalla mastectomia; 2) evitare un ulteriore tempo chirurgico.

Scelta della tecnica

La scelta della tecnica ricostruttiva è il momento più importante e impegnativo della ricostruzione mammaria. Tra l'intervento più semplice (introduzione della protesi sottopettorale) e quelli più complessi (trasporto di lembi muscolo-cutanei) esistono molteplici possibilità chirurgiche. Quale di queste tecniche sarà più adatta dipende da vari fattori: età, aspettative della paziente, qualità dei tessuti in sede di mastectomia, forma e volume del seno controlaterale, parametri biomeccanici (assetto gravitario, coordinativo, osteomiofasciale) (Tab. 15).

In relazione alla quantità e alla qualità del tessuto cutaneo e muscolare presente la ricostruzione potrà essere effettuata o con la sola introduzione, in sede sottomuscolare, di una protesi in silicone definitiva, o ricorrendo all'impiego di espansori temporanei e permanenti. Nel caso in cui il difetto possa essere compensato con l'apporto di solo tessuto cutaneo si potrà impiegare il lembo toraco-dorsale sempre accompagnato da un impianto. Quando, oltre al difetto cutaneo, risulti insufficiente anche il tessuto muscolare, si utilizzeranno i lembi miocutanei di grande dorsale o retto addominale. In quest'ultimo caso la quantità di tessuto autologo che viene trasferita in sede di mastectomia è tale da non rendere necessario l'uso di una protesi.

TAB. 15 - Schema della scala di complessità degli interventi ricostruttivi in relazione al deficit residuo e alla morfologia della mammella controlaterale che, al bisogno, può essere modificata con interventi di mastopessi o mastoplastica riduttiva

	Mammella controlaterale	
	Piccola (250 cc) e media (400 cc)	Grande (> 400 cc)
Muscolo pettorale presente e trofico, cute e sottocute ben rappresentati	Protesi Espansore Espansore permanente	Espansore Espansore permanente Toraco-dorsale + protesi Grande dorsale, TRAM
Muscolo pettorale presente e trofico, cute e sottocute poco rappresentati	Espansore Toraco-dorsale + protesi	Grande dorsale TRAM
Muscolo pettorale assente o ipotrofico, cute e sottocute suff. o insuff.	Grande dorsale TRAM	Grande dorsale TRAM

Le protesi

Da molti anni sono disponibili impianti mammari studiati per sostituire il volume della ghiandola asportata. Tutti questi impianti sono realizzati in silicone, materiale che viene considerato il più "inerte" nei confronti dei tessuti che lo ospitano. Recentemente al silicone sono stati imputati effetti sfavorevoli nei confronti dell'organismo.

Questi effetti sono:

1. **Carcinogenicità.** Studi approfonditi su una vasta popolazione escludono rapporti tra il tumore maligno della mammella e la presenza di protesi in silicone.
2. **Insorgenza di malattie autoimmuni (sclerodermia, artrite reumatoide).** Gli studi sinora compiuti portano alla conclusione che non è dimostrabile un rapporto causa effetto; i casi osservati tra le portatrici di protesi sono percentualmente identici a quelli della popolazione normale. Se esiste un rischio in questo senso, esso risulta bassissimo.
3. **Complicanze locali.** La complicanza locale più frequente è la reazione fibrosa periprotetica, cioè la formazione di uno strato fibroso retraente attorno alla protesi, espressione di un'intolleranza dei tessuti dell'ospite al corpo estraneo. Questa reazione rende la mammella ricostruita più dura e in casi estremi la deforma in modo evidente. Il fenomeno è reso meno frequente da un trattamento dell'involucro della protesi (testurizzazione) che ne rende rugosa la superficie esterna. Altra complicanza locale è rappresentata dalla rottura della protesi: questa può provocare la fuoriuscita del gel di silicone determinando un cambiamento di forma e consistenza della mammella. Si pensa che dopo 10-12 anni le rotture possano verificarsi con una certa frequenza.

Le protesi attualmente in uso sono:

1. **Protesi in gel.** Sono preriempite di gel di silicone con volume fisso.
2. **Protesi a doppia camera.** Sono costituite come le precedenti da un nucleo di gel di silicone, attorno al quale è presente un'altra camera contenente soluzione fisiologica.
3. **Protesi ad espansione (expander).** Contengono soluzione fisiologica: vengono inserite parzialmente riempite, ed il rifornimento avviene attraverso una valvola situata più spesso nel contesto della protesi. Sono impianti temporanei.
4. **Protesi a espansione permanente.** Hanno una parte esterna in gel di silicone e una interna che viene riempita di soluzione fisiologica mediante una piccola valvola posta nel sottocute: questo permette un adeguamento volumetrico anche a distanza di tempo dall'intervento chirurgico.
5. **Protesi saline.** Si riempiono di soluzione fisiologica al momento dell'impianto. Hanno un involucro in silicone.
6. **Protesi con idrogel.**
7. **Protesi con rivestimenti in poliuretano.** Hanno un involucro di silicone riempito di gel di silicone: il rivestimento esterno è in poliuretano,

sostanza che riduce significativamente la reazione fibrosa periprotetica.

La forma delle protesi

Le protesi sono genericamente a base rotonda e per uno stesso volume sono spesso disponibili due forme: profilo alto, con maggior proiezione e profilo normale, o "moderato". Da qualche anno sono state realizzate protesi "anatomiche" che riproducono più fedelmente la forma della mammella. Sono grossolanamente a goccia con la parte superiore più piatta e quella inferiore più sporgente. Alcune di queste sono del tipo a "polo corto", con una prevalenza dell'asse orizzontale rispetto a quello verticale. L'uso di queste protesi anatomiche è sempre più diffuso e consente di ottenere profili mammari più naturali.

Quando ricostruire

La ricostruzione può essere eseguita, o almeno iniziata, già nel corso dell'intervento di mastectomia (ricostruzione immediata) o in tempi successivi (differita). La ricostruzione immediata permette di evitare un secondo intervento e sicuramente diminuisce il senso di mutilazione e la conseguente reazione ansioso-depressiva, sempre presente dopo la mastectomia. D'altra parte la situazione anatomica al termine dell'intervento di mastectomia è tale da rendere più complesso il reperimento dei piani anatomici adatti al posizionamento dell'impianto. La ricostruzione immediata può porre problemi logistici, soprattutto quando la scelta della tecnica cade su un lembo miocutaneo, la cui realizzazione richiede tempi operatori dell'ordine di 3-4 ore e spesso la trasfusione di almeno un'unità di sangue.

La ricostruzione differita viene praticata mediamente 4 o 5 mesi dopo l'intervento demolitivo, con tutti i problemi che questa attesa comporta, ma con meno problemi organizzativi (non avendo connotati di "urgenza").

Cosa ricostruire

Possono essere sottoposti a ricostruzione gli esiti dei seguenti interventi:

- quadrantectomia;
- mastectomia sottocutanea;
- mastectomia con risparmio di cute (skin sparing);
- mastectomia totale;
- mastectomia totale con asportazione di entrambi i muscoli pettorali.

Ricostruzione dopo quadrantectomia

Gli esiti della quadrantectomia sono nella maggioranza dei casi soddisfacenti dal punto di vista estetico. La ricostruzione nell'ambito del trattamento conservativo è indicata per prevenire, o

correggere, risultati estetici insoddisfacenti. Molto importante in questi casi è la correzione immediata, in quanto la radioterapia, necessaria in queste pazienti, riduce le possibilità chirurgiche di rimodellamento a distanza.

Le più frequenti deformità, talvolta associate, conseguenti a quadrantectomia sono rappresentate da:

- deficit localizzato di tessuto mammario;
- dislocazione o distorsione dell'areola;
- retrazione del parenchima.

A seconda delle deformità si adatterà una delle seguenti tecniche:

- rimodellamento del cono mammario;
- integrazione di volume (protesi o lembo);
- integrazione cutanea (lembo);
- rimodellamento o riduzione della mammella controlaterale.

Sono necessarie tecniche diverse in rapporto al quadrante interessato. Si raccomanda il rimodellamento immediato sia del difetto prodotto dalla quadrantectomia sia della mammella controlaterale. Poiché gli effetti della radioterapia sono piuttosto imprevedibili si può rendere necessario un secondo tempo ricostruttivo.

La quadrantectomia supero-esterna è la situazione più favorevole dal punto di vista estetico.

Le correzioni più frequentemente associate sono:

- centralizzazione dell'areola con trasposizione su lembo ghiandolare;
- allungamento della cicatrice con plastica a Z;
- integrazione del volume con protesi. In gravi difetti è necessaria l'integrazione con un lembo miocutaneo: la prima scelta è il grande dorsale, la seconda il retto addominale. Nella quadrantectomia inferiore le alterazioni morfologiche sono spesso molto evidenti. La correzione, possibile già al momento della demolizione, assimila la perdita di sostanza a quella che si ottiene durante un intervento di mastoplastica riduttiva a peduncolo superiore. Mediante un'incisione nel solco sottomammario si creano due lembi, mediale e laterale, che vengono distaccati dalla fascia muscolare (Fig. 7A). I due lembi vengono suturati l'uno all'altro per compensare il difetto: l'areola viene spostata in alto, al centro del nuovo cono mammario (Fig. 7B). Ne risulta una sutura ad ancora tipica delle mastoplastiche (Fig. 7C).

La scelta della ricostruzione immediata è in questi casi praticamente obbligata. La retrazione cutanea che si sviluppa in breve tempo è un fattore molto sfavorevole per la ricostruzione differita. L'impianto della protesi deve anche qui essere al di sotto del piano muscolare, e quindi quasi sempre di volume limitato, a meno di scegliere una protesi a espansione. Ne risulta che la tecnica di semplice inserimento della protesi è adatta solo a mammelle di volume piccolo o medio (fino a circa 300-350 cc) e sempre più spesso sostituita dall'impiego di un espansore temporaneo. In caso di mammelle ptosiche, bisognerà ridurre il mantello cutaneo in modo che si adatti al nuovo volume. Va da sé che la mam-

La quadrantectomia centrale può lasciare deformità gravi. Un rimodellamento immediato dà spesso risultati soddisfacenti. Dopo l'escissione dell'areola e di un cilindro di tessuto fino alla fascia pettorale, si diseptelizza un'area curvilinea nella parte infero laterale della mammella, all'interno della quale si conserva un'area di pelle rotonda (Fig. 8A).

Si pratica un'incisione al bordo mediale dell'area diseptelizzata, fino alla fascia pettorale, e si separa il lembo ghiandolare così ottenuto dalla fascia muscolare fino al margine laterale della ghiandola. Il lembo viene ruotato superiormente a riempire il difetto creato dall'exeresi (Fig. 8B) e l'area di cute rotonda viene suturata al posto dell'areola (Fig. 8C).

Ricostruzione dopo quadrantectomia con lembi distanti

In caso di deformità molto gravi, in cui non è possibile un rimodellamento con i tessuti della stessa mammella, è necessario trasferire un lembo. La scelta più frequente è quella del grande dorsale che, con un'isola cutanea adeguata, rende raro l'apporto di una protesi. Un'alternativa per difetti più importanti è costituita dal lembo di retto addominale.

Ricostruzione dopo mastectomia sottocutanea

La scelta della ricostruzione immediata è in questi casi praticamente obbligata. La retrazione cutanea che si sviluppa in breve tempo è un fattore molto sfavorevole per la ricostruzione differita. L'impianto della protesi deve anche qui essere al di sotto del piano muscolare, e quindi quasi sempre di volume limitato, a meno di scegliere una protesi a espansione. Ne risulta che la tecnica di semplice inserimento della protesi è adatta solo a mammelle di volume piccolo o medio (fino a circa 300-350 cc) e sempre più spesso sostituita dall'impiego di un espansore temporaneo. In caso di mammelle ptosiche, bisognerà ridurre il mantello cutaneo in modo che si adatti al nuovo volume. Va da sé che la mam-

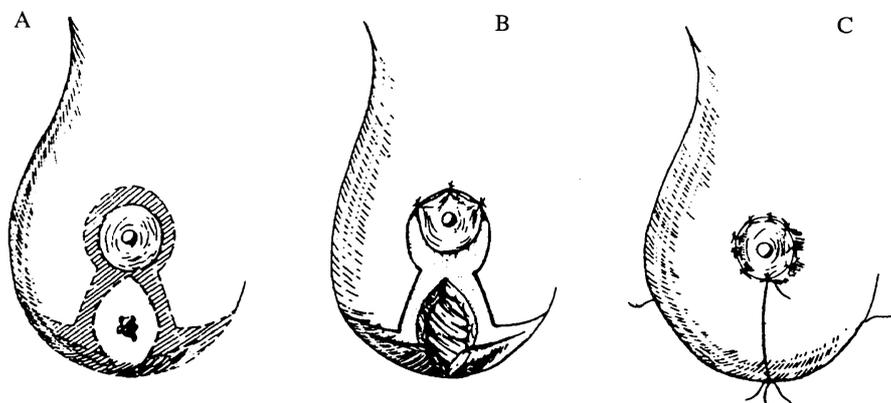


Fig. 7.

mella controlaterale dovrà ricevere almeno un adeguamento con una mastoplastica riduttiva o una mastopessi.

La mastectomia sottocutanea viene scelta come terapia chirurgica nei casi oncologicamente più favorevoli. È proprio in questi casi che ci si aspetta un risultato esteticamente buono. Bisogna tenere conto però che quanto più si assottiglia il tessuto sottocutaneo durante l'asportazione della ghiandola, tanto più aderente sarà la cute al piano muscolare sottostante e tanto più visibile sarà lo stiramento della cute stessa durante la contrazione del pettorale, mancando completamente lo strato ghiandolare e adiposo normalmente presente. Si raccomanda quindi di non assottigliare inutilmente i lembi sino allo strato dermico.

Tecnica per mammelle medie e piccole

Mastectomia sottocutanea attraverso un'incisione nel solco sottomammario o parareolare. Creazione di uno spazio al di sotto del piano pettorale-serrato e impianto della protesi.

Tecnica per mammelle grandi o ptosiche

Sulla cute si delimita un'area da disepitelizzare, utilizzando lo stesso disegno delle mastoplastiche, più frequentemente a peduncolo superiore. Si procede alla disepitelizzazione, alla mastectomia sottocutanea con il successivo trasporto dell'areola sul lembo dermico a peduncolo superiore e mediale. Impianto della protesi al di sotto del piano muscolare. Sutura cutanea, che può essere a T rovesciata o solo periareolare con estensione verticale al solco. Una forma più soddisfacente si può ottenere impiantando un expander e sostituendolo a distanza di tempo con una protesi definitiva; in questo caso la paziente è obbligata ad un secondo intervento. Buoni risultati si sono ottenuti con gli expander permanenti, protesi in cui, a termine, è necessario rimuovere solamente la valvola: questi vengono gonfiati al massimo volume, per guadagnare con la distensione una maggior quantità di pelle, e successivamente ridotti per conferire ptosi e naturalezza alla mammella ricostruita.

Ricostruzione dopo mastectomia con risparmio di cute (skin sparing mastectomy)

La resezione di cute è qui normalmente limitata ad areola e capezzolo, con eventuale inclusione di una piccola porzione a livello della neoplasia.

La ricostruzione avviene sempre più spesso mediante un expander posizionato in una tasca sottomuscolare e poi sostituito da una protesi. Anche qui valgono le stesse raccomandazioni di non assottigliare i lembi sino al derma.

Più raramente si usa un lembo miocutaneo di retto addominale. In quest'ultimo caso il lembo addominale viene inserito in posizione sottocutanea nella stessa situazione anatomica della ghiandola asportata. Il risparmio della componente cutanea rende i risultati, sia della ricostruzione con espansori sia di quella con tessuti autologhi, esteticamente molto favorevoli.

Ricostruzione dopo mastectomia totale

Le tecniche si dividono in quelle che prevedono la reintegrazione del volume della mammella mediante un impianto in silicone, e quelle in cui si attua un trasferimento di tessuto mediante lembi muscolari e/o cutanei.

Ricostruzione con impianti

Quando siano presenti un muscolo grande pettorale trofico e una componente cutanea sufficiente a rivestire un nuovo cono mammario, è possibile ricostruire la mammella con il semplice impianto di una protesi. La tasca chirurgica viene creata immediatamente al di sopra del piano costale, sollevando tutti i tessuti molli esistenti. Nel caso di ricostruzione immediata, bisogna porre grande cura per mantenere intatto il piano muscolo fasciale rappresentato da grande pettorale, serrato, e fascia di connessione con l'obliquo. In caso di ricostruzione differita gli elementi anatomici sono uniti dal tessuto cicatriziale e sollevati insieme dal piano costale. In questi casi i migliori risultati si otterranno scollando le componenti muscolari inferiori, in corrispondenza della posizione del nuovo solco sottomammario, fino a li-

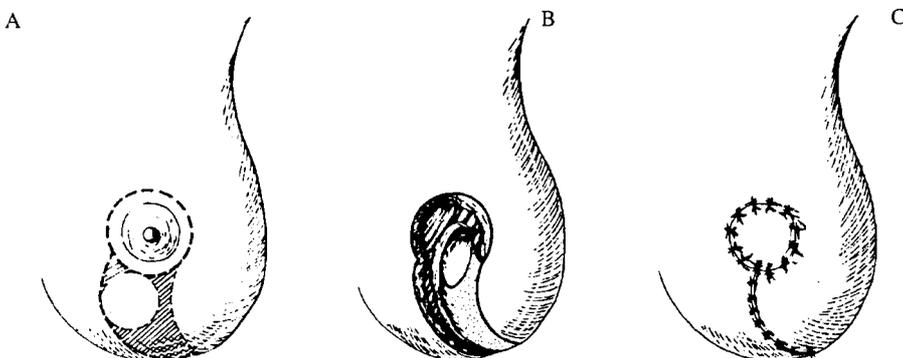


Fig. 8.

vello del tessuto sottocutaneo. Di grande importanza è il progetto dell'altezza e dell'estensione del solco, che deve essere speculare al controlaterale. Nelle ricostruzioni immediate si possono utilizzare protesi definitive di volume non superiore a circa 300 cc, mentre si può arrivare a 400 nelle ricostruzioni differite. Le protesi di volume maggiore sono impiantabili solo dopo la distensione della tasca chirurgica con un espansore.

Gli espansori tissutali

Gli espansori mammari vengono utilizzati sia nella ricostruzione immediata che nella differita allo scopo di distendere progressivamente il piano cutaneo-muscolare per poter inserire protesi di volumi maggiori. L'utilizzo degli espansori è tuttavia sempre più diffuso anche per ricostruire mammelle più piccole: la distensione dei tessuti molli di rivestimento nella metà inferiore della neomammella consente spesso di ottenere una forma più naturale.

L'uso degli espansori è diventato sempre più frequente nelle ricostruzioni immediate, tanto da essere la prima scelta in molti Centri. Ciò naturalmente obbliga a un reintervento, ma i risultati finali sono molto buoni. Questa tecnica non solo permette una scelta più precisa delle dimensioni della protesi, ma, attraverso un'espansione progressiva, evita di porre in anomala tensione la cute ed i muscoli che ricoprono l'impianto. Gli espansori oggi più usati sono a superficie testurizzata, di forma ovale, con la valvola contenuta all'interno dell'involucro. Il volume varia da 300 a 1000 cc. Forme alternative sono quelle con prevalente diametro orizzontale che hanno base nel solco ed un polo superiore più corto. La valvola può essere anche esterna.

Il solco sottomammario. Negli ultimi anni il solco sottomammario è stato riconosciuto come ele-

mento estetico fondamentale della ricostruzione mammaria. Utilizzando lembi di retto addominale o di grande dorsale il solco risulta frequentemente ben definito, mentre nelle ricostruzioni con impianti è spesso insufficiente. È raccomandabile quindi, e sta diventando sempre più una procedura abituale, ricostruire il solco chirurgicamente. La tecnica più usata consiste nello scolpire all'interno della tasca protesica e a livello del futuro solco la fascia superficiale suturandola poi, con materiale riassorbibile o no, alla parete toracica.

Ricostruzione dopo mastectomia con trasferimenti di tessuti

LEMBO TORACO-DORSALE

Si ricorre a questa tecnica quando, pur in presenza di un piano muscolare trofico, la cute, insufficiente e/o anelastica, sia inadatta ad accettare una protesi di volume adeguato. Il lembo viene scolpito (Fig. 9A) con direzione latero posteriore, con la base centrata sul solco sottomammario. Il lembo, con inclusa la fascia muscolare sottostante, viene ruotato di circa 90° nella perdita di sostanza derivante da un'incisione a livello del pilastro ascellare anteriore, che di solito ripercorre la cicatrice della mastectomia (Fig. 9B).

La protesi viene inserita in uno spazio realizzato al di sotto del muscolo pettorale, distaccando le inserzioni mediali e inferiori e sollevando in parte la fascia del muscolo retto e del muscolo obliquo. Il lembo toraco-dorsale permette di effettuare una ricostruzione in un tempo unico rispetto all'espansione. Questa tecnica, che può essere considerata un'alternativa in questi casi, reintegra selettivamente il rivestimento cutaneo nei quadranti esterni, con una forma finale più naturale. Le cicatrici residue all'impiego del lembo, pur essendo piuttosto lunghe, offrono il vantaggio di rimanere nell'ambito della sede ricostruita e di poter essere nascoste dal reggiseno.

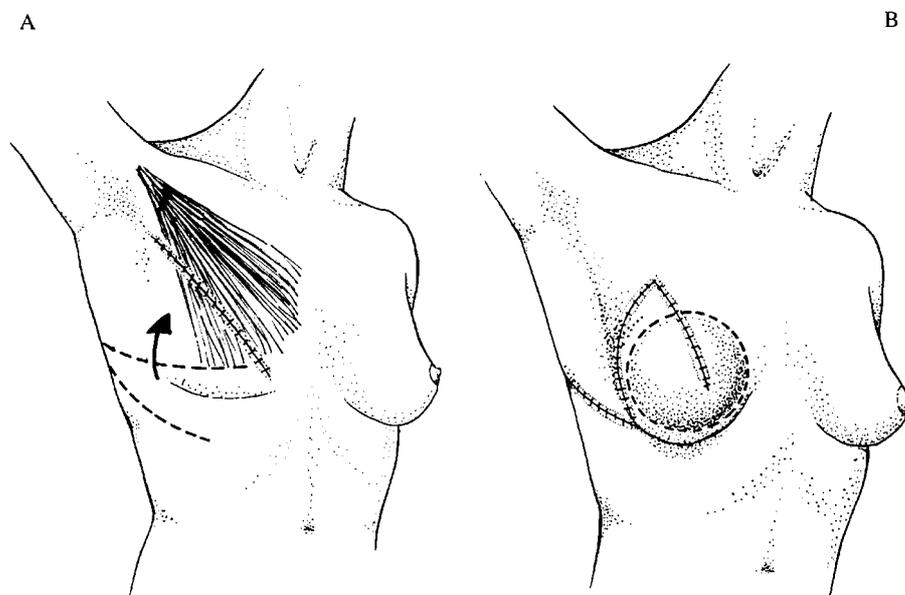


Fig. 9.

LEMBO MIOCUTANEO DI GRANDE DORSALE

Le indicazioni all'uso di questo lembo sono costituite da esiti di demolizioni ampie, con piani cutanei e muscolari tesi, sottili e ipotrofici, o in presenza di esiti di radioterapia.

Il trasferimento dell'unità muscolo-cutanea permette di ripristinare sia il piano muscolare, sostituendo o integrando il muscolo pettorale, sia il rivestimento cutaneo. Nella grande maggioranza dei casi è necessario integrare il volume con l'impianto di una protesi.

Scegliendo la tecnica che prevede l'uso del grande dorsale bisogna controllarne presenza e trofismo: ciò si ottiene facendolo contrarre con la semplice manovra di provocare l'adduzione contro resistenza a braccio abdotto di 90°. È importante progettare le dimensioni e l'orientamento dell'isola cutanea da trasferire. Dopo aver valutato l'entità del tessuto da reintegrare, si disegna sull'area di proiezione del dorsale un'isola il cui maggior asse sarà orizzontale od obliquo a seconda di come sarà necessario orientare il lembo sulla regione mammaria. Un orientamento orizzontale sul dorso corrisponderà a un orientamento verticale od obliquo anteriormente. Le dimensioni dell'isola cutanea sono mediamente di 12 x 8 cm (Fig. 10A).

Durante il tempo di isolamento del lembo, della scheletrizzazione del peduncolo vascolare all'ascella, fino al trasferimento alla regione mammaria attraverso un tunnel sottocutaneo, la paziente è in decubito laterale. A questo punto viene messa in decubito supino e il lembo suturato alla periferia della tasca precedentemente realizzata. La protesi viene impiantata sotto il piano muscolare, e l'isola cutanea viene suturata nello spazio creato dalla riapertura della cicatrice della mastectomia. Anche qui è molto importante l'accurata delimitazione del livello del solco sottomammario (Fig. 10B). Il lembo di grande dorsale costituisce un'alternativa all'uso del retto addominale, pur essendo molto più adatto a ricostruire mammelle non troppo grandi e ptosiche.

Lembo miocutaneo di retto addominale

Mediante questo lembo è possibile trasferire nella regione mammaria un'ampia area di cute e tessuto adiposo compresa tra l'ombelico, il pube e le due spine iliache. Il peduncolo vascolare che assicura la sopravvivenza del lembo è costituito dall'arteria epigastrica superiore che percorre il muscolo retto, ed attraverso rami perforanti, irrorerà una vasta area cutanea.

Questa tecnica è indicata nei casi in cui sia necessario adeguarsi a un seno controlaterale grande e ptosico, quando i tessuti residui alla mastectomia siano insufficienti a permettere l'utilizzo di altra tecnica, o quando, comunque, sia necessaria una grande quantità di cute.

Frequente l'uso in esiti di RT.

I vantaggi legati a questo lembo sono:

1. notevole apporto cutaneo;
2. apporto di tessuto adiposo in quantità sufficiente a ripristinare il volume mammario senza utilizzare protesi;
3. risultato estetico normalmente superiore ad altre tecniche, per la possibilità di ricreare una ptosi più naturale della mammella;
4. spostabilità della mammella ricostruita simile alla norma.

D'altro canto esistono svantaggi non lievi:

1. ampia cicatrice addominale residua nella zona di prelievo;
2. debolezza della parete muscolare addominale conseguente all'asportazione di uno o due muscoli retti con possibile, ma rara, comparsa di laparocele;
3. lunghezza dei tempi operatori e della degenza: si tratta di un intervento maggiore, con necessità di autotrasfusione. Questo intervento richiede un training particolare per ottenere risultati buoni. Fondamentale è anche conoscere le controindicazioni che potrebbero creare problemi vascolari al lembo. Le più comuni sono:
 1. grande obesità;
 2. fumo;
 3. diabete;
 4. turbe microvascolari.

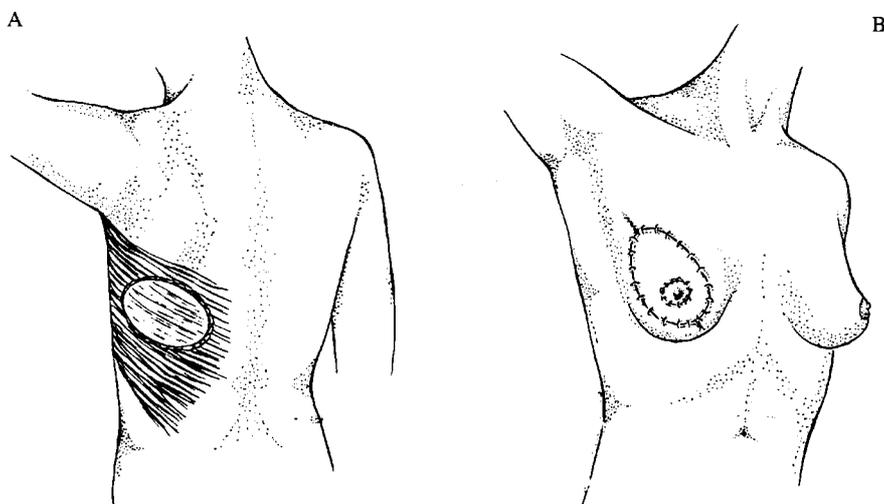


Fig. 10.

Il lembo di retto può essere mono o bipeduncolato: questo secondo caso viene scelto per una maggior garanzia di una buona vascolarizzazione o quando l'area cutanea da trasferire sia particolarmente ampia: la tecnica prevede che vengano sollevate con il lembo due strisce di muscolo anziché una. Un'alternativa può essere il trasferimento microchirurgico, con anastomosi all'ascella dei vasi epigastrici. In questo caso il peduncolo è rappresentato dai vasi epigastrici inferiori, che nell'ambito del lembo cutaneo adiposo sono vasi dominanti, e quindi con una vascolarizzazione più sicura. Nella tecnica del lembo monopeduncolato il muscolo da ruotare è preferibilmente quello controlaterale alla mastectomia poiché l'angolo di rotazione risulta più favorevole. Il lembo viene delimitato con un'incisione cutanea fino alla fascia muscolare (Fig. 11A-B) e quindi distaccato da essa tranne che per la porzione sovrastante il muscolo da utilizzare, dalla linea arcuata a circa 2-3 cm al di sopra dell'ombelico. La cute addominale superiormente al lembo viene

distaccata dalla fascia muscolare, e viene preparato un tunnel che connette lo spazio sottocutaneo addominale e l'area della mastectomia, che viene riaperta. Il muscolo retto viene isolato dalla sua fascia e sezionato a livello della linea arcuata, in modo da mantenere la sua unica connessione superiormente all'arcata costale. Il lembo viene trasferito nella regione mammaria (Fig. 11C) e qui modellato: una parte verrà disepitelizzata e inserita sotto la cute mammaria residua (Fig. 11D).

Ricostruzione di areola e capezzolo

Per la ricostruzione di queste strutture è stata proposta una grande varietà di metodi, molti dei quali sono ormai obsoleti. Proponiamo qui le tecniche attualmente più usate. La scelta dell'esatta collocazione dell'areola è di importanza critica. Si aspetti quindi che gli esiti degli interventi praticati siano stabilizzati, e si scelga il punto giusto,

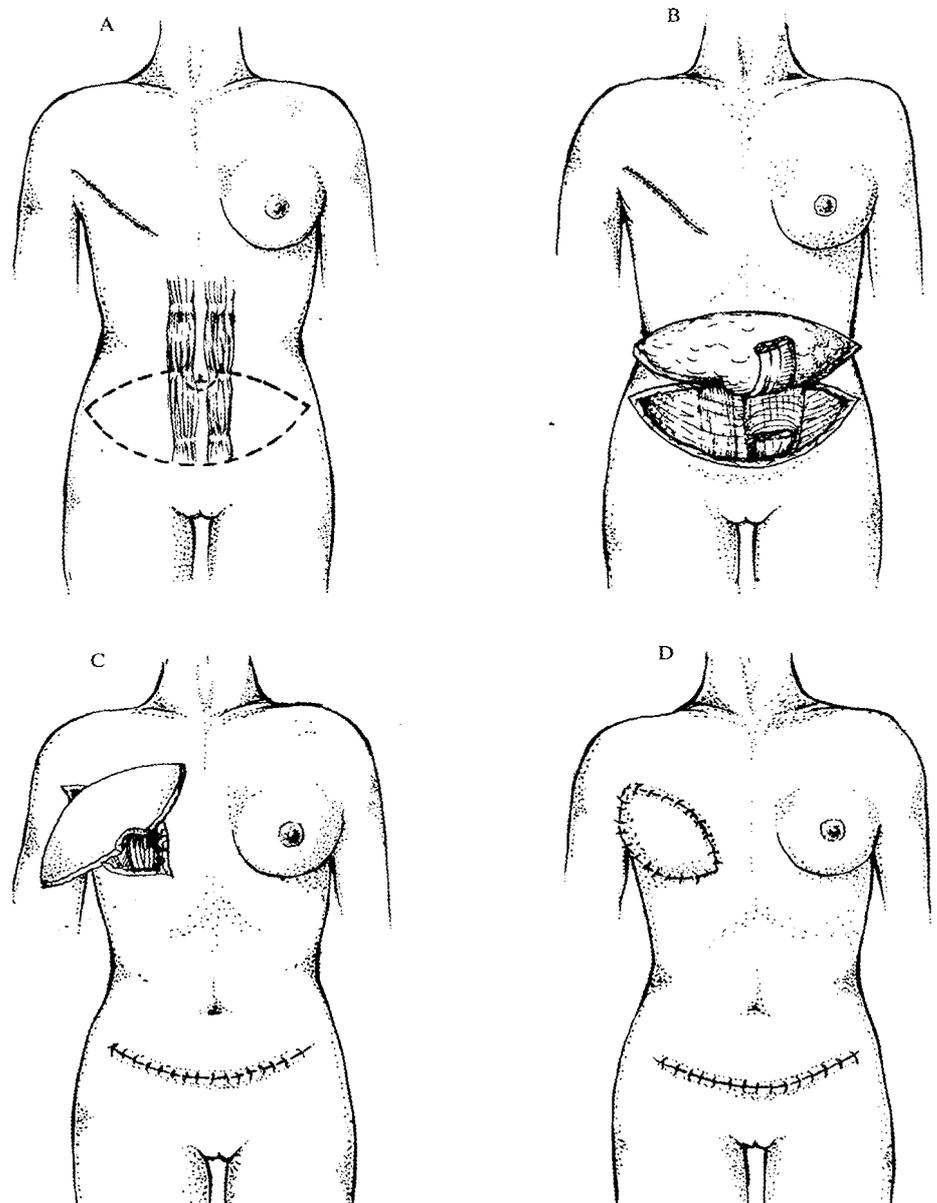


Fig. 11.

non solo con misurazioni dalla clavicola e dalla linea mediana, ma anche a "colpo d'occhio" e tenendo conto di come apparirà il seno all'interno del reggiseno e con il cambiamento di posizione.

Capezzolo

Trapianto dal controlaterale. Se il capezzolo controlaterale è grosso o molto sporgente il metodo più semplice è quello di prelevarne metà e trapiantarlo, come innesto composto libero, su di una piccola area disepitelizzata. Dal punto di vista estetico è forse la scelta migliore, dato che il tipo di tessuto e il colore sono identici.

Tecnica ad "abbraccio". Intorno all'area di impianto del capezzolo vengono delimitati due lembi triangolari (Fig. 12A) che vengono sollevati insieme al tessuto sottocutaneo. Il peduncolo del lembo cutaneo è in corrispondenza della base del futuro capezzolo (Fig. 12B-C). I due lembi triangolari vengono suturati l'uno all'altro per formare un cilindro di circa 1 cm di altezza e base, e le aree sedi di prelievo dei due lembi suture (Fig. 12D).

Tecnica di Little ("skate"). Dopo avere delimitato sulla cute la base del capezzolo e un'altra area che ne rappresenta la proiezione (Fig. 13A), si di-

staccano a livello dermico due lembi di cute adiacenti che faranno da rivestimento alla parte centrale del capezzolo, scolpita in modo tale da conservare un notevole spessore di sottocute nel lembo (Fig. 13B). Si procede alla sutura del capezzolo, (Fig. 13C), mentre l'area cruenta residua verrà ricoperta da un piccolo innesto (Fig. 13D). Con la tecnica dei lembi ad "abbraccio" è possibile chiudere direttamente la zona di prelievo, mentre con lo "skate" è necessario un innesto di cute. Il secondo metodo però permette una maggior proiezione del capezzolo, tanto da rendere talvolta necessaria una regolarizzazione chirurgica.

Areola

Innesto dall'areola controlaterale. È possibile quando il seno sano venga sottoposto a mastoplastica, e abbia un'areola molto grande. In questi casi la corona esterna viene prelevata come un innesto e trapiantata controlateralmente.

Innesto dalla radice della coscia. È forse la zona di prelievo più usata, per il colore favorevole della cute, adatta a riprodurre areole a tonalità bruna. Tutti gli innesti liberi però sono soggetti con il tempo a cambiamenti di colore anche molto sgra-

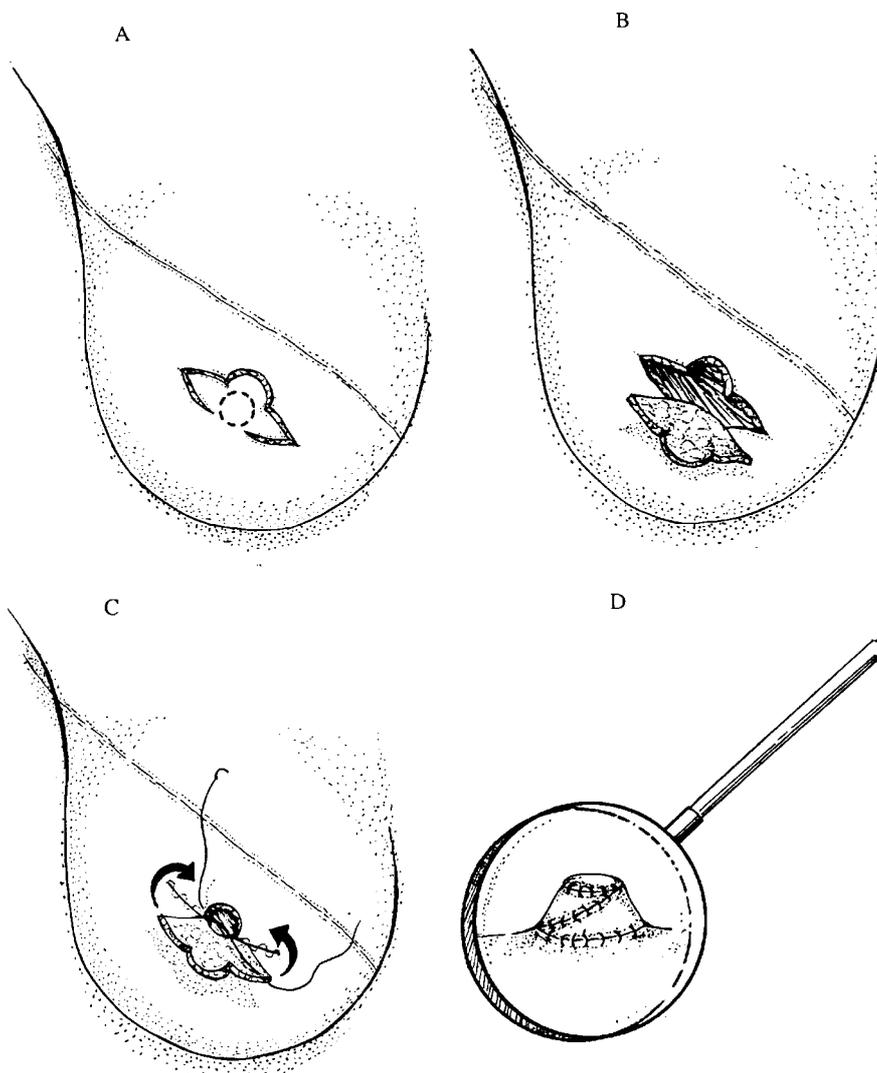


Fig. 12.

devoli, con depigmentazioni importanti o al contrario con assunzione di un colore molto scuro. È per questo che nella maggior parte dei casi è preferibile il tatuaggio.

Pigmentazione mediante tatuaggio. Presenta il vantaggio di non richiedere spazi operatori, venendo eseguito in una sala di medicazione, e soprattutto di non aggiungere cicatrici a quelle esistenti. Il colore viene determinato tenendo come modello l'areola sana, e anche se a volte tende a sbiadirsi o a cambiare tonalità, può essere ritocato e corretto successivamente.

Correzione della mammella controlaterale

L'esito della ricostruzione, a meno che non si utilizzino tessuti autologhi, è spesso di una mammella piuttosto piena nei quadranti superiori e che non assume il caratteristico aspetto ricadente.

Per ottenere una migliore simmetria è necessario intervenire anche sul seno residuo, correggendo forma e volume. Normalmente questa correzione, o mastoplastica controlaterale, viene realizzata in un secondo intervento per permettere la stabilizzazione della mammella ricostruita, tenendo conto proprio della forma di quest'ultima. Un'alternativa può essere rappresentata dalla correzione del seno controlaterale durante il primo intervento di impianto di expander: questo permetterà una eventuale ulteriore correzione al secondo e definitivo intervento di sostituzione dell'espansore. A differenza delle mastoplastiche a scopo estetico queste correzioni possono cercare di riprodurre un difetto, come ad esempio riducendo la proiezione apicale, a tutto vantag-

gio della simmetria. La tecnica della mastoplastica deve essere quindi scelta in funzione delle caratteristiche che vogliamo modificare. La correzione del seno residuo può anche richiedere l'impianto di una piccola protesi, da collocare a riempimento dei quadranti superiori, per meglio riprodurre il profilo dell'altra mammella.

Ricostruzione e radioterapia

Il trattamento radioterapico è parte integrante della QuaRT: può essere tuttavia posta indicazione alla radioterapia della regione mammaria anche dopo mastectomia totale.

Ricostruzione differita dopo RT

Le conseguenze della radioterapia possono essere molto evidenti o clinicamente quasi invisibili: anche in questi ultimi casi tuttavia è presente una fibrosi sottocutanea ed un'ipotrofia muscolare. Anche se non esiste una vera controindicazione, un'espansione potrà essere realizzata raramente e solo in presenza di alterazioni da radioterapia modeste, pur sapendo che anche in questi casi potrà presentarsi una maggior incidenza di retrazione fibrosa. Questa sarà altrettanto frequente in presenza di una protesi definitiva.

Raccomandazione: considerare l'uso di impianti come seconda scelta anche se corretta informando la paziente dell'aumento della possibilità della retrazione fibrosa e quindi di reintervento; considerare l'uso di impianti con rivestimento di poliuretano; considerare l'uso di lembi che diventano la prima scelta nei postumi radiodermici evidenti.

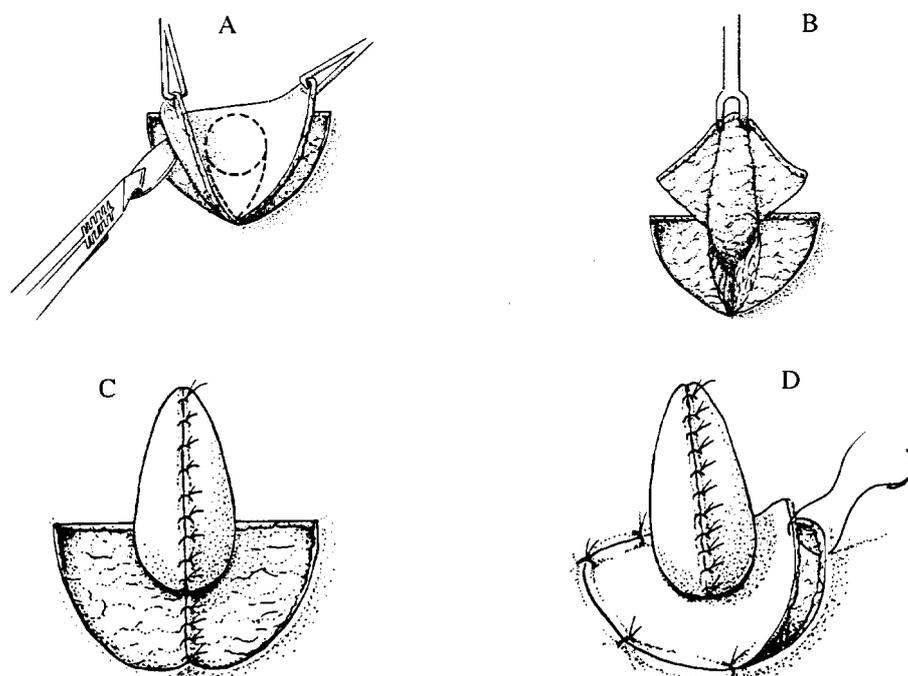


Fig. 13.

Ricostruzione immediata e RT

Nel caso che l'iter terapeutico della paziente preveda la radioterapia della regione mammaria si raccomanda di soprassedere all'impianto di un expander. Se l'indicazione alla radioterapia viene posta dopo l'impianto di un expander o una protesi, non c'è indicazione alla rimozione prima del trattamento. In un certo numero di casi si formerà un'intensa retrazione fibrosa e l'espansione dovrà essere rimandata al momento in cui le manifestazioni radiodermiche acute si saranno esaurite o dovrà essere scelta una ricostruzione con tessuti autologhi. Il programma di radioterapia non dovrà essere modificato né nei tempi né nelle dosi. I lembi di grande dorsale o di retto addominale possono essere irradiati sia subito dopo l'intervento sia a distanza di tempo.

Ricostruzione e chemioterapia

La chemioterapia si esegue normalmente in presenza di protesi o espansori. È stata descritta un'aumentata percentuale di retrazione periprotetica in corso di chemioterapia con riduzione di espandibilità degli impianti. La raccomandazione è di porre la massima attenzione alla sterilità durante i rifornimenti delle protesi e se possibile programmarli al di fuori del periodo di massima alterazione ematologica per diminuire il rischio di infezione.

Diagnosi e protesi mammarie

Le indicazioni allo studio radiologico della mammella con protesi sono rappresentate dal controllo delle complicanze della mastoplastica e dalla ricerca di recidive o nuove neoplasie insorte dopo l'intervento ricostruttivo con protesi. In base al momento della loro comparsa nel post-operatorio, le complicanze possono essere distinte in immediate, precoci e tardive. L'imaging (RX, US, MR) fornisce un notevole contributo allo studio dell'impianto protesico e alla diagnosi delle complicanze tardive; per le complicanze precoci invece, il solo dato clinico obiettivo è di solito sufficiente.

La mammografia è considerata l'indagine di primo livello nella valutazione della mammella ricostruita. Metodologicamente l'esame mammografico va condotto secondo la tecnica di Eklund (spinta della protesi verso la parete toracica per permettere un'adeguata trazione e compressione del parenchima mammario evitando di includere la protesi stessa nel mammogramma). A causa della eccessiva densità della protesi non va impiegata l'esposizione automatica ma bisognerà ricorrere a quella manuale (di solito 26-27 kV e 80-100 mAs). La mammografia consente di valutare la regolarità della morfologia della protesi e la presenza eventuale della capsula fibrosa, un impianto normale appare generalmente liscio ed

emisferico. Minime lobature o gonfiori sono comuni e aspecifici. La fibrosi pericapsulare appare come una stria radiopaca di spessore maggiore di 3-4 mm, a volte separata dalla protesi da una linea ipodensa più o meno sottile che segue il profilo della protesi stessa.

Non è possibile evidenziare le rotture intracapsulari perché l'involucro non è distinguibile dal contenuto e non è possibile valutare l'eventuale presenza di una doppia camera. Nel caso di rotture extracapsulari si osserva la presenza di una grossolana polilobatura dell'impianto e di multiple opacità costituite da noduli di gel di silicone e/o granulomi da corpo estraneo; la mammografia non è in grado di differenziare queste due entità. Lo studio mammografico è fondamentale nel follow-up degli interventi di mastoplastica ricostruttiva specialmente se la neoplasia asportata presentava focolai di microcalcificazioni in quanto è l'unica indagine in grado di identificare le microcalcificazioni e in genere i segni più precoci di neoplasia.

L'ecografia ha un ruolo specifico nello studio delle mammelle con protesi dove la mammografia può essere fortemente limitata. All'esame ecografico il normale impianto protesico appare completamente anecogeno con stria iperecogena sottile a delimitare la protesi, se è monocamera, mentre è presente una linea iperecogena ondulata, continua all'interno dell'impianto se è a doppio lume; tale linea iperecogena delimita la camera interna dall'esterna. La fibrosi periprotetica si presenta come una sottile linea iperecogena di spessore maggiore di 3 mm e con andamento polilobato del profilo. L'esame US è in grado di identificare le complicanze precoci quali ascessi ed ematomi, è inoltre in grado di identificare granulomi da corpo estraneo, noduli di gel di silicone e quindi di sospettare rotture protesiche. La rottura intracapsulare si manifesta agli US con la presenza, in sede endoprotetica, di echi lineari o curvilinei disposti alternativamente all'interno dell'impianto (stepladder sign) o sotto forma di irregolari aggregati di medio e basso livello nel contesto dell'impianto. Nella rottura extracapsulare si osservano, oltre alla discontinuità della parete, aree nodulari ipoanecogene periprotetiche, con irregolari ammassi d'echi endoprotetici, o il tipico noise periprotetico (snowstorm) legato alla fuoriuscita di silicone; si possono inoltre osservare noduli ipo-iperecogeni, circondati da parenchima iperecogeno, corrispondenti a granulomi composti da silicone libero e tessuto fibrotico reattivo circostante. L'esame US mostra nello studio dell'integrità protesica una sensibilità del 44%, una specificità dell'87% e un'accuratezza diagnostica del 66%.

La RM tra le diverse tecniche d'imaging è il metodo più accurato nello studio della mammella ricostruita, in quanto sono possibili sequenze che possono differenziare il silicone dal parenchima mammario circostante. L'uso di sequenze con soppressione del segnale del grasso o dell'acqua permette di differenziare le varie componenti

protesiche consentendo una precisa caratterizzazione tissutale. Poiché la frequenza di risonanza del silicone è vicina ma non identica a quella del grasso, è possibile, con sequenze Inversion Recovery, annullare il segnale del tessuto adiposo tenendo alto quello del silicone. La RM grazie alla buona definizione spaziale consente di valutare molto bene i limiti della protesi, l'eventuale presenza di due camere, l'integrità dei rispettivi involucri, il parenchima periprotetico e le strutture più profonde. L'impianto protesico integro si presenta come un'area ovoidale a margini netti e regolari e a contenuto generalmente omogeneo. La capsula fibrosa periprotetica appare come una linea ipointensa in tutte le sequenze non distinguibile dalla parete protesica. Per quanto riguarda le complicanze, nel caso di rottura intracapsulare si osserva un discreto grado di collasso dell'involucro e si apprezzano all'interno del gel, iperintenso nelle sequenze T2 pesate, delle immagini convolute ipointense che ricordano l'immagine dell'involucro ripiegato su se stesso (linguine sign). Nel caso di rottura extracapsulare si osserva chiaramente la soluzione di continuo dell'involucro, della capsula e la fuoriuscita del gel, che mantiene le stesse caratteristiche di segnale nel parenchima ghiandolare. L'uso del mezzo di contrasto in RM (Gd-DTPH) infine, dà un importante contributo alla ricerca di recidive, permette infatti di discriminare la patologia maligna dai fenomeni fibrotici cicatriziali e reattivi all'impianto protesico. La RM risulta essere il metodo "gold standard" nella valutazione dell'integrità

dell'impianto, con una sensibilità dell'88%, una specificità prossima al 100% e un'accuratezza diagnostica del 94%; tuttavia bisogna ricordare i suoi elevati costi e talvolta il rifiuto delle pazienti a sottoporsi a questo esame.

Problemi di comunicazione

I medici dovrebbero informare le donne sui seguenti punti:

- cos'è la ricostruzione;
- possibilità ricostruttive ed indicazioni specifiche;
- i tempi della ricostruzione (immediata o differita);
- indicazioni per una ricostruzione con protesi o con tessuti autologhi;
- problematiche e tempi della ricostruzione con protesi;
- utilizzo di protesi al silicone e relativi problemi;
- complicanze della ricostruzione con protesi;
- quali interventi si eseguono utilizzando tessuti autologhi;
- il gran dorsale ed il retto dell'addome;
- quali sono le indicazioni;
- quali sono le caratteristiche di questi tipi di interventi;
- quali risultati si ottengono e quali sono le complicanze;
- necessità di correzione della mammella controlaterale;
- con quali tecniche;
- la ricostruzione del capezzolo e dell'areola.

Radioterapia

Negli ultimi venti anni la strategia terapeutica del tumore della mammella si è sempre più estesamente rivolta verso la conservazione d'organo, favorendo approcci chirurgici meno mutilanti e costantemente integrati con la radioterapia e con la terapia medica anti-estrogenica.

Nel 1996 la Società Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO) ha diffuso tra i radioterapisti le linee guida sugli standard terapeutici del trattamento radiante dopo chirurgia conservativa con lo scopo di garantire alle pazienti un'uniformità e un'ottimizzazione del trattamento, indipendentemente dalla sede geografica e dalla dimensione della struttura.

Sono stati quindi pubblicati e diffusi gli standard tecnici e clinici di riferimento per tutte le fasi dell'intero iter radioterapico, adeguati a quelli europei, come da indicazione del documento di Consenso congiunto EORTC-EuSoMa.

Indicazioni alla radioterapia

Indicazioni alla RT dopo chirurgia conservativa

Il trattamento radiante dopo chirurgia conservativa trova indicazione al fine di sterilizzare eventuali focolai neoplastici multicentrici subclinici della mammella operata o residui neoplastici nel letto operatorio e quindi ridurre l'incidenza della recidiva mammaria. In casistiche non selezionate l'incidenza di ripresa di malattia a livello intramammario in pazienti non irradiate è nell'ordine del 30-40% a 5 anni.

L'irradiazione della mammella dopo chirurgia conservativa è parte integrante del trattamento conservativo stesso (QuART) e pertanto da esso non scindibile, se si vogliono ottenere risultati comparabili a quelli ottenuti con l'intervento demolitivo (mastectomia).

Un approccio conservativo senza radioterapia deve attualmente essere considerato del tutto eccezionale. L'analisi in funzione dei vari fattori prognostici dimostrerebbe, in alcuni studi preliminari, la possibilità di evitare il trattamento radiante nelle donne anziane, con tumori piccoli, inferiori a 1 cm, ben differenziati, con margini di resezione istologicamente indenni da interessamento neoplastico, senza DCIS e senza multicentricità. Tuttavia un tale approccio deve essere limitato alla sperimentazione clinica nell'ambito di studi controllati.

Il livello di evidenza di questa indicazione è di tipo I con un grado di raccomandazione di grado A.

Indicazioni alla RT dopo mastectomia radicale

Prima dell'avvento della chemioterapia adiuvante ed essendo prevalente l'ipotesi halstediana, la

radioterapia era comunemente e routinariamente impiegata dopo interventi di mastectomia radicale. Dagli studi di quegli anni si è documentato che l'irradiazione post-mastectomia riduce significativamente, di circa due terzi, il rischio di recidiva locale.

Tuttavia è da tempo dibattuto se questo beneficio si rispecchi in una ridotta incidenza di ripresa sistemica di malattia e quindi in un miglioramento anche della sopravvivenza globale.

Recentemente dalla revisione di alcuni studi randomizzati iniziati negli anni '70 dai gruppi danese e canadese, si è potuto obiettivamente un miglioramento della sopravvivenza in popolazioni selezionate di pazienti ad alto rischio (linfonodi positivi). Secondo altri studi l'indicazione del trattamento radiante post-mastectomia a più ampie fasce di popolazione con rischio di ricadute non elevato ha evidenziato una tossicità, in particolare a livello cardiaco, che ha posto dubbi sul suo utilizzo.

La pubblicazione della meta-analisi dell'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), condotta su circa 20 000 donne, la metà delle quali con linfonodi positivi, con un follow-up di 20 anni, conferma che il beneficio assoluto di riduzione di mortalità determinato dal trattamento radiante post-mastectomia è contro-bilanciato da un incremento del rischio di mortalità per altre cause, principalmente cardiovascolari. Nella conclusione della meta-analisi il bilancio globale dei benefici e dei rischi è sfavorevole per le donne con basso rischio di recidiva e per le anziane e favorevole per le donne più giovani con alto rischio di recidiva. È possibile che sui risultati dell'EBCTCG, soprattutto in rapporto alla tossicità, possano aver giocato un ruolo negativo le modalità tecniche di somministrazione della radioterapia e l'uso di apparecchiature di vecchia generazione, la minore conoscenza, importanza e attenzione attribuite alla dosimetria e al treatment planning.

I fattori che contribuiscono all'elevata incidenza di recidiva nelle pazienti ad alto rischio includono alcune caratteristiche tumorali quali la dimensione del tumore, il grado istologico, la presenza di invasione vascolare e/o linfatica, l'estensione dell'interessamento linfonodale, lo stato recettoriale e alcuni parametri biologici insiti nel tumore.

Nonostante l'efficacia della chemioterapia nelle donne ad alto rischio (neoplasie avanzate e multiplo interessamento linfonodale), la parete toracica e la regione clavicolare sono le sedi più frequentemente interessate dalle recidive (> 20%). Alcune indicazioni alla radioterapia rimangono di accordo comune sia per il miglioramento del controllo locale che per il miglioramento della sopravvivenza.

L'irradiazione della parete toracica è indicata in caso di:

- infiltrazione della cute;
- carcinoma infiammatorio;
- margini infiltrati;
- tumore di dimensioni > 5 cm (o meno in ghiandole mammarie di piccolo volume).

Il livello di evidenza della raccomandazione alla RT post-mastectomia nelle pazienti con T3 o al III stadio è di tipo II e III, con grado di raccomandazione di tipo C.

L'irradiazione delle stazioni linfonodali ± parete toracica è indicata in caso di interessamento linfonodale > 4 linfonodi (Int J Radiation Oncology Biol Phys 1999; 44: 989-990), sconfinamento extracapsulare o nel grasso perilinfonodale.

Il livello di evidenza della raccomandazione alla RT sulle stazioni linfonodali in questi casi è di tipo II con grado di raccomandazione di tipo B.

La sequenza ottimale tra radioterapia e chemioterapia non è ancora stata determinata da appositi studi clinici. Concordemente si conviene che l'inizio della chemioterapia non dovrebbe essere ritardato dall'esecuzione della radioterapia.

Si raccomanda che il trattamento radiante post-chirurgico venga iniziato possibilmente non oltre le 12 settimane in assenza di chemioterapia, o comunque appena terminata la chemioterapia adiuvante. Da evitare la concomitanza tra radioterapia e schemi chemioterapici contenenti antracicline.

Indicazioni alla RT in pazienti con protesi

Pazienti sottoposte a mastoplastica additiva o a ricostruzione mammaria con protesi sono di sempre più frequente osservazione, grazie anche allo sviluppo e al miglioramento tecnico e qualitativo delle protesi e alla tecnica chirurgica ottimizzata per questi interventi.

Diversi Autori, negli anni Ottanta, hanno dimostrato sperimentalmente che gli impianti protesici non interferiscono con la distribuzione di dose della radiazione e che il coefficiente lineare di attenuazione della protesi non differisce da quello dell'acqua, sia utilizzando la telecobaltoterapia sia con LinAc 4-MV. Hanno inoltre documentato che per irradiazioni fino a 100 Gy le protesi non subiscono alterazioni fisiche.

Trattamenti realizzati con modalità tecniche ottimali, con dosi di 45-50 Gy, con frazionamento convenzionale, non hanno indotto danni tissutali condizionanti il rigetto, né risultati cosmetici insoddisfacenti, seppure non ottimi, nella maggioranza delle pazienti. Esiti cosmetici qualitativamente inferiori sono attribuibili a molteplici fattori, talvolta contemporaneamente presenti, quali il tipo di tecnica chirurgica di impianto e il tipo di protesi adottata, complicanze postoperatorie, dosi, frazionamento e modalità tecniche di somministrazione del trattamento radiante, trattamenti chemioterapici concomitanti o sequenziali. Certamente l'obiettivo primario deve essere

sempre il controllo della neoplasia, ma la possibilità di offrire in un unico intervento chirurgico anche un risultato cosmetico-ricostruttivo immediato, seppure talora non ottimo a distanza di tempo, deve essere tenuta in considerazione come scelta ulteriore da discutere e concordare con le pazienti.

Indicazioni alla RT delle metastasi

Lo scopo della radioterapia palliativa è quello di migliorare la qualità di vita.

Il trattamento radiante in questa fase di malattia deve essere programmato con la stessa accuratezza e con la stessa metodologia della terapia primaria. Tenendo presente che l'obiettivo da raggiungere è il miglioramento della qualità della vita, vanno evitati quei trattamenti che possono essere a loro volta causa di effetti collaterali peggiori della sintomatologia già presente. Al momento di decidere il trattamento da eseguire vanno valutati l'intervallo libero di malattia, le pregresse terapie, lo stato recettoriale, la reale estensione delle metastasi, la concordanza tra la sede della lesione e la sintomatologia, l'aspettativa di vita, la tossicità del trattamento prescelto. È necessario comunicare quanto deciso alla paziente e ai suoi familiari.

Le pazienti con malattia disseminata si giovano principalmente della chemioterapia e della ormonoterapia e la radioterapia è chiamata a rinforzare tali trattamenti.

Le sedi che maggiormente si giovano di un trattamento radiante sono rappresentate dalle metastasi ossee e da quelle cerebrali.

Indicazioni e trattamento integrato delle ricadute loco-regionali

In casistiche chirurgiche non selezionate, la percentuale di metastasi ematogene si presenta in circa la metà dei casi come recidive loco-regionali sincrone a metastasi in circa il 15% e come recidive loco-regionali isolate in circa il 30% dei casi.

Dal punto di vista prognostico, la recidiva loco-regionale isolata rappresenta un elemento sfavorevole in quanto si accompagna a diffusione della malattia a distanza nell'80% dei casi. Si tratta quindi fondamentalmente di pazienti in gran parte con malattia disseminata ed è conseguentemente necessaria, a prescindere dalla terapia locale, l'associazione con terapia sistemica.

Un discorso a parte meritano le recidive intramammarie isolate dopo terapia conservativa che presentano una prognosi decisamente più favorevole.

In accordo alla classificazione dell'UICC, vengono considerate recidive loco-regionali:

- comparsa di noduli sottocutanei nell'area della parete toracica sede della mastectomia;
- comparsa di nodulo a livello del letto tumorale dopo chirurgia conservativa;

- presenza di interessamento linfonodale della regione sopraclaveare, ascellare e catena mammaria interna.

RECIDIVA SOVRACLAVEARE E/O DELLA CATENA MAMMARIA INTERNA

Il trattamento locale di queste recidive è affidato alla radioterapia in quanto la chirurgia ha scarse possibilità di intervenire in maniera radicale. Il volume da irradiare è rappresentato dalla regione sovra-sottoclaveare fino all'apice dell'ascella e dalle catene mammarie interne.

RECIDIVA PARIETALE

In caso di nodulo unico, l'asportazione chirurgica precede l'irradiazione della parete e consente una maggiore possibilità di controllo locale. In caso di noduli multipli o di linfangite, la radioterapia rappresenta il trattamento di scelta. Il volume da irradiare è rappresentato dalla parete toracica comprendendo ampiamente la sede della ricaduta. L'irradiazione contemporanea delle stazioni linfonodali di drenaggio deve essere valutata caso per caso in funzione del rischio di ulteriore evoluzione in tali sedi e della tolleranza ai trattamenti somministrati in associazione con la radioterapia.

RECIDIVA ASCELLARE

L'asportazione chirurgica della recidiva è da preferire alla sola radioterapia per la minore incidenza di effetti collaterali acuti o tardivi. La radioterapia trova indicazione solo in caso di inoperabilità della lesione o dopo trattamento chirurgico non radicale oppure su residuo di malattia dopo chemioterapia. Il volume da irradiare è rappresentato dall'ascella in toto e dalla regione sovra-sottoclaveare.

RECIDIVA INTRA-MAMMARIA DOPO TERAPIA CONSERVATIVA

La terapia in caso di recidiva intra-mammaria è chirurgica. Il tipo di approccio chirurgico deve essere accuratamente scelto in rapporto alle dimensioni della recidiva, al volume della mammella, al tempo di comparsa della recidiva, alla mancanza di infiltrazione cutanea o al coinvolgimento di strutture profonde. Il ruolo della radioterapia in questi casi è in funzione della terapia primaria adottata. In caso di recidiva dopo sola chirurgia conservativa l'asportazione seguita da radioterapia rappresenta l'approccio terapeutico di scelta. L'irradiazione della mammella residua deve essere eseguita con la stessa tecnica della radioterapia primaria. In caso di recidiva dopo chirurgia conservativa e radioterapia il trattamento privilegia l'asportazione chirurgica. La reirradiazione in toto della ghiandola è sconsigliato in quanto, a prescindere dal controllo locale, gli esiti tardivi del tratta-

mento possono produrre danni e compromettere il risultato cosmetico.

La reirradiazione di una parte della ghiandola è anch'essa accompagnata da alterazioni locali e i risultati in termini di controllo locale non sembrano superiori a quelli ottenibili con la chirurgia demolitiva.

Le indicazioni per le neoplasie intraduttali sono le medesime, introducendo la radioterapia per le pazienti non sottoposte a questa terapia dopo il primo intervento chirurgico conservativo.

Regioni da irradiare e tecniche di irradiazione

Negli ultimi dieci anni sono stati introdotti importanti avanzamenti tecnologici nella pratica clinica radioterapica. Un grande numero di Centri Radioterapici ha adeguato le proprie apparecchiature ai nuovi standard operativi ed è oggi in grado di procedere a trattamenti conformati.

In breve tempo si sono diffusi TAC-simulatori, piani di trattamento virtuali, comparazioni tra piani rivali, istogrammi dose-volume e quanto altro ormai appare essenziale e indispensabile nella quotidiana pratica clinica.

Il problema cruciale è rappresentato dalla identificazione del volume da irradiare la cui definizione rimane esclusivamente nella conoscenza da parte del radioterapista della storia clinica della malattia e nella sua capacità di distinguere nelle immagini radiologiche il volume bersaglio. Variazioni nella definizione del "target" possono avere importanti riflessi sulla tecnica di trattamento, sulla possibilità del controllo locale e sugli eventuali effetti collaterali sui tessuti sani e sugli organi a rischio.

Per gli standard tecnici di riferimento per il trattamento radioterapico si rimanda i radioterapisti alle pubblicazioni specialistiche e ai documenti ICRU e AIRO-AIFB. Per i colleghi oncologi ci si limiterà a illustrare in maniera sommaria le principali tecniche radioterapiche.

La paziente viene trattata in posizione supina e possibilmente con il braccio alzato in posizione fissa e costante mediante appositi immobilizzatori.

È necessario eseguire una TC a livelli multipli per un'accurata delineazione del volume-bersaglio e degli organi critici.

Deve anche essere eseguita una simulazione di tutti i campi di trattamento.

Nella fase di impostazione del trattamento radiante, oltre ad una valutazione clinico-diagnostica obiettiva e cosmetica, è necessario disporre di tutti i dati relativi alla malattia.

In particolare occorrono i seguenti dati:

clinici

- sede della neoplasia;
- dimensioni;
- rapporti con il capezzolo;
- rapporti con la cute, con la fascia e il muscolo sottostante;
- presenza di linfonodi loco-regionali;

mammografici ed ecografici

- sede e dimensioni della neoplasia;
- multicentricità;
- rapporti con cute capezzolo e muscolo;
- presenza e distribuzione di microcalcificazioni;
- radiografia del pezzo (in caso di escissione di lesioni non palpabili);

chirurgici

- descrizione dell'intervento;
- posizionamento di clip;
- tipo di trattamento ascellare;

patologici

- descrizione macroscopica delle dimensioni del pezzo e della neoplasia;
- descrizione macroscopica dei rapporti tra tumore e margini, cute, fascia e muscolo;
- descrizione microscopica del tipo e grado istologico, invasione vascolare o neurale;
- presenza ed estensione della componente in situ;
- multifocalità;
- interessamento del margine di escissione e sua estensione (focale/ massiva);
- numero di linfonodi asportati, eventualmente secondo livello;
- numero di linfonodi metastatici, estensione, superamento della capsula;
- infiltrazione del grasso perilinfonodale;
- stato recettoriale;
- indici di proliferazione e fattori biologici;

terapie sistemiche

- precedenti o concomitanti o sequenziali per l'ottimizzazione del timing;
- eventuale uso di antracicline e loro dose totale (per l'eventuale tossicità cardiaca soprattutto in caso di irradiazione della mammella sinistra);

stadiazione

- è indicata una stadiazione strumentale di base che escluda l'eventuale interessamento metastatico dell'apparato scheletrico, respiratorio ed epatico.

Mammella

Il volume-bersaglio clinico (CTV) è costituito dall'intera mammella, fino a 5 mm al di sotto della superficie cutanea.

Come organi critici sono considerati il polmone omolaterale alla mammella irradiata e il cuore in caso di irradiazione della mammella sinistra. La cute e il sottocute sono presi in considerazioni come organi critici ai fini del risultato cosmetico. Il trattamento radiante della mammella può essere eseguito con intento adiuvante, come parte integrante del trattamento conservativo, o come trattamento primario nei casi inoperabili in prima istanza. Sebbene il volume-bersaglio non differisca molto nelle due indicazioni, esistono alcune differenze che devono essere ricordate:

- la cute non è inclusa nel volume-bersaglio in caso di trattamento post-operatorio conservativo;

- la cute è sempre inclusa nel volume-bersaglio in caso di tumori localmente avanzati con infiltrazione cutanea, con noduli satelliti o nelle forme infiammatorie;
- nelle forme avanzate l'intero spessore della parete toracica deve essere irradiato, mentre in caso di terapia conservativa il limite profondo del campo d'irradiazione arriva fino alla superficie anteriore del piano costale.

Il volume mammario viene irradiato con due campi tangenti alla parete toracica; solitamente sono usati fasci di energia compresi tra 4 e 6 MV generati da acceleratori lineari in regime fotonico, ma possono essere utilizzate anche unità di telecobaltoterapia per mammelle di piccole o medie dimensioni (spessore massimo circa 20 cm). Mammelle di dimensioni maggiori devono essere trattate con fasci di energia maggiore (8-18 MV) per ottenere un'adeguata distribuzione della dose all'interno del volume trattato. Devono inoltre essere utilizzati dei modificatori del fascio di radiazione (cunei trasversali) in modo da ottimizzare la distribuzione di dose nell'intera mammella.

La dose totale prescritta, calcolata e registrata (al punto ICRU di prescrizione della dose) al centro del CTV, generalmente lungo l'asse centrale dei fasci o in corrispondenza della loro intersezione, è compresa tra 45 e 50 Gy, con frazionamento convenzionale di 180-200 cGy/die per 5 giorni a settimana.

In rapporto al timing di somministrazione della radioterapia quando associata alla chemioterapia, la recente conclusione dell'American Society of Clinical Oncology convalida, per le pazienti al I e II stadio, la raccomandazione del Breast Intergroup Trials di completare tutto il trattamento sistemico, prima di iniziare il trattamento radiante, salvo rare eccezioni di elevato rischio di recidiva locale. Si conferma quindi che non c'è un effetto negativo nell'attendere il termine della chemioterapia per eseguire la radioterapia dopo chirurgia conservativa.

Selezionati regimi chemioterapici possono talvolta essere somministrati in concomitanza con la radioterapia.

Sovradosaggio (boost) su letto tumorale

La somministrazione di un sovradosaggio sul letto operatorio è pratica routinaria presso la maggior parte dei Centri Radioterapici, anche se è ancora controversa la sua necessità in ogni caso. Dati retrospettivi e dati recenti di studi clinici randomizzati documentano una riduzione dell'incidenza delle recidive locali di un fattore 2 per ogni incremento di 15 Gy al letto tumorale.

Il trial randomizzato EORTC 2281/10882, primariamente focalizzato sul ruolo del boost nel trattamento conservativo, ha recentemente dimostrato una riduzione altamente significativa delle recidive locali a 5 anni nelle pazienti sottoposte al sovradosaggio sul letto tumorale (4.3 vs

6.8%). Il migliore beneficio clinico è stato osservato nelle donne più giovani, inferiori ai 40 anni. La considerazione che la maggior parte delle recidive si manifesta in corrispondenza o in vicinanza del letto operatorio, che il sovradosaggio di fatto non aggiunga tossicità al trattamento, e che se correttamente eseguito abbia un modesto impatto sul risultato estetico, giustifica il largo ricorso a questo trattamento nella pratica quotidiana.

Il volume-bersaglio del boost è valutato in rapporto alla mammografia pre-operatoria, al tipo di tecnica chirurgica impiegata e all'estensione dell'asportazione (quadrantectomia, ampia escissione o tumorectomia). Importante inoltre la presenza di clip metalliche posizionate in corso di intervento dal chirurgo a delimitare il letto tumorale, il tipo istologico e la situazione microscopica dei margini.

Il boost può essere somministrato con fotoni o elettroni mediante irradiazione esterna, come più frequentemente avviene, o con tecnica brachiterapica, in rapporto al volume che si vuole irradiare e alla dose da somministrare.

I dati attualmente disponibili indicano che non vi sono differenze in termini di controllo locale, sopravvivenza libera da malattia e di morbilità in funzione della tecnica di somministrazione del sovradosaggio. Risultati estetici lievemente inferiori sono stati osservati nelle pazienti sottoposte a brachiterapia.

La dose totale al letto operatorio (mammella + boost) è generalmente di 60 Gy in caso di margini istologicamente negativi, ma può arrivare a 64-70 Gy in caso di margini focalmente interessati dal tumore, casi nei quali può essere maggiormente indicato l'uso della brachiterapia. Il frazionamento è quello convenzionale di 180-200 cGy/die.

Parete toracica

L'irradiazione di questa regione viene nella maggior parte dei casi eseguita con un campo diretto con elettroni accelerati o con campi tangenti con fotoni.

La cicatrice ed eventuali lembi cutanei devono essere inclusi nel volume-bersaglio. I limiti del campo di irradiazione sono generalmente compresi tra il limite inferiore della clavicola, il solco sottomammario, la linea medio-ascellare e la linea medio-sternale. La tecnica deve tendere a minimizzare l'irradiazione agli organi critici, polmone e cuore.

In profondità il limite del volume irradiato deve raggiungere la superficie anteriore del piano costale mentre superficialmente e anteriormente il limite è a 5 mm al di sotto del piano cutaneo. Lo spessore del volume-bersaglio dovrebbe essere determinato mediante scansioni TC, al fine di limitare ulteriormente l'irradiazione polmonare.

Eccetto per i casi con margini infiltrati o con chiara angioinvasività, la cute non dovrebbe es-

sere trattata con il 100% della dose specificata. La dose è generalmente compresa tra 45 e 50 Gy con frazionamento standard di 180-200 cGy/die per cinque giorni a settimana.

È consigliabile iniziare il trattamento radiante entro 12 settimane dall'intervento, salvo eccezioni.

Linfonodi claveo-ascellari

L'irradiazione dei linfonodi claveo-ascellari dipende dalla obiettività clinica e patologica e dalla procedura chirurgica. Le recidive ascellari dopo un'adeguata chirurgia sono rare e costituiscono una minoranza del totale delle recidive loco-regionali.

Se non ci sono segni di diffusione loco-regionale di neoplasia, la prevenzione radioterapica sulla parete toracica o sulla mammella non dovrebbe implicare routinariamente l'irradiazione linfonodale. Tuttavia le revisioni dei recenti trial dimostrano un beneficio nella sopravvivenza nelle pazienti trattate con radioterapia post-mastectomia comprendente non solo la parete toracica, ma anche le regioni ascellare, sopraclaveare e la catena mammaria interna. Rimane quindi ancora molto controverso quale sia l'estensione volumetrica più indicata.

Usualmente l'area di irradiazione comprende sia la regione dell'apice dell'ascella (linfonodi del III livello) sia la regione sopra e sotto claveare. Parte della articolazione scapolo-omerale, l'acromion e la testa omerale, devono essere schermati dall'irradiazione mediante blocchi di protezione.

Talora, in casi selezionati con specifica indicazione, è necessario aggiungere un piccolo campo posteriore per trattare più omogeneamente e adeguatamente il I e II livello ascellare.

La dose di 45-50 Gy viene somministrata con frazionamento convenzionale di 180-200 cGy/die per 5 giorni a settimana.

Linfonodi della catena mammaria interna

L'incidenza di metastasi linfonodali nella catena mammaria interna è direttamente correlato alla sede e dimensione del tumore e alla presenza di interessamento linfonodale ascellare (30% circa). È tuttora controverso se il trattamento radiante della catena mammaria interna sia in grado di influire sulla sopravvivenza. Il vantaggio sembrerebbe esistere per pazienti con linfonodi ascellari positivi e neoplasia localizzata nei quadranti centrali o mediali.

Il volume d'irradiazione è usualmente esteso a comprendere ambedue le catene mammarie, ma è ugualmente diffuso l'uso d'irradiare la sola catena omolaterale. Questa scelta può essere talora anche dettata dalla disponibilità tecnica dei macchinari e dalla necessità di minimizzare gli effetti collaterali e la tossicità a livello cardiovascolare e polmonare, soprattutto nelle pazienti

chemiotrattate con farmaci cardiotossici. In caso di linfonodo sentinella positivo nella catena mammaria interna può essere indicata la radioterapia su tale sede. Anche su questa regione la dose totale di 45-50 Gy viene somministrata con frazionamento convenzionale di 180-200 cGy/die per 5 giorni a settimana.

Metastasi

Metastasi ossee

Nell'evoluzione del tumore della mammella le metastasi ossee sono un evento frequente. In letteratura l'incidenza va dal 35 all'85%. Si presentano con una frequenza decrescente al rachide dorso-lombare, al bacino, al rachide cervicale e al terzo superiore del femore. La maggiore o minore azione osteodistruttiva esercitata sulla matrice ossea condiziona il loro aspetto radiologico litico, addensante o misto.

Soprattutto quando la localizzazione è a livello vertebrale, la sintomatologia clinica non sempre corrisponde al quadro radiologico. Piccole localizzazioni ossee possono dare dolore intenso radicolare o una sintomatologia da compressione midollare e per contro talora un diffuso interessamento dello scheletro può essere del tutto asintomatico. Occorre prestare attenzione al dolore persistente e non sensibile ai comuni analgesici e al riposo, che può precedere di mesi l'evidenziazione delle metastasi localizzate ad uno o più segmenti scheletrici.

La localizzazione metastatica più frequentemente associata a compressione midollare si ritrova a livello dorsale. La comparsa di disturbi motori, di deficit sensitivi, di algie disestesiche a cintura o di turbe minzionali e/o sfinteriche deve sempre far sospettare la presenza di una sofferenza midollare. In alcuni casi, questa sintomatologia può essere preceduta da una sindrome radicolare di forte intensità resistente agli antinfiammatori e narcotici minori, non influenzata dalla posizione né dai movimenti, acuitizzata da un colpo di tosse, uno starnuto e da tutte le manovre che determinano un aumento della pressione endoadominale, spesso scatenata dalla manovra di Lasague, con possibili esacerbazioni parossistiche soprattutto notturne.

Nelle pazienti con sintomatologia dolorosa si ricorre in prima istanza alla radiologia tradizionale da attuarsi nelle proiezioni standard, antero-posteriore e latero-laterale e nelle oblique per lo studio dei forami di coniugazione. Se l'indagine Rx risulta negativa, ma il dolore persiste, va richiesta la scintigrafia ossea che è in grado di anticipare la diagnosi di 2-3 mesi. Se i sintomi sono accompagnati da deficit neurologici di livello, sospetti per compressione midollare, la TAC e/o la RM forniscono informazioni dettagliate sul coinvolgimento neoplastico anche delle strutture adiacenti l'osso.

L'approccio terapeutico è articolato e multimodale. La chirurgia ortopedica può essere programmata nelle compressioni midollari, nelle localizzazioni metastatiche uniche o a rischio di frattura con malattia a lento accrescimento o nei casi di fratture patologiche scomposte quando l'intervento chirurgico rappresenta l'unica soluzione terapeutica. Gli interventi chirurgici, quali protesi o interventi di osteosintesi riassunti nella tabella 16, non precludono in alcun modo la successiva radioterapia o chemio-ormono-terapia e, riducendo il rischio di frattura, migliorano la qualità di vita dei pazienti.

TAB. 16

OSTEOSINTESI	
A0: a minima	Placca singola; chiodi di Ender, Rush, Kuntscher
A1: semplice	Chiodo endomidollare bloccato (con viti di bloccaggio ancorate su osso non patologico)
A2: rinforzata	Chiodo endomidollare bloccato con cemento; placca doppia e cemento
PROTESI	
B0	Protesi a stelo lungo endomidollare
B1	Protesi da resezione o megaprotesi
B2	Spaziatori intercalari

L'indicazione alla RT è valida se non sono stati eseguiti trattamenti precedenti sulla stessa sede, se la cute della zona da irradiare non è sofferente, se lo stato della paziente e l'attività proliferativa del midollo non risultano troppo precarie.

I risultati della radioterapia sulla sintomatologia dolorosa riportano valori del 15-20% come regressione completa e superiori al 70% come risposta parziale. Globalmente circa il 90% delle pazienti riceve un beneficio dalla radioterapia.

La terapia può essere eseguita sia con telecobaltoterapia sia con fotoni di LinAc, solitamente in regime di 4-6 MV, possibilmente sulla totalità dell'osso interessato e con frazionamenti e dosi variabili.

Il problema più dibattuto riguarda la scelta della dose totale e del frazionamento.

Il frazionamento considerato standard, 200 cGy/die per 5 giorni a settimana fino ad una dose di 35-45 G, ha nelle metastasi solitarie la principale indicazione. In questi casi l'effetto antalgico inizia dopo 10-15 Gy nell'80% circa delle pazienti e nei restanti casi si manifesta durante la seconda o la terza settimana di trattamento; la ricalificazione è attesa nell'arco di 2-6 mesi nel 30-80% delle pazienti.

Frazionamenti non convenzionali, con dosi di 800 cGy in un'unica frazione, 2000 cGy in cinque frazioni o 3000 cGy in dieci frazioni, danno identici risultati in termini di risposta antalgica, anche se diversi per la loro durata. La scelta pertanto deve essere fatta tenendo presente la situazione clinica della paziente, non dimenticando che la risposta antalgica degli ipofrazionamenti ha una

durata più breve e che pertanto il dolore potrebbe ripresentarsi nei casi di più lunghe sopravvivenze.

Appare pertanto logico scegliere una dose con frazionamento convenzionale nel caso di metastasi ossea unica e in assenza di altre localizzazioni parenchimali; la dose unica o comunque somministrata in breve tempo con frazionamento alterato (ipofrazionamento) è da preferire nei casi con metastasi ossee plurime o nelle pazienti con aspettativa di vita limitata.

Dal punto di vista dosimetrico bisogna porre molta attenzione nella impostazione dei campi nelle pazienti già sottoposte a radioterapia in segmenti ossei contigui, onde evitare somministrazioni di dosi, soprattutto laddove si presenti la possibilità di una più lunga aspettativa di vita. La sopravvivenza mediana in caso di metastasi ossee è di 24 mesi se sono presenti i recettori ormonali.

I presidi ortesici devono essere prescritti nei rischi di collasso vertebrale o frattura e/o dolore incidente, durante e dopo la terapia radiante e fino al consolidamento dell'osso. L'uso di questi presidi risulta utile rispetto ai trattamenti antalgici farmacologici e radioterapici se portano sollievo del dolore e sono ben accettati dalla paziente. Collari, busti e corsetti devono avere caratteristiche di leggerezza, comodità d'uso, modellabilità, riducibilità e facile estraibilità: ciò è particolarmente importante per le pazienti che sono in trattamento radiante durante il quale il presidio deve essere tolto. In termini più specifici le lesioni cervicali alte (C1-C2-C3) necessitano di collare bivalve rigido con appoggio occipitale, mentoniero e sternale; le lesioni cervicali medie (C4-C5) di collare cervicale; quelle basse (C6-C7) di minerva modulata con appoggio occipito-mentoniero e dorsale alto; le lesioni dorsali alte (D1-D5) di corsetto semirigido dorso-lombare alto con spallacci; le dorsali medie (D6-D8) di dorso-lombare alto senza spallacci semirigido con rinforzo posteriore; quelle dorsali basse e lombari alte (D8-D12 - L1-L2) di dorso-lombare alto senza spallacci semirigido; le lombari basse (L3-L5) di lombo-sacrale semirigido. Se le lesioni comportano elisione più o meno completa del soma o dell'arco posteriore con conseguente pericolo di danno midollare il corsetto semirigido deve essere sostituito da quello rigido. Per le lesioni all'articolazione coxo-femorale e/o all'arto inferiore vanno prescritti uno o due canadesi a seconda della gravità della lesione. La prescrizione di carrozzine e girelli nonché l'allettamento vengono limitati esclusivamente ai casi di grave compromissione neurologica e alle pazienti con vaste lesioni litiche agli arti inferiori ed intensa sintomatologia algica.

Il programma motorio e psicomotorio va attuato prima, durante e dopo il trattamento radiante, dopo laminectomia o interventi di chirurgia ortopedica. Per paura di fratture o di schiacciamento vertebrale, in questa fase prescrivere l'immobilità risulta agli oncologi più "naturale" che dare

consigli alla mobilizzazione. È bene tuttavia sapere che la maggior parte delle lesioni ossee è di tipo misto e può estrinsecarsi nel canale midollare anche in assenza di evidenza radiologica, indipendentemente dal movimento o dalla entità della lesione ossea. È opportuno quindi pensare più positivamente alla terapia del movimento, con proposte di tecniche di rilassamento, respirazione, visualizzazione e psicoterapia a mediazione corporea. In casi di grave rischio di frattura o recrudescenza del dolore durante il movimento sono possibili esercizi isometrici per mantenere il tono muscolare, massaggi decontratturanti, massaggi shatsu e linfodrenaggi (la relazione tonica ha grande effetto antalgico).

Le terapie fisiche per la modulazione del dolore moderato e forte (laser, microonde, magnetoterapia, agopuntura) possono essere prese in considerazione anche come alternativa agli antinfiammatori quando questi siano mal sopportati dalla paziente e non determinino miglioramento del dolore.

La terapia con farmaci antalgici segue la scala dettata dall'OMS per tutti i dolori della malattia avanzata. I farmaci antinfiammatori non steroidei e steroidei (NSAID, SAID), ansiolitici e antidepressivi triciclici possono essere impiegati nelle fasi di attesa della risposta antalgica delle altre terapie causali e riabilitative (fisiche, ortesiche, motorie, psicomotorie) per il trattamento dei dolori da contrattura, rigidità ed allettamento. La prescrizione di narcotici dovrebbe essere messa in atto quando le terapie prima descritte falliscono e quando il dolore raggiunge intensità forte-fortissimo. La somministrazione del farmaco per via orale o per infusione o per via transcutanea va fatta a dosi piene e a ritmi prefissati con lo scopo di mantenere il sollievo del dolore 24 ore su 24 (vedere in "Appendice" l'allegato n. 4 sulle modalità d'uso dei farmaci antalgici).

Quando residua un dolore radicolare preciso o quando le terapie narcotiche non risultano in grado di ridurre il dolore e/o abbiano effetti collaterali importanti si ricorre alle terapie infiltrative neurolesive (blocchi, cordotomie) tenendo presente i limiti (sollievo transitorio del dolore) e gli effetti indesiderati (deficit funzionali, permanenza dello stato doloroso, alterazioni respiratorie e sfinteriche).

La compressione del midollo cervicale alto (C1-C4) comporta tetraplegia spastica con compromissione delle sensibilità superficiali e profonde al di sotto delle clavicole, possibili turbe minzionali (disuria, minzione imperiosa), concomitante deficit del nervo frenico (singhiozzo, paralisi diaframmatica) e/o dell'accessorio spinale (paralisi di sternocleidomastoideo e trapezio) quali possibili segni lesionali. La compressione a livello cervico-dorsale (C5-T1) determina una paresi ipotonico-areflessica degli arti superiori accompagnata dalla eventuale presenza di sindrome di Claude-Bernard-Horner per lesioni C8-T1, con compromissione delle sensibilità superficiali e profonde al di sotto della lesione, paraplegia spastica e

turbe minzionali. La compressione midollare dorsale (T2-T12) è caratterizzata dalla presenza di un livello sensitivo (punti di repere: T4 = linea mamillare trasversa, T10 = linea ombelicale trasversa), dalla scomparsa dei riflessi cutanei addominali (T6-T8 superiore, T8-T10 medio, T10-T12 inferiore) e dalla presenza di paraparesi spastica e turbe minzionali. La compressione a livello lombo-sacrale è di più difficile valutazione, in quanto la sintomatologia radicolare può mascherare quella spinale. In genere la paralisi flaccida dei quadricipiti con abolizione del ROT rotuleo è indicativa di interessamento midollare L1-L4, mentre la paresi ipotonica dei muscoli posteriori della coscia e di quelli della gamba con "steppage" e pressoché costante ritenzione vescicale indica un interessamento midollare L5-S2. La presenza di anestesia "a sella" e di paralisi della vescica e del retto indica un coinvolgimento S3-S5. La sindrome della cauda equina è caratterizzata dalla presenza di paraparesi flaccida con ipovalidità del ROT rotuleo ed assenza dell'achilleo, con algie incrementate dall'aumento della pressione endoaddominale, anestesia da L2 sino alla sella e turbe funzionali vescicali e rettali soprattutto di tipo ritentivo. In caso di diffuse localizzazioni secondarie epidurali il quadro clinico è caratterizzato dalla variabile combinazione di sintomi indicativi di diversi livelli lesionali, spesso presenti in modo sfumato.

Il trattamento della compressione midollare, così come la sua diagnosi, deve essere tempestivo: si tratta infatti di una vera e propria urgenza. Alla comparsa dei primi sintomi sospetti va subito instaurata una terapia cortisonica. Valutato il livello di sofferenza midollare con TAC o RM, si procede a laminectomia decompressiva da attuarsi in ambito specialistico il prima possibile (1-2 giorni) e con apposizione di barre stabilizzanti. Dopo l'intervento si valuterà l'indicazione alla radioterapia e andrà instaurato il trattamento riabilitativo specifico dei deficit motori e delle eventuali turbe minzionali e/o sfinteriche.

Metastasi cerebrali

La radioterapia è discretamente efficace nella palliazione delle metastasi cerebrali e pertanto considerata di prima scelta poiché è in grado di offrire un rapido miglioramento dei sintomi acuti e dei segni neurologici. Nelle metastasi cerebrali la cefalea è frequentemente il sintomo iniziale e precede di alcune settimane o mesi la comparsa dei sintomi neurologici. La TC e la RM sono esami indispensabili per la diagnosi e per la definizione della sede e del numero delle metastasi. La terapia cortisonica rappresenta la terapia di prima istanza da sola o associata a terapia con diuretici osmotici. Tale terapia è in grado di ridurre la sintomatologia nel 60% dei casi ma per periodi di non lunga durata e con importanti effetti collaterali. L'aggiunta della radioterapia dà risultati più stabili nel tempo.

Talora può trovare indicazione una chirurgia exertica, se la metastasi è solitaria e aggredibile per sede, prima di procedere con il trattamento radiante. È sempre consigliabile l'irradiazione di tutto l'encefalo con campi contrapposti, la cosiddetta "whole brain", che può essere somministrata con diversi frazionamenti, nessuno dei quali sembra essere superiore agli altri per sopravvivenza e durata della risposta:

- il frazionamento convenzionale con una dose totale di 4000-4500 cGy calcolata sul piano mediano;

- il frazionamento alterato (ipofrazionamento). Globalmente gli ipofrazionamenti sembrano dare remissioni più brevi ed effetti collaterali maggiori, pertanto il trattamento ormai considerato standard per un giusto equilibrio fra tossicità e durata della risposta è costituito da 30 Gy in 10 frazioni. Si osserva una risposta favorevole in circa il 60% delle pazienti, nel 75-85% delle quali essa rimarrà efficace per la restante vita.

La sopravvivenza ha una ampia variabilità essendo compresa tra 5 e circa 15 mesi, ma se la paziente si è potuta giovare anche di un trattamento neurochirurgico, la sopravvivenza può superare i 20 mesi.

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA O RADIOCHIRURGIA CEREBRALE

L'uso della radioterapia stereotassica, anche detta radiochirurgia, suscita interesse perché può rappresentare un'alternativa o un'aggiunta ad altri trattamenti. Questa tecnica è in grado di controllare lesioni solitarie piccole, fino a 3 cm, senza intervento chirurgico, oppure può essere impiegata come sovradosaggio in caso di risposta non completa di lesioni uniche o multiple purché di piccole dimensioni, già responsive al "whole brain".

Richiede l'uso di apparecchiature dedicate, gamma-knife, o Linac con apposita strumentazione, casco stereotassico e un sistema TC o RM per la localizzazione.

Generalmente viene somministrata una dose focale, ampia e unica, compresa tra 12 e 24 Gy, usando fasci multipli, non convergenti e altamente collimati, previo posizionamento della paziente con apposito casco stereotassico.

La procedura, non invasiva, è ben tollerata e spesso eseguibile anche su pazienti ambulatoriali. Il controllo locale, quando usata come boost in associazione alla radioterapia esterna, raggiunge percentuali del 90%, e con circa il 15% di completa regressione clinica delle lesioni

Le potenziali complicanze riguardano soprattutto lo sviluppo di edema post-attinico.

La radioterapia stereotassica può essere applicata anche in associazione alla neurochirurgia, in caso di lesioni multiple non tutte asportabili per sede e per esiti invalidanti. La chirurgia è infatti una opzione che dimostra una mediana di sopravvivenza maggiore rispetto alle altre metodiche,

generalmente compresa tra 13 e 16 mesi.

La mediana di sopravvivenza, compresa fra 9 e 11 mesi, per le pazienti trattate esclusivamente con la stereotassia è inferiore a quelle operate, ma superiore a quella delle pazienti sottoposte alla sola irradiazione "whole brain".

La radiocirurgia è soprattutto un'importante opzione per le pazienti che non possono usufruire della neurochirurgia. Poiché è una procedura non invasiva e in grado di trattare anche lesioni multiple (anche fino a 6), in ogni sede dell'encefalo, non ha le limitazioni di sede legate alla resezione chirurgica.

Gli studi per standardizzare la strategia d'impiego di questa tecnica, i risultati in termini di sopravvivenza e controllo locale, e il suo impatto sulla qualità della vita sono ancora in corso.

Allo stato attuale e con i dati a disposizione è possibile concludere che la radioterapia stereotassica è una procedura efficace, non invasiva e con bassa morbilità che dovrebbe avere una maggiore diffusione, pur nel limite delle sue indicazioni soprattutto dimensionali delle metastasi, sia in associazione alla neurochirurgia, sia alla radioterapia, sia come terapia esclusiva in pazienti con limitata aspettativa di vita perché offre un buon controllo locale senza una lunga ospedalizzazione e senza lo stress psico-fisico legato alla chirurgia.

Altre sedi metastatiche

L'opzione radioterapica nelle sedi metastatiche quali fegato, polmone, compressione di organi cavi, deve essere presa in considerazione caso per caso e preferibilmente in associazione con la terapia sistemica.

Tecniche particolari

Radioterapia intraoperatoria (IORT)

La radioterapia intraoperatoria è una particolare tecnica che permette di erogare una dose unica di radiazioni direttamente sul letto tumorale subito dopo l'asportazione del tumore, nel corso dell'intervento chirurgico conservativo.

È somministrata in un'unica seduta associata generalmente a una successiva radioterapia con fasci esterni. Può anche essere impiegata come unico trattamento radiante esclusivo.

È una metodica ancora in corso di validazione, ma nelle sue premesse radiobiologiche è implicito il concetto di migliorare l'efficacia dell'associazione tra chirurgia e radioterapia. Infatti l'effetto di una dose singola di elevato dosaggio ha un valore sicuramente maggiore della stessa dose frazionata in modo convenzionale. Inoltre la precocità dell'irradiazione, la precisa visione e delimitazione del letto operatorio effettivo, eseguite durante l'intervento, dovrebbero incrementare il controllo locale della neoplasia.

Dal punto di vista operativo la dose può essere somministrata alla cavità residua senza nessuna manipolazione della ghiandola residua allontanando la cute. Più frequentemente la parte di ghiandola residua viene scollata dal piano cutaneo per consentire un più agevole posizionamento dell'applicatore e per allontanare i margini cutanei. Si procede anche allo scollamento della ghiandola dalla fascia del muscolo pettorale per poi riaccostarne i margini e creare una superficie di spessore più uniforme possibile. Tutto ciò permette di misurare lo spessore del tessuto ghiandolare da irradiare e quindi di scegliere l'energia del fascio di elettroni più idonea e quindi ottenere per una migliore ed omogenea distribuzione della dose prescelta. I tessuti sottostanti, pleura e polmone, vengono protetti collocando, prima di riaccostare i margini ghiandolari, un apposito disco rigido schermante, generalmente di alluminio e piombo o plexiglas. La cute, già esterna al cilindro-applicatore, è ulteriormente allontanata con un divaricatore anulare e con garze sterili.

La dose erogata varia in rapporto alla scelta iniziale di terapia sostitutiva del solo sovradosaggio e in tal caso è compresa tra 5 e 15 Gy oppure di unico trattamento radiante nel qual caso la dose aumenta fino a 20-22 Gy.

Sotto il profilo del risultato estetico, la IORT, escludendo la cute e il sottocute dal volume d'irradiazione, elimina o comunque riduce la fibrosi cicatriziale e le teleangectasie cutanee.

La IORT può essere eseguita con i comuni LinAc, con particolari adattatori, ma richiede il trasporto della paziente dalla sala operatoria al bunker di trattamento e un inevitabile allungamento del tempo operatorio. La possibilità di avere degli acceleratori lineari mobili e miniaturizzati, che producono solo elettroni di energia compresa tra 3 e 9 MeV e con adeguati requisiti di radioprotezione, ne hanno consentito l'installazione in sala operatoria e la semplificazione delle procedure operative.

È opinione diffusa che l'irradiazione dell'intera ghiandola non sia necessaria per tutte le pazienti e la IORT potrebbe eliminare le 5-6 settimane di irradiazione esterna. Tuttavia i criteri di selezione per queste pazienti non sono ancora stati individuati.

La possibilità di somministrare in un'unica frazione dosi elevate di radioterapia può portare evidenti vantaggi alle pazienti alle strutture: infatti la riduzione della durata del trattamento, fino a ridurlo alla sola IORT, la precisione della irradiazione e il maggior risparmio dei tessuti sani sono certamente prospettive allettanti, tuttavia si dovranno attendere i risultati con un più lungo follow-up prima di applicare nella routinaria pratica clinica questa terapia.

La metodica quindi sta cominciando a diffondersi e sono in corso diversi trial sperimentali per la valutazione dei risultati e per dare indicazioni sul corretto impiego della IORT.

Gli eventuali effetti collaterali a media e lunga scadenza sono ancora da valutare.

Brachiterapia

La radioterapia interstiziale, o brachiterapia, viene utilizzata per somministrare il sovradosaggio, in associazione all'irradiazione dell'intera ghiandola con fasci esterni dopo chirurgia conservativa.

La procedura può essere eseguita sia in anestesia generale sia in anestesia locale, contemporaneamente all'intervento di resezione mammaria oppure in un secondo tempo. L'approccio eseguito in concomitanza all'intervento sulla mammella ha il vantaggio di ridurre tempi e costi delle due procedure, ma soprattutto di sfruttare la collaborazione tra chirurgo e radio-terapista nella determinazione della effettiva estensione e sede del tumore per meglio pianificare il posizionamento dell'impianto interstiziale.

L'impianto è eseguito posizionando delle guide metalliche o dei cateteri di teflon con guida metallica a distanze di 1.2-1.5 cm secondo piani volumetrici coronali o trasversi sovrapposti e predefiniti in rapporto alla configurazione, alla sede del tumore e al volume di ghiandola da irradiare. Successivamente vengono posizionati i preparati radioattivi che generalmente sono costituiti da fili di Iridio-192 ad elevata attività. La dose minima di attività dei preparati (dose-rate) richiesta è compresa tra 50 e 60 cGy/ora, con una media consigliata tra 70 e 100 cGy/ora. In generale la dose prescritta varia tra 10-20 Gy al volume impiantato. Questa modalità di trattamento è definita a "basso dose-rate" (low-dose-rate o LDR).

L'impianto può essere caricato anche mediante apparecchiature di after-loading ad "alto dose-rate" (high-dose-rate o HDR).

I principali vantaggi offerti dal trattamento con HDR sono rappresentati dalla maggiore protezione degli operatori dalla radioattività per la mobilitazione e il recupero delle sorgenti mediante appositi apparecchiature ad alta tecnologia, un minore disagio e una più breve ospedalizzazione delle pazienti.

In recenti esperienze quest'ultima modalità è stata impiegata come unico trattamento post-operatorio in casi selezionati di pazienti con neoplasia in fase iniziale, somministrando una dose elevata (4 Gy) in due frazioni giornaliere ad almeno 6 ore di distanza l'una dall'altra fino ad una dose totale di 32 Gy. Sebbene preliminari, i risultati appaiono incoraggianti e interessanti soprattutto alla luce del concetto che in alcune condizioni possa essere sufficiente un'irradiazione parziale della mammella, nella sola sede tumorale.

La brachiterapia e la IORT si presentano come tecniche che potrebbero risultare idonee a ridurre tempi, inconvenienti ed effetti collaterali legati alla irradiazione con fasci esterni.

Le principali indicazioni e raccomandazioni per la brachiterapia sono riportate nel "Report ICRU 58".

Effetti collaterali da radioterapia

Oltre ai controlli clinici in corso di radioterapia, è utile continuare a seguire le pazienti periodicamente non solo per la valutazione del risultato terapeutico e l'eventuale diagnosi di ripresa di malattia, ma anche per la valutazione degli effetti collaterali.

Le sequele possono comparire acutamente in corso di trattamento o tardivamente, talora dopo mesi o anni. Durante la radioterapia la donna può accusare nausea e senso di claustrofobia. In ragione del contesto dove si esplica e dei macchinari necessari, la RT può suscitare fantasie angosciose di contaminazione, isolamento e di danneggiamento estetico: una corretta informazione, prima e durante le sedute, sarà sufficiente per rassicurare la donna favorendo l'accettazione del trattamento. Fin dalle prime applicazioni di terapia radiante, anche quando la paziente non presenti limitazioni funzionali o articolari o/e dolore post-chirurgico, l'équipe sanitaria dovrebbe prescrivere la terapia del movimento e quella psico-motoria di gruppo come rigenerante, riducente le fantasie di isolamento e contaminazione e preventiva dei blocchi articolari, delle fibrosi muscolari e delle occlusioni dei linfatici. Sono da suggerire attività che comportano un equilibrato ed armonico lavoro del corpo e degli arti.

Polmone

Il volume polmonare incluso nel campo di irradiazione dovrebbe essere mantenuto il più piccolo possibile in ogni trattamento esterno della mammella e nel sovradosaggio, così come deve essere posta particolare attenzione nella scelta dell'energia del fascio di elettroni in caso di irradiazione della parete toracica.

La polmonite post-attinica in fase acuta e la fibrosi polmonare localizzata, in fase tardiva, sono i principali effetti collaterali che si possono osservare.

La polmonite attinica generalmente si manifesta dopo 4-12 settimane dal termine del trattamento radiante e spesso è clinicamente silente, sebbene alcune pazienti possano talora riferire una modesta dispnea, tosse e febbre. Anche i parametri funzionali respiratori non subiscono significative alterazioni in fase acuta, ma talora tardivamente, dopo circa un anno, iniziano a mostrare una significativa riduzione dei parametri volumetrici inspiratori ed espiratori.

La fibrosi attinica che segue generalmente la fase polmonitica, anche se è possibile una sua comparsa senza la precedente polmonite, si osserva circa 6-12 mesi dopo la RT.

I fattori di rischio connessi con la manifestazione del danno polmonare includono il volume di polmone irradiato, la dose totale somministrata, il frazionamento e l'eventuale associazione di chemioterapia.

Nella pratica corrente l'uso di porte di campi tangenziali conformati ha lo scopo di ridurre il dan-

no da radiazione sul parenchima polmonare. Un sensibile aumento del rischio di tossicità polmonare è legato all'irradiazione loco-regionale delle stazioni linfonodali.

Recenti studi hanno evidenziato che pur essendo inevitabile l'irradiazione di un piccolo volume polmonare, le complicanze polmonari hanno un'incidenza generalmente inferiore all'1% in caso di irradiazione della sola regione mammaria, che può salire fino al 4% in caso di necessità di trattamento delle stazioni linfonodali, ma solitamente tali effetti collaterali hanno una pressoché totale reversibilità.

Il rischio di tossicità polmonare è anche aumentato dalla associazione con farmaci antitumorali soprattutto con gli agenti alchilanti, gli antimetaboliti e la bleomicina, oltre che con chemioterapia ad alte dosi supportata da trapianto di midollo. In questi casi l'incidenza di comparsa di sintomi respiratori, sebbene molto frequentemente reversibili, può aumentare sensibilmente al 5-9% fino anche al 25-30%.

Cuore

La valutazione del rischio cardiologico da trattamento radiante è resa particolarmente complessa dal lungo tempo di latenza per la comparsa di questo effetto collaterale e dalla possibile concomitanza di molteplici fattori relativi sia al trattamento stesso che alla paziente.

Certamente il primo fattore determinante è il volume di tessuto cardiaco irradiato, che in alcune tecniche o situazioni può essere anche molto ampio, come avviene nella metodica cosiddetta "hockey-stick field" o nella eventualità di irradiazione della catena mammaria interna.

Recenti studi hanno dimostrato che nella radioterapia dopo mastectomia radicale, le dosi al cuore sono considerevolmente minori se si utilizzano le alte energie e se vengono applicate le moderne tecniche di "treatment planning".

In particolare i trial danesi hanno prestato particolare attenzione a questa problematica dimostrando che con adeguate tecniche è possibile limitare al massimo la morbilità e la mortalità cardiaca in caso di neoplasia della mammella sinistra, tanto da renderla comparabile a quella delle pazienti irradiate a destra e a quella delle pazienti sottoposte alla sola chirurgia senza la successiva RT.

Come per il parenchima polmonare, anche la dose al miocardio deve essere minimizzata in corso di trattamento della mammella sinistra e della regione della catena mammaria interna e di associazione con farmaci antitumorali cardiotossici, per ridurre l'incidenza di pericarditi e ischemie miocardiche.

Se il volume di cuore irradiato è limitato e non vengono inclusi nel campo tangenziale i linfonodi della catena mammaria interna, la reale incidenza della tossicità cardiaca nelle donne irradiate sulla mammella sinistra non sembra essere significativamente superiore a quella delle

pazienti con neoplasia destra.

Tuttavia la sempre maggiore diffusione di chemioterapie contenenti antracicline e/o taxani a scopo adiuvante, deve far rimanere costante l'attenzione alla limitazione del volume cardiaco irradiato.

Cute

A eccezione dei casi in cui la cute deve necessariamente essere inclusa nel volume-bersaglio, deve esserne ricercato il massimo risparmio al fine di limitare le reazioni cutanee acute e tardive. L'arrossamento e l'infiammazione nella fase terminale del trattamento sono eventi frequenti, ma solitamente rapidamente e facilmente recuperabili con adeguato trattamento topico e con la conclusione della terapia. Raramente l'effetto acuto della radioterapia sulla cute raggiunge un grado elevato (aree di disepitelizzazione o di ulcerazioni) che obbligano ad una interruzione del trattamento.

Talora in fase tardiva possono comparire zone di teleangectasia, soprattutto nella sede del sovradosaggio.

Tessuto connettivo

Per ridurre al minimo la reazione fibrotica post-attinica è consigliabile mantenere la dose di ogni singola frazione nel range di 180-200 cGy e di non eccedere con la dose totale su porzioni troppo ampie di ghiandola mammaria.

Il trattamento con un campo anteriore di elettroni causa una maggiore morbilità (fibrosi ghiandolare, teleangectasie cutanee, retrazione mammaria) e risultati estetici scarsi, rispetto al trattamento con campi tangenziali di fotoni.

Anche la maggiore dimensione della ghiandola è un fattore favorente una più elevata incidenza di retrazione e fibrosi mammaria.

La fibrosi della ghiandola mammaria dura e dolente è solitamente tardiva e amplificata dal ristagno linfatico. Si può a volte giovare di linfodrenaggio manuale.

Plesso brachiale

Con l'implementazione tecnica e dosimetrica attuale, la sofferenza del plesso è rara. Quando questa insorge deve far pensare più ad una ripresa di malattia che a tossicità. Tuttavia è possibile pensare ad una plessopatia post-attinica nelle donne che hanno ricevuto un trattamento radiante da 10-15 anni e che presentano una plessopatia associata a discromie cutanee, ispessimento sottocutaneo e connettivale, retrazioni e fibrosi tendinee e muscolari, blocchi articolari, osteoporosi e fibrosi polmonare rilevabili mediante X-grafia. I primi sintomi della plessopatia post-attinica sono costituiti da disturbi sensitivi (parestesie disturbanti tipo formicolio ed ipoestesia nei territori di distribuzione radicolare C5-C6-

C7) seguiti da compromissione motoria (senso di pesantezza, ipostenia, presenza di contratture crampiformi) a prevalente espressione prossimale (deficit dei muscoli deltoide, bicipite, a volte tricipite, ipovalidità parziale della muscolatura innervata dal mediano) con frequente concomitanza di linfedema, presente in oltre il 90% dei casi. L'edema che si accompagna alle forme iatrogene è generalmente di tipo prettamente linfatico, a lenta crescita volumetrica, di consistenza medio-dura spesso fibrosa, senza impronta, con colorito cutaneo normale e senza fenomeni associati di distrofia cutanea o ungueale.

Nelle plessopatie evolutive, dovute a ripresa loco-regionale della neoplasia, vi è lo stesso coinvolgimento radicolare, ma il primo sintomo è costituito da intense algie subcontinue o continue, con carattere trafittivo-urente, difficilmente controllabili dai comuni analgesici. Concomitano frequentemente parestesie tipo scossa elettrica o puntura di spillo ed iperestesia. L'edema si associa nel 70% dei casi circa e può raggiungere dimensioni cospicue in tempi brevi; i segni clinici sono quasi sempre indicativi di un coinvolgimento venoso (flebolinfedema). L'arto si presenta spesso cianotico, conserva a lungo l'impronta, la cute si presenta tesa, translucida e spesso compaiono in breve tempo fenomeni distrofici. La diagnosi di evolutività è pressoché sicura nei casi in cui sia riscontrabile un interessamento iniziale prevalente dei contingenti radicolari C8-T1. Questo si manifesta con algie e turbe sensitive presenti a livello della faccia mediale dell'arto e deficit prevalente della muscolatura innervata dall'ulnare e talora è associata una sindrome di Claude Bernard Horner. La presenza di infiltrazione neoplastica a livello ascellare o il coinvolgimento di più di 4 linfonodi ascellari, può rendere necessario un trattamento radiante con dosaggi già precedentemente menzionati di 45-50 Gy. Facendo abduire il braccio, il fascio nervoso può essere allontanato dal limite del campo d'irradiazione, riducendo i rischi di plessopatia.

Tra le procedure diagnostiche, la risonanza magnetica fornisce preziose indicazioni circa il coinvolgimento delle sedi nervose del plesso, o di eventuali localizzazioni metastatiche epidurali o paravertebrali da parte del tessuto neoplastico. L'indagine elettromiografica mediante agoelettrodo concentrico permette di differenziare l'interessamento selettivo dei diversi contingenti del plesso brachiale e di evidenziare alcuni quadri tipici quale, ad esempio, la presenza di miocimie nelle forme post-attiniche. Tuttavia questa indagine necessita di persone dedicate ed è di difficile esecuzione per la presenza dell'edema e del dolore.

Articolazione acromio-clavicolare

Questa area viene schermata con blocchi di protezione in caso d'irradiazione dei linfonodi ascellari e sopraclavari. La funzionalità dell'articolazione dovrebbe essere

valutata in corso di follow-up. Ogni limitazione funzionale comparsa a seguito della radioterapia dovrebbe essere trattata precocemente con fisioterapia per limitare il danno post-attinico.

Controindicazioni alla radioterapia

È necessaria un'attenta valutazione anamnestica che consideri le possibili controindicazioni assolute o relative al trattamento radioterapico; in caso di gravidanza, l'irradiazione mammaria è controindicata durante il periodo dell'organogenesi; dopo tale fase è preferibile posticipare il trattamento a dopo il parto, in considerazione della difficile protezione del volume addominale. Una precedente irradiazione di volumi appartenenti alla parete toracica omolaterale può costituire una controindicazione assoluta o relativa in rapporto alla sede, al volume e alla dose già somministrata. Le malattie del collagene (lupus, dermatomiosite, sclerodermia, ecc..) possono costituire un fattore di rischio, soprattutto se in fase attiva, per una ridotta tolleranza e quindi maggiore tossicità, nonché per un possibile peggioramento della collagenopatia. L'irradiazione di mammelle di cospicue dimensioni, pur non costituendo una controindicazione assoluta, può essere causa di un trattamento non ottimale soprattutto per l'omogeneità di dose e per la possibile minore accuratezza e riproducibilità del set-up, influenzando negativamente sulla morbidità, sul risultato clinico e sulla cosmesi.

Follow-up

Il follow-up delle pazienti sottoposte a trattamento radiante dopo la chirurgia ha il duplice scopo di rilevare la presenza di tossicità correlata al trattamento e l'evoluzione della neoplasia. Per ciò che riguarda la tossicità del trattamento, la prima valutazione deve essere eseguita a 2-3 mesi dal suo termine.

Sono da indagare:

- cute;
- tessuti molli;
- osso;
- infiammazione, edema, fibrosi talora con retrazione della mammella e/o del capezzolo;
- dolore alla mammella irradiata;
- alterazioni a carico dei muscoli latissimo del dorso, del grande pettorale o del serrato anteriore;
- mobilità dell'arto;
- edema dell'arto;
- neuropatia del plesso brachiale;
- alterazioni cardiache o polmonari.

Per ciò che riguarda la valutazione dell'evoluzione della neoplasia si rimanda all'apposito capitolo.

Assicurazione di qualità

Il primo rapporto del programma di assicurazione di qualità prodotto a livello europeo dall'EORTC ri-

sale al 1986 con la supervisione di 17 centri aderenti allo studio, da parte di un gruppo di "esperti" in radioterapia e fisica sanitaria che hanno relazionato sulla valutazione staff medico e sulle attrezzature, sulla intercomparazione dosimetrica, e sullo studio dosimetrico su fantoccio anatomico.

In ambito senologico nel 1990 a Tubingen si è svolta una conferenza, che, fra gli altri argomenti, ha raggiunto un consenso sul programma di assicurazione di qualità nel trattamento del tumore della mammella in fase iniziale. Successivamente nel 1993 nel corso di un meeting del gruppo radioterapico dell'EORTC sono stati definiti tre obiettivi per migliorare la qualità e l'omogeneità dei futuri studi clinici randomizzati cooperativi: designazione dei requisiti minimi, valutazione dell'effetto dose-volume nei tessuti normali e test predittivi per una migliore caratterizzazione della radiosensibilità individuale.

Lo studio randomizzato EORTC 22922/10925, di fase III, sul controverso ruolo dell'irradiazione adiuvante dei linfonodi della catena mammaria interna e sopraclavicolariali mediali, è stato il banco di prova del programma di assicurazione di qualità sui tumori mammari.

La revisione dei casi-test inviati da ciascun centro ha mostrato un certo numero di deviazioni più o meno importanti nella prescrizione e nel set-up dei trattamenti. In particolare le maggiori irregolarità (circa il 20%) tra i centri sono state osservate proprio tra la dose sulla regione linfonodale rispetto alla dose prescritta.

La qualità della somministrazione routinaria della radioterapia e conseguentemente i risultati del trattamento dipendono strettamente dai parametri fisici delle apparecchiature. L'uniformità e la simmetria del fascio devono frequentemente essere controllate e registrate, come raccomandato dalla World Health Organization (WHO), come stimolo ad un sempre costante miglioramento della qualità.

Quindi il programma di assicurazione di qualità deve essere parte integrante del programma generale di assicurazione di qualità di ogni reparto di radioterapia oncologica. La radioterapia è una specialità multidisciplinare che utilizza apparecchiature complesse per la somministrazione del trattamento. Questo implica che sia i parametri relativi alla paziente (diagnosi, indicazione terapeutica ecc.) sia le procedure relative agli aspetti tecnici devono essere soggetti ad un attento controllo di qualità.

Gli standard di riferimento generali in base ai quali un Centro di Radioterapia Oncologica stabilisce il proprio programma di garanzia della qualità, compatibilmente con gli obiettivi, le risorse e le competenze di cui dispone, sono chiaramente definiti da documenti internazionali e nazionali.

Come indicato nel Documento Congiunto ISS-AIRO, AIFB, AITRO, la strumentazione e le procedure impiegate in tutte le fasi del procedimento radioterapico devono essere sottoposte ad un Programma di Assicurazione di Qualità.

Gli standard di riferimento relativi ai dati clinici,

mammografici, chirurgici, patologici ed inerenti i trattamenti sistemici, alle fasi di prescrizione, di impostazione e di esecuzione del trattamento radiante, sono descritti nelle diverse sezioni del Documento.

Sempre secondo tale Documento congiunto il trattamento radiante del corpo mammario con fasci esterni rientra in categoria B (trattamenti di complessità intermedia): tuttavia in considerazione della varietà delle risorse presenti nella situazione italiana, nel presente documento sono stati temporaneamente proposti alcuni requisiti minimi propri dei trattamenti a tecnica semplice di categoria A.

Le apparecchiature impiegate, in corso di conduzione e di manutenzione preventiva, devono essere sottoposte ad assicurazione di qualità in base al D.L. n. 230195.

Le procedure ed i risultati dei controlli di qualità devono essere documentati secondo le norme di buona tecnica, indicando anche i margini di tolleranza ammessi ed i livelli di intervento applicati (per esempio, nessuna azione correttiva, aggiustamento o ricalibrazione, ripetizione di talune procedure, interruzione del trattamento).

Si ricorda che a livello L1 dovrebbero essere sottoposti a controlli di qualità anche attraverso verifiche incrociate:

- i parametri geometrici e meccanici delle apparecchiature di trattamento con fasci esterni;
- la dosimetria di base dei fasci;
- i parametri geometrici e meccanici delle apparecchiature per l'impostazione del trattamento;
- la verifica dell'accuratezza degli algoritmi di calcolo impiegati dai sistemi di stesura dei piani di trattamento computerizzati (TPS). Ogni modifica del software dovrebbe essere verificata su fantoccio prima dell'impiego clinico;
- la verifica dell'accuratezza dei dati dosimetrici ed anatomici d'ingresso nel TPS. In particolare, i dati dei fasci memorizzati nel TPS dovrebbero essere confrontati con le distribuzioni di dosi sperimentali;
- il calcolo dei tempi di trattamento (o delle unità macchina);
- il flusso di informazioni (prescrizione del trattamento, dati tecnici ecc.) tra i vari operatori. Il flusso dovrebbe essere documentato dettagliatamente, in modo da minimizzare il rischio di errori.

A livello L2, si raccomanda inoltre:

- un programma di dosimetria in vivo;
 - un programma di interconfronto dosimetrico.
- L'impiego della brachiterapia comporta la classificazione del trattamento in categoria D (trattamenti con tecniche speciali); sono quindi necessari i seguenti controlli di qualità:
- i controlli periodici sulla stabilità dei parametri geometrici e meccanici delle unità di trattamento rispetto ai valori riscontrati in fase di test di accettazione;
 - la taratura delle sorgenti;
 - la ricostruzione della geometria dell'impianto con adeguati metodi di immagine;
 - la verifica del calcolo dei tempi di trattamento;

TAB 17 - Livelli di evidenza

Livello	Tipo di evidenza
I	Ottenuta da meta-analisi di multipli studi clinici controllati ben disegnati. Trial randomizzati con elevata potenza statistica e con bassi errori da falsi positivi e falsi negativi
II	Ottenuta da almeno uno studio sperimentale ben disegnato. Trial randomizzati con bassa potenza statistica e con alti errori da falsi positivi e/o negativi
III	Ottenuta da studi ben disegnati, quasi sperimentali come quelli non randomizzati, controllati, di gruppi singoli, di coorte o serie di case-control
IV	Ottenuta da studi ben disegnati, non sperimentali come quelli comparativi o di correlazione descrittiva
V	Ottenuta da case-report

Da Recht, modificata.

- la documentazione ed il flusso d'informazioni tra i vari operatori.

Con l'avvento della radioterapia conformazionale stanno acquisendo sempre maggiore importanza numerosi parametri, non solo di ordine fisico e dosimetrico, ma anche di definizione anatomica dei volumi e di riproducibilità del trattamento. Le incertezze volumetriche sono legate a potenziali errori derivanti da variazioni nel set-up o dal movimento degli organi durante o tra le singole frazioni, ma anche all'errore umano poiché sono richieste al radioterapista maggiori e più precise conoscenze delle strutture anatomiche e della diagnostica per immagini TC e RM per la ricostruzione del volume bersaglio e la delineazione degli organi a rischio per piani di trattamento 3D-conformati.

Occorre non dimenticare che l'obiettivo primario della assicurazione di qualità è quello di migliorare la pratica clinica.

È dunque evidente che cure più sicure richiedono sistemi più sicuri dal punto di vista delle attrezzature, dei luoghi di lavoro, delle risorse umane, dei sistemi di supporto e di adeguate strutture organizzative.

Problemi di comunicazione

La paziente deve essere coinvolta nella scelta terapeutica, dopo essere stata adeguatamente informata della motivazione del trattamento, delle opzioni terapeutiche, delle diverse fasi del trattamento, dei risultati clinici attesi e degli effetti collaterali acuti e tardivi connessi.

È solitamente consigliabile fornire anche informazioni generali sulla radioterapia e sulle apparecchiature utilizzate, sulle modalità di somministrazione e sui tempi giornalieri e complessivi del trattamento.

Altre informazioni sono frequentemente richieste dalle pazienti stesse soprattutto in relazione alla

TAB. 18 - Grado di raccomandazione

Grado	Grado di raccomandazione
A	Per livelli di evidenze di tipo I o significativi risultati da multipli studi con livelli di evidenza di tipo II, III o IV
B	Per livelli di evidenze di tipo II, III o IV e i risultati sono generalmente significativi
C	Per livelli di evidenze di tipo II, III o IV ma i risultati sono generalmente non significativi
D	Per livelli di evidenza bassi, empirici, non sistematici

Da Recht, modificata.

pericolosità della terapia per i familiari, sulla possibilità e capacità di svolgere le comuni attività quotidiane e lavorative, sulle probabilità di ripresa di malattia, sul risultato cosmetico nel tempo. La dichiarazione scritta che contiene l'espressione del consenso informato ricevuto dalla paziente deve contenere in grandi linee le principali informazioni fornite e il tipo di trattamento proposto e deve essere firmata dalla paziente e dal medico, deve quindi:

- spiegare lo scopo del trattamento;
- illustrare le modalità di esecuzione e i vantaggi e svantaggi del trattamento radiante;
- descrivere senza spaventare gli effetti collaterali acuti e tardivi;
- spiegare i tempi di esecuzione e quelli orientativi di attesa;
- dare informazione sulla qualità della vita dopo la radioterapia e sull'effetto del trattamento sulla vita di relazione e lavorativa.

Bibliografia

1. Van der Schueren E: *Factors in decision making in the treatment of breast cancer*. *Radiother Oncol* 2000; 55: 205-16.
2. Bartelink H, Horiot JC: *Factors in decision making in the treatment of breast cancer*. *Radiother Oncol* 2000; 55: 217-18.
3. Dobbs HJ: *Radiation therapy for breast cancer at the millennium*. *Radiother Oncol* 2000; 54: 191-200
4. EBCTCG: *Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials*. *Lancet* 2000; 355: 1757-70
5. AIRO: *Radioterapia dopo chirurgia conservativa: standard terapeutici*. 199.7
6. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al: *Postmastectomy radiotherapy: guidelines of American Society of Clinical Oncology*. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1539-69.
7. Hardman PDJ, Tweeddale PM, Kerr GR, et al: *The effect of pulmonary function of local and loco-regional irradiation for breast cancer*. *Radiother Oncol* 1994; 30: 33-42.
8. Lind PARM, Marks LB, Hardenbergh PH, et al: *Technical factors associated with radiation pneumonitis after local ± regional radiation therapy for breast cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 137-43.

9. Bentzen SM, Dische S: *Late morbidity: the Damocles Sword of radiotherapy*. *Radiother Oncol* 2001; 61: 219-22.
10. Muren LP, Maurstad G, Hafslund R, Anker G, Dahl O: *Cardiac and pulmonary doses and complication probabilities in standard and conformal tangential irradiation in conservative management of breast cancer*. *Radiother Oncol* 2002; 62: 173-83.
11. Hernberg M, Virkkunen P, Maasilta P, et al: *Pulmonary toxicity after radiotherapy in primary breast cancer patients: results from a randomized chemotherapy study*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 128-36.
12. Højris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J, et al: *Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomized trials*. *Lancet* 1999; 354: 1425-30.
13. *ICRU Report 50: Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy*. Bethesda, International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993.
14. *ICRU Report 62: Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy*. Bethesda, Supplement to ICRU Report 50 International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999.
15. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P: *Recurrence rate after treatment breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation*. *N Engl J Med* 2001; 345: 1378-87.
16. Marcou Y, Lindquist C, Adams C, Retsas S, Plowman PN: *What is the optimal therapy of brain metastases?* *Clin Oncol* 2001; 13: 105-11.
17. Firlik KS, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD: *Stereotactic radiosurgery for brain metastases from breast cancer*. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 333-8.
18. Bartelink H: *Commentary on the paper "A preliminary report of intraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancer that are conservatively treated". A critical review of an innovative approach*. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2143-6.
19. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, et al: *A preliminary report of intraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancer that are conservatively treated*. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2178-83.
20. Intra M, Gatti G, Luini A: *Surgical technique of intraoperative radiotherapy in conservative treatment of limited-stage breast cancer*. *Arch Surg* 2002; 137: 737-40.
21. Vicini F, Baglan K, Kestin L, Chen P, Edmundson G, Martinez A: *The emerging role of brachithery in the management of patients with breast cancer*. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12: 31-9.
22. *ICRU Report 58: Dose and volume specification for reporting interstitial therapy*. Bethesda, International Commission on Radiation Units and Measurements, 1997.
23. Horiot JC, Bernier J, Johansson KA, van der Schueren E, Bartelink H: *Minimum requirements for quality assurance in radiotherapy*. *Radioter Oncol* 1993; 29: 103-4.
24. Bernier J, Horiot JC, Bartelink H, et al: *Profile of radiotherapy departments contributing to the Cooperative Group of Radiotherapy of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 953-60.
25. Poortmans PM, Venselaar JL, Struikmans H, et al: *The potential impact of treatment variations on the results of radiotherapy of internal mammary lymph node chain: a quality assurance report on the dummy run of EORTC Phase III randomized trial 22922/10925 in stages I-III breast cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1399-408.
26. Kouloulis VE: *Quality assurance in radiotherapy*. *Eur J Cancer* 2003; 39: 415-22.

Terapia medica

Il periodo che va dalla diagnosi al completamento delle cure radio e chemioterapiche risulta alquanto pesante per la donna sia per le sequele fisiche che ricorrono a seguito delle terapie sia per le prevedibili variazioni di stato emotivo sia per la difficoltà a riadattarsi alla vita familiare, sociale e lavorativa. Le terapie mediche hanno conseguenze psicologiche specifiche: rappresentano la presenza e la continuità nel tempo della patologia; producono di solito effetti collaterali che incidono temporaneamente sulla qualità della vita; in alcuni casi creano conflitti difficili da risolvere tra scelte di qualità e allungamento della vita. Tali difficoltà possono essere affrontate grazie ad una graduale e continuativa informazione all'interno di un rapporto fiduciario tra la donna e il team curante.

La terapia medica del carcinoma della mammella si avvale di due fondamentali presidi terapeutici: la chemioterapia e la terapia endocrina. Tuttavia, altri presidi come gli anticorpi monoclonali sono entrati recentemente nell'armamentario terapeutico dell'oncologo medico.

I trattamenti chemioterapici ed endocrini hanno specifiche indicazioni in funzione delle caratteristiche cliniche e biologiche della malattia. Tuttavia, possono essere utilizzati entrambi in tempi diversi nelle varie fasi della evoluzione clinica di questa neoplasia.

Presidi terapeutici

Farmaci chemioterapici

Un ampio spettro di farmaci citostatici, caratterizzati da diversi meccanismi d'azione, è stato studiato nel carcinoma della mammella metastatizzato, sia singolarmente che in regime di combinazione.

I farmaci chemioterapici più attivi in monochemioterapia sono riportati nella tabella 19.

Occorre precisare, tuttavia, che almeno nella terapia di prima linea, il trattamento monochemioterapico (con l'unica eccezione delle antracicline) non è più impiegato essendo stato, da anni, sostituito dal trattamento polichemioterapico e può trovare indicazione solamente in pazienti anziane con recettori ormonali negativi. Al contrario, nella terapia di seconda o terza linea i farmaci più recenti quali vinorelbina, taxotere, taxolo ed altri possono essere utilmente impiegati anche in monochemioterapia.

L'efficacia terapeutica delle combinazioni polichemioterapiche riportate nella tabella 20 può considerarsi equivalente; infatti le percentuali di risposta obiettiva variano dal 50 all'80% con durata mediana delle risposte attorno ai 12 mesi. Tuttavia, le remissioni complete (RC) non supe-

rano il 20-25% dei casi e riguardano soprattutto le metastasi cutanee e polmonari nodulari.

In particolare, le combinazioni contenenti antracicline si sono dimostrate leggermente superiori in termini di efficacia e sopravvivenza e non cross-resistenti nei confronti dei regimi tipo CMF. Per quanto riguarda questa combinazione polichemioterapica va segnalato che lo schema classico (quello che comprende la somministrazione per os x 14 giorni della ciclofosfamide) rimane tuttora il regime più largamente sperimentato, sia nelle pazienti in trattamento precauzionale sia in quelle con neoplasia in fase clinicamente avanzata. Occorre considerare, tuttavia, che la somministrazione endovena nei giorni 1°-8° ogni 28 giorni tiene conto di una buona compliance da parte delle pazienti e di una buona dose intensity; al contrario la somministrazione del CMF classico non è generalmente ben accettata per problemi gastrici. Bisogna anche sottolineare che il CMF 1-21 non assicura un'adeguata dose intensity ed è pertanto meno efficace del CMF classico e può trovare indicazione solo in determinate condizioni cliniche (ad esempio, pazienti con malattia avanzata con ridotto performance status e/o ridotta compliance).

Principali effetti collaterali dei farmaci più comunemente usati nel carcinoma mammario

Occorre precisare che gli effetti collaterali sotto indicati sono generalmente transitori e quindi reversibili (con l'eccezione della miocardiopatia da antracicline), e di tale caratteristica occorre dare precisa informazione alle pazienti.

TAB. 19 - Monochemioterapia nel carcinoma mammario metastatizzato: farmaci maggiormente attivi

Farmaco	% risposte obiettive (RC + RP)	Via di somministrazione
Ciclofosfamide	35	Os oppure ev
5-fluoracile	33	Ev
5-fluoracile inf. continua **	20	Ev ic
Methotrexate	34	Ev
Alcaloidi della vinca (vincristina, vinblastina)	21	Ev
Adriamicina	38	Ev
Epirubicina	38	Ev
Mitomicina C	25-30	Ev
Mitoxantrone	33	Ev
Vinorelbina	30	Ev
Taxolo *	32	Ev
Taxotere		Ev

*Farmaci approvati dal Ministero della Sanità per l'impiego clinico nel carcinoma mammario dopo terapia con antracicline; **pazienti pretrattate.

EFFETTI COLLATERALI ACUTI

Si manifestano al momento della somministrazione del farmaco o entro poche ore. Sono in genere transitori e controllabili con terapie adeguate. Per alcuni farmaci (antracicline, alcaloidi della vinca) ad una non corretta iniezione endovenosa (stravaso venoso) può seguire necrosi tissutale locale a lenta risoluzione.

Per quanto riguarda la nausea e il vomito (effetti collaterali acuti più frequenti) essi sono in rapporto con il potenziale emetogeno del farmaco

(elevato per il platino e la ciclofosfamide, alto per le antracicline e moderato per la maggior parte degli altri citostatici). Attualmente, con l'impiego degli antagonisti serotoninergici (ondansetron, granisetron, tropiseron) tale disturbo viene controllato o prevenuto in oltre l'80% dei pazienti anche quando causato dai citostatici a più elevato potere emetogeno.

Il taxolo, ed in misura minore il taxotere, possono determinare fenomeni di ipersensibilità allergica fino a simulare lo shock anafilattico. Per tali ragioni si raccomanda una premedicazione con

TAB. 20 - Schemi di polichemioterapia

Schema	Farmaci	Dosi (mg/m ²) e vie di somministrazione	Giorni di terapia	Frequenza
CMF (classico)	Ciclofosfamide Methotrexate 5-fluorile	100 po 40 ev 600 ev	Dal 1° al 14° 1° e 8° 1° e 8°	Ogni 28 giorni
CMF 1-21	Ciclofosfamide Methotrexate 5-fluorile	600 ev 40 ev 600 ev	1° 1° 1°	Ogni 21 giorni
CMF 1-8	Ciclofosfamide Methotrexate 5-fluorile	600 ev 40 ev 600 ev	1° e 8° 1° e 8° 1° e 8°	Ogni 28 giorni
CEF 1-8	Ciclofosfamide Methotrexate 5-fluorile	75 p.o. 60 ev 500 ev	Dal 1° al 14° 1° e 8° 1° e 8°	Ogni 28 giorni con profilassi antibiotica
ECF	Epirubicina Cisplatino 5-fluorile	50 ev 60 ev 200 ic/die	1° 1°	Ogni 21 giorni
FAC	5-fluorile Adriamicina Ciclofosfamide	500 ev 50 ev 500 ev	1° e 8° 1° 1° e 8°	Ogni 21 - 28 giorni
FEC	5-fluorile Epirubicina Ciclofosfamide	500 ev 60 ev 500 ev	1° e 8° 1° 1° e 8°	Ogni 21 - 28 giorni
CNF	Ciclofosfamide Mitoxantrone 5-fluorile	500 ev 10 ev 500 ev	1° 1° 1°	Ogni 21 giorni
EC/AC	Adriamicina Epirubicina Ciclofosfamide	50-60 ev 75 ev 600 ev	1° 1° 1°	Ogni 21 giorni
NAF	Mitoxantrone Acido folinico 5-fluorile	12 ev 150 ev totale 350 ev	1° dal 1° al 3° 1°	Ogni 21 giorni
{ ADM/TAX EPI/TAX	Adriamicina Taxolo	50-60 ev 175 ev	1° 1°	Ogni 21 giorni
	Epirubicina Taxolo	75-90 ev 175-200 ev	1° 1°	Ogni 21 giorni
AT	Adriamicina Taxotere	50 ev 75 ev	1° 1°	Ogni 21 giorni
AV	Adriamicina Vinorelbina	50 ev 25 ev	1° 1° e 8°	Ogni 21 giorni
EV	Epirubicina Vinorelbina	60 ev 25 ev	1° 1° e 8°	Ogni 21 giorni
FLN	Acido folinico 5-fluorile Navelbina	100 ev 350 ev 20-25 ev	Dal 1° al 3° Dal 1° al 3° 1° e 3°	Ogni 21 giorni

steroidi. Il taxotere può causare inoltre una ritenzione idrica che viene solitamente prevenuta mediante l'uso di steroidi.

EFFETTI COLLATERALI RITARDATI

Si manifestano in genere dopo alcuni giorni dalla somministrazione del farmaco. L'alopecia è comune (in grado maggiore di intensità per le antracicline) a tutte le combinazioni chemioterapiche. Essa è sempre reversibile né può essere evitata con l'uso di cuffie fredde (cold cap) se non in casi del tutto eccezionali. La mielodepressione (principalmente caratterizzata da leucopenia e piastrinopenia, e talora anche da anemia) alle dosi citate nella tabella 20 tende a manifestarsi tra l'8° e il 12° giorno e si risolve tra il 20° e il 28°; per alcuni farmaci, quali la mitomicina, essa è più tardiva (4-7 settimane) e può essere particolarmente accentuata sulla frazione piastrinica. Per quanto riguarda la leucopenia, la somministrazione dei fattori di crescita (G-CSF o GM-CSF) trova indicazione solamente allorché la conta dei neutrofilii scende sotto 800-1000/mm³. In tali casi la somministrazione dei fattori di crescita può essere indicata limitatamente a 2-3 giorni di terapia e l'impiego precauzionale di questi ultimi è giustificato solamente quando il precedente ciclo di chemioterapia ha dato neutropenia di grado III e IV e anche in questo caso può essere limitato a 2-3 giorni di terapia da effettuarsi generalmente tra l'8° e l'11° giorno dalla somministrazione della chemioterapia. Tuttavia dati recenti hanno dimostrato che l'utilità dei fattori di crescita è limitata alla prevenzione di infezioni di particolare gravità.

EFFETTI COLLATERALI CRONICI

Si manifestano a distanza di mesi o anni ed acquistano notevole importanza a causa dell'attuale impiego della chemioterapia non solo nella fase avanzata della malattia, ma anche in fase precauzionale. Il rischio di miocardiopatia da adriamicina, epirubicina e mitoxantrone, somministrati singolarmente è molto basso se, in assenza di fenomeni ischemici di base, non si supera il dosaggio totale, rispettivamente di 450 mg/m², 750 mg/m² e 150 mg/m². Nelle pazienti sottoposte a radioterapia complementare o terapeutica sulla regione mammaria sinistra, è raccomandabile non superare 350 e 600-700 mg/m², rispettivamente di adriamicina e epirubicina. L'epirubicina in studi controllati ha evidenziato minore cardiotossicità rispetto alla adriamicina. In caso di impiego singolo od in combinazione di tali antracicline è utile il monitoraggio con ecocardiogramma bidimensionale o scintigrafia cardiaca con valutazione della funzione di eiezione ventricolare sinistra. È opportuno sottolineare che l'associazione di antracicline e taxolo può essere gravata da un'elevata percentuale di cardiotossicità. Anche l'uso di Herceptin può essere accompagnato da cardiotossicità, soprattutto se ta-

Il farmaco viene utilizzato in associazione con antracicline.

Una tossicità neurologica può osservarsi con l'uso prolungato di vinorelbina e taxani (essa è caratterizzata da neuropatie periferiche, astenia, dolori addominali e ileo paralitico); in quest'ultimo caso, oltre alla sospensione della somministrazioni di farmaci, potrà essere preso in considerazione anche l'uso della prostigmina. Ai trattamenti prolungati con farmaci alchilanti (es. ciclofosfamide) specialmente se associati a radioterapia, antracicline e fattori di crescita è imputabile un piccolo ma chiaro aumento di incidenza di neoplasie ematologiche.

I chemioterapici orali

Negli ultimi anni un numero crescente di chemioterapici orali è stato commercializzato e si va affermando sempre più intensamente nel trattamento del carcinoma mammario.

Le motivazioni di tale affermazione possono essere così riassunte:

- facilità di somministrazione con eliminazione dell'obbligo di ricerca di un accesso venoso;
- ottima compliance per il paziente che può curarsi rimanendo nel proprio nucleo familiare;
- evidente diminuzione del carico di lavoro per gli ambulatori di chemioterapia.

Per contro a tali indiscutibili vantaggi fanno fronte alcuni svantaggi rispetto alla somministrazione i.v. che possono essere così riassunti:

- minore possibilità di controllo della dose realmente assunta dal paziente;
- minore accurato rilievo della tossicità con le evidenti possibili conseguenze che ne derivano;
- minor attenzione nello smaltimento di eventuali residui di farmaco con possibilità che esso venga smaltito direttamente nell'ambiente.

Certamente tutti questi svantaggi possono essere superati con la particolare attenzione che il medico dovrà porre nell'informare sia la paziente che i familiari soprattutto se si tratta di pazienti anziane.

La tabella 19 indica i farmaci somministrabili per via orale attualmente ammessi dal nostro prontuario nazionale.

L'UFT e la capecitabina sono derivati del 5-fluorouracile e ambedue, sia singolarmente che in combinazione con altri farmaci, si sono mostrati attivi nel ca. mammario avanzato. La somministrazione giornaliera frazionata dei due farmaci ha il vantaggio di conservare costante il livello plasmatico evitando, in tale modo, i problemi connessi alla infusione continua i.v.

La caratteristica della capecitabina è quella di agire preferenzialmente sulla sede tumorale dove il pro-farmaco viene definitivamente reso attivo. In particolare la capecitabina ha dato il 20% di risposte in pazienti pesantemente pretrattate con taxani ed antracicline. Gli effetti collaterali più evidenti sono risultati la diarrea e la sindrome "mano-piede". Inoltre in uno studio rando-

mizzato di fase II effettuato su pazienti non sensibili alle antracicline, sono state osservate il 36% di risposte cliniche con capecitabina e 21% con taxolo.

L'associazione capecitabina/docetaxel ha mostrato anche un miglioramento della sopravvivenza in pazienti già trattati con antracicline e l'attività dei due farmaci somministrati in associazione è risultata del 36%.

Anche l'UFT (5-feniluracile), in pazienti già trattate con antracicline e taxani, ha ottenuto il 16% di risposte. Anche con questo farmaco è stato osservata diarrea (8%), nausea (3%) e granulocitopenia (3%). Unitamente all'acido folinico e al methotrexate sono state osservate 38% di risposte cliniche. In associazione con i taxani, l'associazione UFT e acido folinico ha dato risposte tra il 54 e il 69% in pazienti già trattati con antracicline.

Tra i derivati dell'adriamicina sono state le formulazioni liposomiche ad essere maggiormente impiegate. In particolare il Caelyx in associazione con l'endoxan ha avuto l'indicazione in prima linea nel carcinoma mammario avanzato anche in pazienti con cardiopatia lieve. Si tratta di una formulazione pegilata liposolubile attiva anche nel carcinoma ovarico.

Uno studio dell'EORTC effettuato su 20 pazienti trattati con 60 mg/m² o 70 mg/m² ha evidenziato che la tossicità dose limitante è stata la mucosite mentre tossicità cutanea severa è stata osservata solamente in un caso trattato con 70 mg/m²; non è stata osservata tossicità cardiologica ad una dose media di 323 mg/m² (5-630) e la neutropenia, alopecia, nausea e vomito sono stati osservati del tutto occasionalmente nella loro forma acuta. Regressione della malattia è stata osservata nel 25% dei casi mentre l'emivita del farmaco è risultata mediamente di 77h.

Anche il Myocet è stato ampiamente studiato in confronto con l'adriamicina, sia per quanto attiene la minore tossicità cardiaca sia per quanto attiene l'attività terapeutica: su 294 pazienti la prima è risultata nettamente inferiore (13 vs 29%) rispetto alla formulazione liposolubile mentre l'attività terapeutica è risultata identica (26%). Analoghi risultati sono stati evidenziati da Britis et al quando il farmaco, sia nella formulazione liposolubile che libera, veniva associato alla ciclofosfamide.

Recentemente anche la vinorelbina è stata introdotta in commercio nella formulazione orale. Tale variazione di somministrazione è particolarmente importante essendo noti i possibili effetti flebitici della somministrazione per via endovenosa di questo farmaco che riveste un ruolo importante nella terapia del ca. mammario. La sua attività terapeutica in pazienti con pregressa limitata terapia è risultata del 24% mentre in quelli pesantemente pretrattati è risultata dell'11%.

Successivi studi di Bonneterre hanno evidenziato che la MTD settimanale è 100 mg/m² in paziente pesantemente pre-trattato con effetti collaterali che a 80 mg/m² sono risultati abituali ma non

severi (nausea, vomito, diarrea) mentre l'ileo paralitico è stato rilevato solamente con il dosaggio superiore. La neutropenia è direttamente correlata con la concentrazione della AUC; regressioni cliniche sono state osservate in 6/14 pazienti (40%) con la dose di 80% mg/m² settimanale.

In prima linea sono state osservate 6% di RC e 14 (24.1%) RP con una media di PFS di 17.4 settimane.

In conclusione, le terapie orali sono destinate a svolgere un ruolo sempre più importante nel trattamento medico delle neoplasie in genere e del ca. mammario in particolare.

Proprio per tale motivo è necessario, da parte dell'oncologo, un costante monitoraggio degli eventuali effetti collaterali e della corretta assunzione dei farmaci. In questa ottica potrà risultare molto utile la collaborazione dell'oncologo con il medico di famiglia affinché non vengano sottovalutati gli effetti collaterali fin dal loro insorgere iniziale così come deve essere controllata continuamente l'assunzione della dose e lo smaltimento degli eventuali residui di farmaci che non vanno mai dispersi nell'ambiente bensì restituiti all'Ospedale che li ha prescritti.

Trattamenti endocrini

I trattamenti endocrini più utilizzati sono rappresentati dai farmaci androgeni, estrogeni e corticosteroidi attualmente meno utilizzati, ma possono trovare indicazione in singoli e selezionati casi non più responsivi a trattamenti standard). L'efficacia terapeutica dei diversi farmaci ormonali è diversa a seconda delle caratteristiche biologiche della malattia, dei casi trattati e delle sedi metastatiche, risultando nulla nelle metastasi cerebrali e modesta in quelle epatiche.

Tamoxifene

Tra gli antiestrogeni, il più comunemente utilizzato è il tamoxifene (TAM) che in pazienti con recettori ormonali positivi o sconosciuti può indurre risposte cliniche fino al 40% dei casi. Tra gli effetti collaterali causati dal tamoxifene, solo occasionalmente (1-4% dei casi) sono stati evidenziati casi di tromboflebite (in questo caso vi è indicazione assoluta alla sospensione del farmaco soprattutto se la tromboflebite è a carico di vene profonde), di piastrinopenia (< 100 000/mm³) e alterazioni della funzionalità epatica riguardanti soprattutto l'innalzamento dei valori delle transaminasi (associato per lo più a steatosi epatica). Altri effetti collaterali sono le vampate di calore e il prurito vulvare. Inoltre, nelle prime due o tre settimane di trattamento con TAM può verificarsi, nel 5-10% dei casi, il fenomeno del *tumor flare* (recrudescenza tumorale) caratterizzato da un'esacerbazione dei dolori ossei, da ipercalcemia e da un possibile incremento delle lesioni cu-

tanee dovuti alla debole attività estrogenica del farmaco. Tuttavia, questo fenomeno predice solitamente una risposta al trattamento. È raccomandabile, in caso di trattamento prolungato un controllo emometrico con piastrine dopo 15-20 giorni dall'inizio del trattamento e un controllo periodico (almeno ogni 6 giorni) ematochimico completo, comprendente la funzionalità epatica. In caso di somministrazione molto prolungata è stata segnalata l'insorgenza di adenocarcinoma invasivo dell'endometrio. Un controllo ginecologico annuale con ecografia transvaginale, è indicato in caso di trattamento precauzionale in assenza di segni clinici, mentre è da effettuare immediatamente in caso di metrorragia o spotting vaginale in donne post-menopausa. Da segnalare inoltre la possibile tossicità oculare (edema della macula) osservata specialmente in pazienti trattate con dosaggi più elevati di quelli comunemente impiegati. È controindicato nelle pazienti affette da glaucoma.

Toremifene

Il toremifene (fareston) è un antiestrogeno che presenta attività anti-estrogenica simile al tamoxifene. Se somministrato alla dose di 60 mg/die per os induce una percentuale di risposte sovrapponibili al tamoxifene. Gli effetti collaterali più frequenti sono: vampate di calore e nausea di solito presente solo nel primo mese di trattamento. Nelle pazienti resistenti al TAM, il toremifene non sembra avere alcuna utilità. L'assenza di tossicità oculare ne facilita l'uso in pazienti con patologia oculare concomitante. Altri farmaci simili nella loro struttura e azione sono il raloxifene ed il droloxifene che non hanno attualmente un ruolo nel trattamento del carcinoma mammario endocrino responsivo.

Progestinici

I composti progestinici più comunemente utilizzati nel trattamento del carcinoma della mammella sono il medrossiprogesterone acetato (MAP) ed il megesterololo acetato (MGA), entrambi derivati dal 17-β-OH-progesterone. I progestinici esplicano attività antineoplastica attraverso un duplice meccanismo: uno diretto a livello della cellula tumorale ed uno indiretto di soppressione estrogenica. Nel carcinoma mammario avanzato i progestinici inducono risposte obiettive nel 20-30% delle pazienti già pretrattate e nel 30-40% di quelle non pretrattate e con recettori estrogenici e specialmente progestinici positivi. Oggi questi farmaci vengono utilizzati come terapia di terza linea dopo gli antiestrogeni e gli inibitori dell'aromatasi. Gli effetti collaterali più frequenti di tali farmaci sono rappresentati da aumento di peso corporeo, tromboflebite, ascessi glutei (in caso di somministrazione i.m.), gastralgie (in caso di somministrazione sia p.o. che i.m.), aumento della pres-

sione arteriosa, iperglicemia, irsutismo, talora tremori e ipercalcemia.

Inibitori delle aromatasi

La sintesi degli estrogeni nelle donne post-menopausa ha luogo nei tessuti periferici, quali le ghiandole surrenaliche ed il tessuto adiposo. In questi tessuti, l'androstenedione viene convertito in estrone e, in seguito, in estradiolo per mezzo dell'aromatasi, un complesso enzimatico composto da un citocromo P450 (CYP 450arom) ed una flavoproteina. Il primo inibitore dell'aromatasi introdotto nella pratica clinica è stato l'aminoglutetimide che, per quanto clinicamente efficace, causava notevoli effetti collaterali quali disturbi gastroenterici, vampate di calore, rash cutanei, letargia, ipertensione ed astenia. Inoltre, poiché l'aminoglutetimide è un inibitore aspecifico delle aromatasi, necessita di una terapia steroidea sostitutiva. Per questi motivi, oggi questo farmaco viene utilizzato raramente nella pratica clinica corrente perché sostituito da farmaci più attivi e meno tossici. Infatti la ricerca degli ultimi 20 anni ha portato allo sviluppo di una nuova generazione di inibitori selettivi dell'enzima aromatasi, non competitivi e attivi anche per via orale. Attualmente, la nuova generazione di inibitori dell'aromatasi ha un ruolo molto importante nella terapia endocrina in donne post-menopausa con carcinoma mammario avanzato ormonoresponsivo. I farmaci più comunemente usati nella pratica clinica sono tra i non steroidei: l'anastrozolo e il letrozolo (assunti per via orale); e tra gli steroidei: il formestane (assunto per via parenterale) e l'examestane (assunto per via orale). L'efficacia di questi farmaci è stata prima confrontata in seconda linea con il megesterololo acetato dimostrando di ottenere circa il 25% di risposte e causare effetti collaterali di scarsa entità quali nausea, vomito e diarrea, e meno frequentemente, vampate di calore, edema e tromboflebite in circa il 30% dei casi. Recentemente, l'anastrozolo ha ricevuto l'indicazione al trattamento in prima linea del carcinoma mammario con i recettori ormonali positivi per aver dimostrato in studi di fase III una pari efficacia ed una minore incidenza di effetti collaterali rispetto al tamoxifene. Al contrario devono essere ritenuti ancora preliminari i dati concernenti un possibile utilizzo degli inibitori delle aromatasi nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario ormonoresponsivo di donne in postmenopausa. I dati preliminari più interessanti riguardano essenzialmente la possibilità di utilizzare in adiuvante l'anastrozolo ma, per la mancanza di dati definitivi circa l'efficacia in fase adiuvante e di tossicità soprattutto a livello osseo (fratture ossee, osteoporosi) collegati ai suoi lunghi periodi di assunzione, che un trattamento adiuvante richiede, l'uso di anastrozolo come terapia adiuvante per donne in post-menopausa con cancro mammario ormonoresponsivo deve essere considerato solo

in presenza di controindicazioni all'utilizzo del tamoxifene.

LH-RH analoghi

Sono farmaci analoghi dell'ormone rilasciante l'ormone luteinizzante (LH-RH). La somministrazione ciclica prolungata determina una riduzione (dopo un'iniziale stimolazione della durata di alcune settimane) dell'incremento di gonadotropine ipofisarie con secondaria involuzione delle ovaie simile a quanto ottenibile con l'ovariectomia. La loro tossicità è caratterizzata da disturbi tipici della menopausa (ipercolesterolemia, vampate di calore al volto, cefalea, spotting vaginale ecc.) nonché possibile irritazione locale nella sede di iniezione. La combinazione di LH-RH analoghi con tamoxifene si è dimostrata superiore a tamoxifene o LH-RH analogo somministrati da soli nel trattamento del carcinoma mammario avanzato in premenopausa.

Tuttavia negli ultimi anni, alcuni studi internazionali hanno inoltre chiaramente dimostrato che il trattamento con LH-RH-agonista goserelin, con o senza tamoxifene, risulta efficace nel trattamento adiuvante del cancro mammario ormonore-sponsivo delle donne in premenopausa; in particolare, è stato dimostrato come il goserelin (3.6 mg al mese per 2 anni) sia equivalente al CMF nelle pazienti con tumore RE positivo e addirittura superiore a quest'ultimo quando associato al tamoxifene.

Altri trattamenti

Trastuzumab (Herceptin). È un anticorpo monoclonale che si lega inattivandolo alla porzione extracellulare di un recettore per un fattore di crescita c-erbB2 ancora sconosciuto, la cui sovraespressione è associata ad una particolare aggressività della malattia. La terapia con trastuzumab (4 mg/kg e.v. durante la prima somministrazione seguita da somministrazioni settimanali di 2 mg/kg) deve essere riservata a pazienti che sovraesprimono c-erbB2 e che vengono classificati con l'immunocitochimica come +2 o 3 (positività completa ed intensa di membrana in > 10% delle cellule). Data la delicatezza della valutazione della sovraespressione di c-erbB2 con immunocitochimica, nei casi con espressione 2+ può essere indicata un'ulteriore conferma del dato tramite indagine con tecnica FISH dello stato di amplificazione dell'oncogene in questione. Nelle pazienti affette da neoplasie con elevata sovraespressione del c-erbB2, osservano risposte obiettive del 30-40% con il trastuzumab da solo o in combinazione con chemioterapici (taxani, vinorelbina o cisplatino). L'impiego del farmaco in regime adiuvante è da considerarsi solo a titolo sperimentale. Anche se i primi dati sembrano essere incoraggianti il trastuzumab è sostanzialmente ben tollerato. Tra gli effetti collaterali sono

da segnalare una reazione allergica generalizzata, che avviene soprattutto alla prima somministrazione del farmaco ed una cardiotoxicità che è stata descritta in pazienti precedentemente trattate con antracicline.

Terapia medica adiuvante

Il razionale e le opzioni terapeutiche

Alcune donne vanno incontro nel tempo a una diffusione metastatica della malattia nonostante l'applicazione di una terapia locale e regionale radicale e adeguata.

La probabilità che la malattia si ripresenti a livello loco-regionale e/o a distanza dopo trattamento locale radicale risulta associata in maniera importante con la presenza di alcune caratteristiche clinico-patologiche del tumore e della paziente.

L'unico presidio terapeutico dimostratosi efficace nel ridurre il rischio di comparsa di manifestazioni metastatiche conclamate dopo terapia locoregionale è il trattamento precauzionale ("adiuvante"). Si ipotizza che l'utilità di tale trattamento sia legata alla sua efficacia nell'eradicare eventuali foci microscopici di cellule tumorali residue oppure nel bloccare la loro proliferazione e diffusione. Questo comporta il prolungamento sia della vita senza malattia apparente sia della sopravvivenza globale.

A disposizione quale trattamento precauzionale vi sono vari regimi: polichemioterapico, trattamenti endocrini o la combinazione delle due modalità. Generalmente, il trattamento viene proposto alla singola paziente basandosi su tre processi ben distinti:

- valutazione del rischio di recidiva (fattori prognostici);
- estrapolazione dei dati sull'efficacia dei trattamenti dimostrata in studi randomizzati su popolazioni con caratteristiche simili a quelle della paziente (fattori predittivi);
- valutazione delle preferenze della paziente e sull'accettazione del trattamento.

La strategia di utilizzo dei vari farmaci a disposizione (regimi chemioterapici, agenti endocrini oppure la combinazione delle due modalità) nell'ambito di una terapia adiuvante per donne che hanno ricevuto un trattamento loco-regionale di tipo radicale è oggi basata sui criteri riassunti in due recenti Consensus Conferences, una americana (Novembre 2002) e una europea (8th St. Gallen International Meeting, Marzo 2003), e sugli studi di revisioni sistematiche della letteratura (meta analisi) sull'argomento effettuati dall'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.

Indicatori prognostici predittivi

È oggi univocamente accettato che la scelta di un trattamento adiuvante nel carcinoma mammario debba essere basata sulla conoscenza di

caratteristiche cliniche, patologiche e biologiche di importante valore prognostico (fattori correlati con la probabilità di risposta a specifici tipi di terapia adiuvante) nonché sull'età e sullo stato menopausale della paziente.

Dal punto di vista isto-morfologico, una prognosi favorevole caratterizza, per esempio, alcuni particolari istotipi come quello mucinoso o tubulare mentre l'invasione linfo-vascolare si associa ad una prognosi peggiore. La presenza di necrosi, di infiltrato flogistico e di reazione stromale ha un significato prognostico incerto.

L'indicatore prognostico più importante per la determinazione del rischio di ripresa di malattia è costituito dallo *stato linfonodale* (presenza o meno e numero di linfonodi ascellari metastatizzati al momento della chirurgia) valutato con le comuni procedure patologiche (almeno 10 linfonodi esaminati). Per pazienti con linfonodi negativi, il rischio di ripresa della malattia è di circa il 25-30% a 5 anni di follow-up, significativamente inferiore a quello delle pazienti con linfonodi positivi. Le pazienti con linfonodi positivi hanno una prognosi progressivamente peggiore con l'aumento del numero dei linfonodi ascellari risultati positivi. Il significato prognostico della presenza di micrometastasi linfonodali evidenziata con metodiche di tpo immunoistochimico molecolare non è ancora interamente chiarito.

Fra le pazienti con *linfonodi negativi*, un fattore di riconosciuta importanza prognostica è costituito dalle dimensioni del tumore primitivo. In assenza di altri indicatori prognosticamente favorevoli, il rischio di ripresa della malattia in donne con diametro del tumore primitivo ≤ 1 cm è considerato inferiore al 10% a 5 anni. Al contrario, un diametro del tumore primitivo > 2 cm in donne con linfonodi negativi fa considerare la paziente come appartenente ad un sottogruppo con prognosi relativamente sfavorevole.

Il grado di differenziazione citoistologica, *grading citoistologico*, permette l'individuazione di pazienti con neoplasie poco differenziate (Grado G3) caratterizzate da alta aggressività clinica. Questo indicatore viene determinato con vari metodi. Quello comunemente utilizzato a fini prognostici per il ca. mammario è costituito dal Grado di Ellis ed Elston che tiene conto contemporaneamente del grado di differenziazione istologica, della presenza di atipie nucleari e dell'indice mitotico della neoplasia. I metodi di valutazione del grading cito istologico non sono esenti da importanti problemi di riproducibilità inter ed intra-osservatore per cui si consiglia fortemente ai Laboratori che forniscono detta informazione l'adesione al programma di Controllo di Qualità gestito dall'Italian Network for Quality Assessment of Tumor Biomarker (www.inqat.com).

La proliferazione cellulare tumorale, che può essere determinata con varie tecniche, costituisce un'informazione la cui conoscenza comporta importanti e moderni risvolti clinico-applicativi. Fra le varie tecniche disponibili per la sua determinazione, sicuramente la valutazione dell'Indice Mi-

totico (percentuale di cellule tumorali in mitosi) sul "comune" preparato istologico risulta il più largamente praticabile. L'utilizzabilità clinica di detta informazione biologica è stata confermata anche recentemente dall'American College of Pathologists per la caratterizzazione prognostica del cancro mammario senza linfonodi ascellari metastatici. La metodica di determinazione dell'indice mitotico risulta tuttavia delicata soprattutto dal punto di vista di riproducibilità interlaboratorio per cui si consiglia di utilizzare detta informazione solo se proveniente da Laboratori partecipanti a programmi di controllo di qualità. Anche la determinazione dell'attività proliferativa cellulare tumorale mediante incorporazione della timidina triziata (indice di marcatura con 3H-timidina o 3H-Thymidine Labeling Index, TLI) o, in alternativa, mediante analisi della espressione immunoistochimica di Mib1 può essere utilizzabile per l'individuazione di donne con tumore ad alta attività proliferativa e linfonodi negativi caratterizzate da elevato rischio di ripresa e chemioresponsività. Detta informazione deve essere fornita solo da laboratori partecipanti ai programmi nazionali di CQ. Anche la valutazione dell'indice mitotico fornisce un'informazione sull'attività proliferativa tumorale (percentuale di cellule tumorali in mitosi) utilizzabile nella pratica clinica. Detta metodica presenta gli stessi problemi di riproducibilità discussi per il Grado cito-istologico per cui, anche in questo caso, si consiglia di utilizzare informazioni provenienti solo da Laboratori partecipanti a programmi di CQ. L'utilità della pratica clinica routinaria di altri indicatori di attività proliferativa quali PCNA, SPF-citofluorometrica, AgNOR, non è stata chiaramente dimostrata.

Lo *stato dei recettori ormonali* (recettori per estrogeno, RE; recettori per progesterone, RPG) rappresenta il principale e insostituibile indicatore predittivo di risposta alla terapia con farmaci di tipo endocrino²⁵. Al contrario, lo stato recettoriale tumorale viene attualmente considerato solo un debole indicatore di prognosi per cui se ne considera l'uso nella pratica clinica solo in associazione con altri indicatori prognostici. Lo stato recettoriale può essere determinato con tecnica biochimica ed immunoistochimica; ambedue le tecniche sono soggette ad importanti problemi di riproducibilità per cui si consiglia l'adesione dei Laboratori a specifici programmi di Controllo della Qualità.

Nonostante i dati in letteratura non si presentino omogenei al riguardo la dimostrazione di una sovraespressione della proteina *HER-2/neu* suggerisce una più spiccata responsabilità a regimi chemioterapici contenenti antracicline rispetto a quelli di tipo CMF. Ancora più controverse le informazioni sull'endocrinoresistenza dei tumori con sovraespressione di questo recettore: allo stato attuale si sconsiglia l'uso di questo fattore per indicare il tipo di trattamento adiuvante da proporre alla paziente. Il valore prognostico di *HER-2/neu*, della proteina p53, Bcl-2 e della neo

angiogenesi tumorale è attualmente oggetto di studio. Altri molteplici parametri tra i quali la *ploidia*, il *recettore per l'epidermal growth factor*, la *cathepsina D* non hanno attualmente utilità clinica²⁶.

Ormonoterapia adiuvante

In generale, nella pazienti con tumore che esprime recettori per gli estrogeni (ER) e/o per il progesterone (RPG) determinati con l'immunistochimica ($\geq 10\%$ delle cellule) o con tecnica biochimica (≥ 10 fmoli/mg di proteine citosoliche) l'ormonoterapia rappresenta da sola o in associazione con la chemioterapia, la terapia adiuvante standard indipendentemente dall'età, lo stato menopausale, il coinvolgimento dei linfonodi ascellari e le dimensioni del tumore. Una possibile eccezione verso questa indicazione è rappresentata dalle donne con linfonodi negativi e diametro tumorale < 1 cm e dalle donne in post menopausa con concomitanti patologie vascolari. Il vantaggio terapeutico ottenibile con terapia ormonale è maggiore per le pazienti con livelli più elevati di espressione recettoriale del tumore. La sovraespressione della proteina HER-2/neu non può sicuramente associarsi a una minor risposta al trattamento con tamoxifene. L'utilizzo dell'informazione sulla sovraespressione di HER-2/neu non deve impedire, quindi, la scelta dell'endocrinoterapia per pazienti con tumore primitivo RE positivo.

La forma più utilizzata dell'endocrinoterapia adiuvante è l'antiestrogeno tamoxifene (20 mg/die) somministrato per 5 anni. Una durata più lunga di trattamento non sembra associata ad ulteriori benefici clinici. Sebbene l'assunzione prolungata di tamoxifene sia risultata associata alla comparsa di neoplasie endometriali (evento assai raro) e di complicazioni vascolari, il beneficio terapeutico che ne deriva giustifica largamente il suo utilizzo. In donne asintomatiche, non è necessario monitorare eventuali effetti collaterali del tamoxifene a livello endometriale con ecografia transvaginale o biopsie endometriali. Tuttavia, l'esecuzione di un'ecografia transvaginale annuale può servire a monitorare lo spessore dell'endometrio e le sue eventuali alterazioni. Attualmente non ci sono sufficienti evidenze per considerare l'utilizzo in regime adiuvante del raloxifene o di inibitori delle aromatasi se non in presenza di specifiche controindicazioni all'utilizzo di tamoxifene.

Nelle donne in premenopausa con tumore endocrino responsivo, una riduzione significativa del rischio di recidiva e di morte è ottenibile anche con la soppressione ovarica (con ablazione chirurgica delle ovaie oppure con LH-RH-analogo per la durata dai 2 ai 5 anni), per sottrarre la cellula neoplastica alla stimolazione da parte degli estrogeni di origine ovarica. L'utilizzo di una chemioterapia in donne in premenopausa, di oltre 45 anni di età, causa frequentemente anche un effetto ovarosoppressivo. L'effetto terapeutico della

ovarosoppressione in combinazione con tamoxifene in donne in premenopausa con tumore positivo per i recettori ormonali sembra paragonabile a quello ottenibile con alcune chemioterapie.

Rimane completamente da definire il significato clinico di altre associazioni di agenti ormonoterapici che devono quindi essere prese in considerazione solo all'interno di studi clinici controllati.

Chemioterapia adiuvante

La *chemioterapia* riduce significativamente la probabilità di ripresa di malattia e aumenta la sopravvivenza globale di donne sia in pre che in post menopausa, sia che abbiano linfonodi ascellari negativi oppure positivi. In generale, la *polichemioterapia* è superiore alla *monochemioterapia* per quel che concerne l'effetto terapeutico, anche se le antracicline in monoterapia non sono state investigate in questo contesto. Per quanto riguarda la durata, 4-6 mesi di trattamento consentono di ottenere il beneficio ottimale non fornendo la durata ulteriore del trattamento alcun miglioramento dei risultati.

L'inclusione di un'*antraciclina* (adriamicina, epirubicina) nel regime polichemioterapico adiuvante è in grado di fornire un'ulteriore modesta ma significativa riduzione della probabilità di recidiva e di mortalità nelle pazienti con linfonodi positivi ma al costo di un significativo incremento della tossicità acuta.

Alla luce degli attuali risultati disponibili, l'utilizzo di una polichemioterapia secondo schema CMF (6 cicli) sembra fornire risultati clinici sovrapponibili. La scelta di utilizzare un'antraciclina può essere personalizzata al singolo paziente tenendo conto di effetti tossici, compliance, ecc.

Dopo la dimostrazione della loro elevata efficacia nella malattia avanzata, i *taxani* (paclitaxel, docetaxel) sono stati impiegati anche in studi di terapia adiuvante; a tutt'oggi, tuttavia, non disponiamo di chiari dati clinici che ne raccomandino l'utilizzo al di fuori di studi clinici controllati.

L'impiego di un anticorpo monoclonale umanizzato anti-HER-2/neu-trastuzumab (Herceptin) nella terapia adiuvante è attualmente limitato ad alcuni trial clinici internazionali tutt'ora in corso.

La dimostrazione dell'esistenza di una correlazione tra dose di farmaco somministrato e probabilità di risposta nella malattia avanzata ha giustificato la somministrazione in una serie di studi clinici controllati di *alte dosi di farmaci citotossici*, seguiti da autotrapianto di midollo osseo o da reinfusione dopo arricchimento di progenitori periferici ematopoietici in una serie di studi clinici. Tuttavia, a tutt'oggi non sono disponibili chiare evidenze di miglioramento in termini di prognosi a medio e lungo termine per questa modalità di somministrazione rispetto all'impiego di trattamenti chemioterapici a dosaggi standard. L'assenza di un chiaro vantaggio è riferito anche a sottogruppi di donne con elevato numero di linfonodi interessati (> 10).

Per le pazienti con età superiore a 70 anni, studi clinici condotti su casistiche limitate indicano come il trattamento chemioterapico si associ ad un miglioramento della sopravvivenza. Ancora una volta, però, si sottolinea come l'eventuale trattamento di pazienti con queste caratteristiche si debba basare sull'attenta valutazione di patologie concomitanti e sull'habitus psicologico del soggetto.

La ricerca di fattori predittivi di risposta alla chemioterapia è stata negli ultimi anni particolarmente intensa. Accertato definitivamente che lo stato recettoriale negativo non predice una maggiore chemioresponsività della malattia, l'interesse è stato rivolto soprattutto alla verifica del valore predittivo di indicatori di apoptosi cellulare, di recettori per fattori di crescita cellulari e di attività proliferativa tissutale tumorale. I dati attualmente disponibili non sono sufficienti a suggerire un utilizzo clinico come fattore predittivo della espressione di p53 e di HER-2/neu mentre interessanti sono le recenti evidenze che dimostrano come il marcatore di proliferazione TLI sia direttamente associato alla efficacia terapeutica di uno schema polichemioterapico CMF.

La terapia primaria o neoadiuvante

Il razionale del trattamento primario può così essere sintetizzato:

- concetto di tumore inteso come malattia sistemica anche se clinicamente localizzata;
- miglioramento della prognosi legato al trattamento delle micrometastasi;
- riduzione della massa tumorale con possibilità di successiva chirurgia meno mutilante;
- possibilità di effettuare un affidabile e personalizzato test di chemiosensibilità.

In passato varie combinazioni chemioterapiche sono state impiegate (AC, CMF, EC, FEC, ecc.) con risultati che hanno portato alla riduzione della massa tumorale nel 60-90% consentendo la chirurgia conservativa in oltre il 70% delle pazienti; remissione patologica completa (pCR) è stata osservata nel 10-12% dei casi. Per contro, la progressione della massa tumorale durante il trattamento neoadiuvante è stata registrata solamente nel 3-4% dei casi.

Fondamentale sia per il miglioramento della sopravvivenza libera da malattia sia per la sopravvivenza globale è risultato il conseguimento della pCR. Infatti negli studi di Bonadonna e Fisher essa è risultata, a 8 anni, pari all'80-90% mentre molto più ridotta è risultata nelle pazienti che avevano registrato solamente una pPR o una pMR/NC. Risultati analoghi sono stati ottenuti da Pierga su una casistica trattata con radioterapia e/o chirurgia come trattamento locale e studiata retrospettivamente sulla base della risposta clinica e non patologica.

Recentemente, sulla base dell'importanza che il conseguimento della risposta sia clinica che patologica ha sulla prognosi, sono stati utilizzati

farmaci più attivi quali i taxani, gemcitabina, vinorelbina ecc., e combinazioni tra loro non-cross resistenti o modalità diverse di somministrazione (infusione continua di 5-FU, ecc.). In tal modo la percentuale di pCR sembra essere nettamente aumentata (~30%) anche se non è possibile al momento valutare l'efficacia a lungo termine di tali trattamenti.

Un ruolo importante ai fini della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza globale sembra rivestirlo anche la terapia adiuvante da effettuare dopo il trattamento locale del carcinoma mammario.

In conclusione, il trattamento neoadiuvante con chemioterapia (scarsa e controversa è la letteratura riportante l'impiego della ormonoterapia che troverebbe indicazioni solamente nelle pazienti anziane), rappresenta un affascinante capitolo del trattamento del ca. mammario. A oggi possiamo trarre le seguenti conclusioni:

1. le attuali metodiche microinvasive del prelievo pre-operatorio consentono di ottenere le stesse informazioni biologiche ed istopatologiche (attività proliferativa, indice apoptotico, grading, ecc.) che in passato erano possibili solamente con una biopsia a cielo aperto;
2. l'impiego della terapia neoadiuvante ha sicuramente ridotto l'uso della chirurgia mutilante;
3. i risultati preliminari riguardanti l'intervallo libero da malattia e la sopravvivenza globale sono sicuramente incoraggianti;
4. l'uso della chemioterapia adiuvante dopo la chirurgia è necessario per evitare la possibilità di un'accelerazione proliferativa delle eventuali micrometastasi dopo la chirurgia;
5. la possibilità di poter effettuare la caratterizzazione biologica al momento dell'intervento dopo il trattamento loco-regionale, può consentire di valutare le eventuali variazioni rispetto al prelievo iniziale, in tal modo è possibile acquisire nuove informazioni riguardo alla variazione dell'assetto biologico della malattia;
6. al momento attuale la migliore chemioterapia neoadiuvante sembra essere quella comprendente taxani ed antracicline;
7. la necessità di proporre linee guida diagnostico-terapeutiche anche a fini medico-legali.

Strategia terapeutica

Nell'ambito della programmazione di una terapia medica adiuvante, alcuni particolari quesiti meritano di essere specificatamente considerati.

Esistono sottogruppi di pazienti per i quali non è necessaria la terapia adiuvante?

Parlare di donne trattate con trattamento loco-regionale radicale per le quali non può essere raccomandata la terapia adiuvante significa essenzialmente individuare sottogruppi di pazienti in cui la terapia adiuvante comporta un rapporto costo/beneficio sfavorevole. Questa evenienza può verificarsi principalmente nelle seguenti si-

tuazioni: rischio di ripresa di malattia minimo; non chiara evidenza di efficacia della terapia adiuvante; tossicità inaccettabile derivante dal trattamento sistemico anche per la presenza di patologie concomitanti.

Gli studi sull'argomento sono particolarmente scarsi ma esiste comunque accordo sul fatto di considerare a rischio di ripresa minimo (< 10% di probabilità di ripresa di malattia a 5 anni d'osservazione dopo il trattamento primario), le donne che presentano simultaneamente le seguenti caratteristiche clinico-patologiche: linfonodi ascellari negativi, diametro tumorale ≤ 1cm; grado citopatologico I, recettori positivi ed età > 30 anni. Infine un'ulteriore considerazione riguarda l'aspetto tossicità. Una *terapia ormonale* adiuvante non risulta consigliabile per donne in premenopausa > 35 anni con diametro tumorale ≤ 1cm e linfonodi ascellari negativi che desiderano evitare i sintomi legati ad una menopausa precoce e per donne anziane con stesse caratteristiche patologiche ma con storia di patologia tromboembolica venosa. Per quanto riguarda la *chemioterapia*, il suo utilizzo è nella pratica comune consigliabile solo su base individuale per donne con tumore primitivo inferiore a 1 cm. L'opzione terapeutica alla donna con cancro < cm 1 e linfonodi negativi va presentata tenendo in considerazione che molti studi eseguiti retrospettivamente su pazienti con queste caratteristiche hanno chiaramente dimostrato come terapie adiuvanti di tipo ormonale e/o chemioterapico siano comunque in grado di migliorare la già buona prognosi di questo gruppo di donne. In base alla discussione sul singolo caso clinico e con la paziente, deve essere considerata anche la terapia adiuvante per il ca. microinvasivo, anche se questo argomento è controverso.

Pazienti con linfonodi negativi caratterizzati da diversa prognosi necessitano di diversa terapia adiuvante?

Le considerazioni precedentemente riportate sulla validazione clinica di una serie di indicatori di prognosi e di predizione di risposta al trattamento conducono essenzialmente alla identificazione di sottogruppi di pazienti con linfonodi negativi caratterizzati da diversa prognosi e per i quali, di conseguenza, sono state considerate diverse op-

zioni terapeutiche. La situazione è stata ulteriormente codificata nel Consensus di San Gallen del 2003 che ha individuato gruppi di pazienti con diverso rischio in base a dimensioni del tumore, stato recettoriale, grado cito-istologico ed età della paziente (Tab. 21).

L'ulteriore disponibilità dell'informazione sull'attività proliferativa tumorale può permettere di distinguere, nell'ambito della categoria di pazienti a rischio intermedio, un sottogruppo caratterizzato da basso rischio di ripresa con bassa attività proliferativa (determinata con Indice Mitotico, MIB o TLI) da uno con rischio più elevato.

Quale trattamento per le pazienti anziane?

Circa il 45% di tutti i nuovi tumori diagnosticati è stimato essere riscontrato in donne con più di 65 anni di età. Condizioni di co-morbidità e stato funzionale compromesso contribuiscono alla tendenza ad escludere le pazienti più anziane da studi clinici randomizzati. La possibilità di ottenere un beneficio a lungo termine dalla terapia adiuvante è limitato anche dalla bassa aspettativa di vita. Le chemioterapie adiuvanti per le pazienti anziane sono estrapolate dai risultati di studi condotti in popolazioni < 70 anni, e pertanto regimi citotossici se le condizioni generali lo consentono potrebbero essere considerati in questo sottogruppo di pazienti solo sulla base delle condizioni fisiologiche e psicologiche.

Quale trattamento per le pazienti molto giovani (< 35 anni)?

Questo sottogruppo di pazienti rappresenta meno del 2% dei casi di carcinoma mammario. Tuttavia le problematiche correlate alla giovane età (desiderio di gravidanze, impatto sociale, ecc.) ne fanno un gruppo di pazienti che merita particolare attenzione. Dati recenti sembrano indicare una prognosi particolarmente sfavorevole nelle pazienti giovani con recettori ormonali positivi trattate con sola chemioterapia. Questo dato può essere in accordo alla difficoltà di ottenere un'ammenorea chemio-indotta data l'età. Pertanto in queste pazienti (< 35anni con recettori ormonali positivi) va considerato un trattamento con soppressione ovarica ed antiestrogeni oltre alla chemioterapia.

TAB. 21 - Definizione delle categorie di rischio per le pazienti con cancro della mammella linfonodi negative (versione St. Gallen 2003)

Categoria di rischio	Malattie endocrino responsive	Malattie non endocrino responsive
Rischio minimo (presenza di tutti i seguenti fattori)	ER e/o PgR espresso, e tutte le seguenti caratteristiche: pT ≤ 2 cm, con Grade 1 e età ≥ 35 anni	Non applicabile
Rischio intermedio	ER e/o PgR espresso, e l'ultima delle seguenti caratteristiche: pT > 2 cm, e Grade 2-3 e età < 35 anni	ER e PgR assente

Tradotta da JCO: le dimensioni patologiche del tumore (componente invasiva) sono il più importante fattore prognostico per definire il rischio addizionale di recidiva. Alcuni isotipi hanno un decorso maggiormente favorevole (tubulare e mucinoso); lo stato RE e RPg rappresenta la caratteristica importante per predire una risposta al trattamento endocrino; le pazienti che sviluppano il carcinoma mammario in giovane età si ritiene abbiano maggior rischio di recidivare, sebbene non sia stata definita con precisione l'età al di sotto della quale il rischio aumenti.

TAB. 22 - *Trattamento sistemico adiuvante per pazienti con cancro al seno operabile*

Gruppo di rischio	Trattamento relativo alla responsività della terapia endocrina			
	Pre-menopausa	Malattie endocrino responsive	Post-menopausa	Malattie non endocrino responsive
			Pre-menopausa	Post-menopausa
Malattie nodo negative rischio minimo	Tamoxifene o niente		Tamoxifene o niente	Non applicabile
Malattie nodo negative rischio elevato	GnRH analogo (ablazione ovarica) + tamoxifene → [± chemioterapia] o chemioterapia → tamoxifene [± GnRH analogo (o ablazione ovarica)] o tamoxifene, o GnRH analogo (o ablazione ovarica)		Tamoxifene o chemioterapia → tamoxifene	Chemioterapia
Malattie nodo positive	Chemioterapia → tamoxifene [± GnRH analogo (o ablazione ovarica)], o GnRH analogo (o ablazione ovarica) + tamoxifene [± chemioterapia]		Chemioterapia → tamoxifene o tamoxifene	Chemioterapia

È opportuno e quando associare trattamenti chemici e ormonali?

In linea generale, i dati disponibili sulla sopravvivenza sembrano suggerire che il tamoxifene possa essere utilmente associato con la chemioterapia in pazienti con tumore provvisto di recettore ormonale; al contrario, la combinazione della soppressione ovarica non sembra aggiungere ulteriore guadagno terapeutico rispetto alla sola chemioterapia. Quando opportuna, l'ormonoterapia dovrebbe seguire l'esecuzione della chemioterapia al fine di evitare potenziali effetti citocinetici (oppure altre interazioni) negativi per i meccanismi di azione di vari chemioterapici e degli agenti endocrini.

Oltre che per le pazienti con linfonodi negativi secondo le indicazioni riportate nello schema precedente, una terapia adiuvante con associazione chemio-ormoterapica è indicata nei sottogruppi di pazienti con linfonodi positivi illustrati nella tabella 22.

Gli schemi di polichemio-terapia da utilizzare per le pazienti con linfonodi positivi comprendono Ac x 4 cicli; la sequenza antraciclina x 4 cicli seguito da CMF per 3-4 cicli, la sequenza Ac x 4 cicli seguito da CMF classico x 3 cicli, o lo schema CMF classico x 6 cicli.

Da notare la non disponibilità di polichemio-terapie particolarmente efficaci nel sottogruppo a cattiva prognosi costituito dalle pazienti che al momento della chirurgia radicale presentavano più di 3 o più di 10 linfonodi interessati da malattia (può essere considerato lo schema CEF 1-8-28). In questo gruppo, ed in particolare, in quello con più di 10 linfonodi metastatizzati, è fortemente suggerito l'arruolamento delle pazienti in studi clinici controllati che verifichino l'efficacia clinica di nuovi schemi terapeutici.

Indicatori di qualità del trattamento medico adiuvante.

Alcuni fattori sono da considerare sicuramente indicativi della qualità della prestazione sanitaria offerta alla paziente:

1. tempi di inizio della terapia adiuvante dopo la chirurgia radicale: 2-6 settimane;
2. disponibilità di indicatori prognostici e predittivi. In tutti i casi è necessario disporre della informazione sull'adeguatezza del trattamento locale, stato linfonodale dell'ascella, indicazione precisa sull'espressione dei recettori ormonali, il grado istologico ed informazione sull'attività proliferativa tumorale;
3. apertura di normale cartella clinica (anche ambulatoriale e day-hospital) con indicazione del programma terapeutico e della terapia già eseguita completa di dosaggi ed effetti tossici;
4. disponibilità da parte della paziente di un cartellino di terapia adiuvante programmata e già svolta in dotazione al paziente.

La paziente deve essere informata della eventuale indisponibilità di uno o più dei suindicati fattori.

Bibliografia

1. Blum JL: *The role of capecitabine, an oral, enzymatically activated fluoropyrimidine, in the treatment of metastatic breast cancer.* Oncologist 2001; 6: 56-64.
2. Leonard RC: *Oral fluoropyrimidines among the new drugs for patients with metastatic breast cancer.* Br J Cancer 2001; 84: 1437-42.
3. Bunnell CA, Winer EP: *Oral 5-FU analogues in the treatment of breast cancer.* Oncology 1998; 12 (Suppl 7): 39-43.
4. O'Shaughnessy J, Twelves C., Aapro M: *Treatment for anthracyclines-pretreated metastatic breast cancer.* Oncologist 2002; 7 (Suppl 6): 4-12.
5. Talbot DC, Moiseyenko V, Van Belle S, et al: *Randomised, phase II trial comparing oral capecitabine (Xel) with paclitaxel in patients with metastatic/advanced breast cancer pretreated with anthracyclines.* Br J Cancer 2002; 86: 1367-72.
6. Scholz U, Luck HJ, Canzler U, et al: *A phase I study. UFT/leucovorin combined with paclitaxel for anthracyclines-pretreated advanced breast cancer.* Oncology 2000; 14 (Suppl 9): 44-6.

7. Tejeda-Berges T, Granai CO, Gordinier M, et al: *Caelix/Doxil for the treatment of metastatic ovarian and breast cancer*. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002; 2: 143-50.
8. Hamilton A, Biganzoli L, Coleman R, et al: *EORT 10968: a phase I clinical and pharmacokinetic study polyethylene glycol liposomal doxorubicin (Caelix, Doxil) at week interval in patients with metastatic breast cancer*. *Ann Oncol* 2002; 13: 910-8.
9. Harris L, Batist G, Belt R, et al: *Liposome-encapsulated doxorubicin compared with convent doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of methastatic breast carcinoma*. *Cancer* 2002; 94: 25-36.
10. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, et al: *Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophospamide compared with conventional doxorubicin and cyclophospamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer*. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1444-54.
11. Winer EP, Chu L, Spicer DV: *Oral vinorelbine (Navelbine) in the treatment of advanced breast cancer*. *Semin Oncol* 1995; 22 (2 Suppl 5): 72-79.
12. Bonneterre J, Chevalier B, Focan C, et al: *Phase I and pharmacokinetic study of weekly oral therapy with vinorelbine in patients with advanced breast cancer*. *Ann Oncol* 2001; 12: 1683-91.
13. FreyerG, Delozier T, Lichinister M, et al: *Phase II study of oral vinorelbine in first line advanced breast cancer chemotherapy*. *J Clin Oncol* 2003; 21: 35-40.
14. Nabholz A, et al: *Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial*. *Arimidex Study Group*. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3758-67.
15. Bonneterre J, et al: *Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study*. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3748-57.
16. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al: *Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group*. *J Clin Oncol* 2001; 19: 596-606.
17. Winer E, et al: *American Society of Clinical Oncology Technology Assessment Working Group Update: use of aromatase inhibitors in the adjuvant setting*. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2597-99.
18. The ATAC Trialists Group: *Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial*. *Lancet* 2002; 359: 2131-9.
19. Winer E, et al: *American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2002 (review)*. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3317-27.
20. Jonat W, et al: *Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study*. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4628-35.
21. *JNCI Monographs* 2001; 30.
22. Goldhirsch A, et al: *Meeting highlights: updated International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer*. *J Clin Oncol* 2003; 21, no. 17.
23. Akesz R: *Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer*. *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5*. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4621-7.
24. Daidone MG, Silvestrini R: *Prognostic and predictive role of proliferation indices in adjuvant therapy of breast cancer*. *J Natl Canc Inst* 2001; 30: 27-35.
25. Schnitt SJ: *Traditional and newer pathologic factors*. *J Natl Canc Inst* 2001; 30: 22-6.
26. Ravdin PM: *Is Her2 of value in identifying patients who particularly benefit from anthracyclines during adjuvant therapy? A qualified yes*. *J Natl Canc Inst* 2001; 30: 80-4.
27. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al: *Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute*. *J Clin Oncol* 1998; 16: 93-100.
28. Fisher B, et al: *Effects of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer*. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672-85.
29. Pierga JY, et al: *Prognostic factors for survival after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer: the role of clinical response*. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1089-96.
30. Manonuas EP, et al: *The effect on primary tumour response of adding sequential taxotere to adryamicin and cyclophosphamide: preliminary results from HSABP protocol B-27*. *Breast Cancer Res Trae* 2001; 69: 210, abstr 5.
31. Fisher B, et al: *Effect of local or systemic treatment to primary tumor removal or the production and response to serum growth stimulating factor in mice*. *Canc Res* 1989; 49: 2002-4.
32. Mustacchi G, et al: *Tamoxifen or surgery plus tamoxifen as primary treatment for elderly patients with operable breast cancer: the G.R.E.T.A. Res. Group trial*. *Anticancer Res* 1994; 14: 2197-2200.
33. Mustacchi G, et al on behalf of the G.R.E.T.A. Res. Group (Italy) and CRC & UCL Cancer Trial Center (UK): *Tamoxifen versus surgery plus tamoxifen as primary treatment for elderly patients with breast cancer. Combined data from "the "G.R.E.T.A." and CRC Trials Proc. ASCO Meeting 1998; 17: 99, abstr 383.*

Protocolli terapeutici integrati nella patologia maligna

Il carattere multidisciplinare dell'approccio terapeutico al carcinoma della mammella, ulteriormente confermato da metodiche di più recente acquisizione come la biopsia del linfonodo sentinella, rende sempre più necessaria una valutazione collegiale per una corretta programmazione terapeutica. La discussione multidisciplinare permette l'individualizzazione del trattamento sulla base dei fattori di rischio e della situazione generale della paziente.

Neoplasia lobulare intraepiteliale (LIN) o carcinoma lobulare in situ

Chirurgia: resezione mammaria limitata.

1° stretto follow-up.

2° tamoxifene per 5 anni (livello I).

3° mastectomia bilaterale profilattica se presente elevata familiarità o una mutazione genetica (livello III). L'effettivo rischio personale e familiare va valutato all'interno di una consulenza genetica.

Neoplasia duttale intraepiteliale (DIN) o carcinoma duttale non infiltrante (in situ)

1° ampia exeresi e radioterapia.

2° mastectomia totale o mastectomia skin-sparing + ricostruzione o mastectomia nipple-sparing per neoplasie estese (> 4-5 cm) o multiple. Due studi randomizzati hanno dimostrato che la RT dopo chirurgia conservativa riduce significativamente le recidive locali sia invasive che non (livello I). Sebbene non sia stato ancora raggiunto un consenso unanime, le pazienti con lesioni piccole (< 2 cm), margini di exeresi negativi (10 mm o maggiori), basso o intermedio grado (G1-G2) possono essere considerate per la sola escissione chirurgica (livello V). Per quanto concerne i margini di exeresi: margini > 10 mm sono considerati negativi; < 1 mm sono inadeguati e devono essere sottoposti a reintervento chirurgico; per margini da 1 a 10 mm, pur non esistendo sufficienti dati in letteratura per indicare il comportamento da seguire, non si ritiene necessario un reintervento chirurgico. La mastectomia sottocutanea non elimina completamente il rischio di recidiva locale (livello V) in quanto, con la preservazione del complesso areola-capezzolo,

il 10-15% del tessuto mammario non viene rimosso. Studi retrospettivi hanno però dimostrato che la skin-sparing mastectomy non determina un aumento di incidenza delle recidive locali (livello IV).

Non trova indicazione la mastectomia bilaterale nelle pazienti con DCIS unilaterale in quanto il rischio di carcinoma controlaterale è comparabile allo 0.5% per anno. Metastasi nei linfonodi ascellari si riscontrano molto raramente nel DCIS, quindi la dissezione ascellare non è indicata. Tuttavia nelle forme estese di DCIS possono essere talvolta identificati a posteriori con l'esame istologico focolai di microinvasione e/o infiltrazione. Nelle pazienti il cui trattamento chirurgico può compromettere la successiva procedura di biopsia del linfonodo sentinella (BLS), questa tecnica dovrebbe essere presa in considerazione in prima istanza. Laddove non esista questa opportunità la dissezione ascellare deve essere effettuata solo nel caso in cui l'esame istologico definitivo dimostri trattarsi di carcinoma invasivo.

Per quanto riguarda l'endocrinoterapia è opportuno che vengano considerati tutti i fattori biologici relativi al singolo caso, in modo da prescrivere il tamoxifene sulla base del livello di rischio individuale. Non è al momento raccomandabile l'uso routinario del tamoxifene nelle pazienti con DCIS e recettori positivi.

Malattia di Paget senza nodulo sottostante

Chirurgia. Quadrantectomia centrale o skin-sparing mastectomy + ricostruzione.

Radioterapia su tutta la mammella se intervento chirurgico conservativo.

Carcinoma microinvasivo

Poiché fondamentalmente si presenta come la neoplasia intraduttale il trattamento è analogo. La biopsia del linfonodo sentinella è indicata ed è da prendere in considerazione anche in casi già operati vista la corretta identificazione del linfonodo sentinella anche su cicatrice mammaria. Nell'impossibilità pratica di eseguire la BLS, una dissezione ascellare del I e II livello potrebbe essere indicata per la possibilità di linfonodi positivi

dal 5 al 13% (in particolare quando esistano più foci di malattia). Radioterapia su tutta la mammella se intervento conservativo. Terapia sistemica. Classificazione del rischio secondo i criteri riportati nel paragrafo della terapia adiuvante e decisione terapeutica conseguente.

T1 e T2 (la cui dimensione in rapporto al volume mammario consente un intervento conservativo)

Ampia exeresi, BLS o dissezione ascellare e RT (Livello I).

L'opzione della mastectomia totale con BLS oppure dissezione ascellare e ricostruzione immediata deve essere discussa con la paziente nei casi in cui il rapporto tra le dimensioni del tumore e il volume mammario appaia sfavorevole per intervento conservativo.

Undici trial randomizzati non hanno evidenziato alcuna differenza in termini di sopravvivenza totale e libera da recidiva nelle pazienti sottoposte a mastectomia totale o a intervento chirurgico conservativo e RT per tumori fino a 4 cm di diametro (livello I). La biopsia del linfonodo sentinella è il trattamento di scelta per la stadiazione ascellare. Qualora non fosse possibile eseguire la BLS, per un'accurata stadiazione o riduzione di rischio di recidiva la dissezione ascellare completa è considerata l'intervento standard (livello I). La linfadenectomia ascellare, in caso di LS positivo o interessamento macroscopico di linfonodi nel corso della dissezione, deve essere sempre estesa a tutti e tre i livelli linfonodali (livello I).

Terapia sistemica. Classificazione del rischio secondo i criteri riportati nel paragrafo della terapia adiuvante e decisione terapeutica conseguente

T2 (la cui dimensione in rapporto al volume mammario non consente un intervento conservativo).

T3

1° mastectomia totale e dissezione ascellare

2° chemioterapia preoperatoria

- Nessuna risposta dopo 3-4 cicli → mastectomia totale e dissezione ascellare
- Risposta parziale intervento conservativo non possibile → mastectomia totale e dissezione ascellare
- Risposta completa, risposta parziale intervento conservativo possibile → ampia exeresi e dissezione ascellare

Ampia exeresi e dissezione ascellare

pN0 → RT mammella e boost letto tumorale

pN+ (1-3) → RT mammella e boost letto tumorale

pN+ (≥ 4) → RT mammella, boost letto tumorale regione sovraclaveare e mammaria interna se linfonodi clinicamente o patologicamente positivi.

Mastectomia e dissezione ascellare

pN0 → no RT

pN+ (1-3) → no RT

pN+ (≥ 4) → RT parete toracica, area sovraclaveare e mammaria interna se linfonodi clinicamente patologicamente positivi.

pT3 → RT parete toracica

Forme inoperabili stage III B o infiammatorie

La terapia multimodale con intento curativo è da considerarsi come la terapia standard (livello III). Per le pazienti che rispondono alla chemioterapia neoadiuvante la terapia locale può consistere in una mastectomia totale con dissezione ascellare seguita da RT della parete toracica e stazioni linfoghiandolari. La chirurgia conservativa può essere presa in considerazione solo in casi selezionati con ottima risposta.

Stage IV M+

Il trattamento è palliativo, pertanto gli obiettivi dovranno essere il miglioramento della qualità e della durata della sopravvivenza. Il trattamento è sistemico. La RT e/o la chirurgia possono essere indicate solo in casi selezionati con limitate metastasi sintomatiche. Tutte le pazienti dovranno essere candidate a studi prospettici randomizzati.

Bibliografia

1. Kurtz J: *The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer*. Eur J Cancer 2002; 38: 1961-74.
2. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al: *Tamoxifen for the prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study*. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1371-88.
3. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al: *Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17*. J Clin Oncol 1998; 16: 441-52.
4. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al: *Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853*. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy group. Lancet 2000; 355: 528-33.
5. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al: *Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial*. Lancet 1999; 353: 1993-2000.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: *Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials*. N Engl J Med 1995; 333: 1444-55. [Erratum, N Engl J Med 1996; 1334: 1003].
7. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al: *Twenty-year*

- follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer.* N Engl J Med 2002; 347: 1233-41.
8. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al: *Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer.* N Engl J Med 2002; 347: 1227-32.
 9. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K: *Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG).* Eur J Cancer 1992; 28A: 1415-8.
 10. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al: *Effect of pre-operative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer.* J Clin Oncol 1998; 16: 2672-85.
 11. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al: *Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology.* J Clin Oncol 2001; 19: 1539-69.

Situazioni cliniche particolari

Le mastectomia profilattiche

Si intendono con questo termine interventi in elezione di asportazione totale della ghiandola mammaria, senza dissezione ascellare linfonodale, in assenza di lesioni maligne evidenti clinicamente o radiologicamente. Generalmente sono bilaterali, ma possono essere monolaterali se attuati controlateralmente in concomitanza a un intervento su una mammella affetta da tumore. Normalmente ci si riferisce a mastectomie "skin sparing" con l'asportazione del complesso areola-capezzolo (raccomandazione di tipo C), anche se sono riportate esperienze di mastectomie sottocutanee con il risparmio di tale area, situazione che peraltro espone maggiormente a rischio di successivo sviluppo di tumore nel seppure ridotto tessuto ghiandolare residuo.

La ricostruzione plastica, immediata o differita, è per lo più prevista.

I dettagli di tecnica chirurgica sono riportati nel relativo paragrafo di tecnica a cui si rimanda.

La finalità non è quella del trattamento di una neoplasia, ma quella di prevenirla o ridurne l'insorgenza in soggetti a rischio elevato. L'indicazione principale è rappresentata da donne ad alto rischio perché portatrici di mutazione BRCA geneticamente testata. A tale riguardo sono riportate evidenze di tipo II A in uno studio prospettico e di tipo III in uno studio retrospettivo (riduzione pari al 90% dell'incidenza di tumore nelle donne sottoposte a mastectomia profilattica) con conseguente derivazione di raccomandazione di tipo B per questi soggetti.

Per facilitare la decisione in donne ad alto rischio sono stati proposti alcuni modelli teorici per ottimizzare la valutazione dell'efficacia della chirurgia profilattica sull'aspettativa di vita. Sulla base di questi modelli è stato valutato che una donna di circa 30 anni BRCA-carrier può guadagnare 3-5 anni di vita, mentre tale vantaggio decresce con l'aumento dell'età ed è minimo per una donna di 60 anni.

È inoltre di cruciale importanza che il soggetto candidato alla mastectomia profilattica sia adeguatamente informato e preparato a una modalità di chirurgia che può indurre modificazioni irreversibili dell'aspetto fisico, dell'identità sessuale ed emozionale con potenziali effetti sfavorevoli di impatto psicologico rilevante.

Attualmente non esistono dati di studi randomizzati che comparino i risultati derivanti da mastectomie profilattiche versus chemioprevenzio-

ne versus protocolli di sorveglianza in soggetti ad alto rischio per mutazione genetica accertata. Collateralmente a questo appare opportuno considerare che, in presenza di pazienti con tumore della mammella BRCA+, il trattamento con chirurgia conservativa + radioterapia mostra gli stessi risultati in termini di sopravvivenza e di tossicità che in pazienti non BRCA-carrier; pertanto la previsione di un trattamento in caso di comparsa di tumore in soggetti ad alto rischio non dovrebbe condizionare una scelta anticipata di mastectomia. Oltre alle indicazioni relative alle portatrici di mutazioni BRCA1 e BRCA2, vengono riportate in letteratura le seguenti indicazioni per le quali peraltro la quantificazione della riduzione del rischio mediante l'attuazione della mastectomia profilattica è meno nota anche in relazione al fatto che il livello di rischio che caratterizza tali soggetti è senza dubbio più vario e meno elevato anche se spesso sovrastimato:

- spiccata familiarità in assenza di mutazione genetica;
- riscontro istologico di lesioni considerate preneoplastiche (carcinomi lobulari in situ, iperplasia lobulare e duttale atipica);
- struttura mammaria caratterizzata da difficoltosa lettura all'imaging tradizionale;
- atteggiamento ansioso della paziente.

È opportuno sottolineare che un appropriato counseling della paziente riveste un ruolo centrale nel processo decisionale e deve essere basato su un approccio realmente multidisciplinare, comprendente un'approfondita discussione dei benefici derivanti dalla procedura raffrontati ai potenziali rischi chirurgici, risultati estetici e impatto psicologico (raccomandazione di tipo C). La singola paziente dovrà inoltre prendere la decisione finale sulla base della valutazione dell'entità del rischio che riterrà più opportuno accettare.

Carcinoma mammario bilaterale

L'incidenza del carcinoma bilaterale della mammella risulta poco superiore al 3% di tutti i tumori mammari; in particolare i tumori sincroni rappresentano lo 0.6%, mentre i metacroni costituiscono il 2.2%. In realtà non esiste una esatta definizione dei tumori sincroni dal momento che a seconda della letteratura vengono considerati tali i tumori diagnosticati contemporaneamente o nell'ambito di 1, 3, 6 sino a 12 mesi dal primo intervento.

Una storia familiare positiva è di più frequente riscontro nei tumori metacroni.

Non sono segnalate differenze particolari per l'età di comparsa o lo stadio alla diagnosi rispetto alle forme unilaterali. Nelle forme sincrone l'istotipo lobulare sembra essere più frequente.

Sotto il profilo prognostico viene segnalata una prognosi peggiore per le forme sincrone (livelli di evidenza III), forse legata a caratteristiche biologiche particolari quali quelle di una maggiore overespressione di HER-2-Neu. In queste forme sono inoltre inferiori sia la sopravvivenza globale che quella libera da malattia.

Per le forme metacrone invece la sopravvivenza è in relazione anche alla lunghezza dell'intervallo di comparsa (livelli di evidenza III).

Dal punto di vista terapeutico, sia per le forme sincrone che per quelle metacrone, il trattamento va programmato in base allo stadio di malattia e considerando il risultato estetico (raccomandazione di tipo B e C).

Non vi sono controindicazioni all'esecuzione del trattamento radiante per le forme sincrone e metacrone; di conseguenza può essere indicato l'impiego della chirurgia conservativa secondo le indicazioni tradizionali (livelli di evidenza III).

Carcinoma occulto a esordio linfonodale ascellare

Nelle situazioni di metastasi linfonodali ascellari da carcinoma accertate citologicamente o istologicamente (CUP syndrome degli Autori anglosassoni ovvero carcinoma unknown primary), la presunta origine mammaria (< 1% dei tumori della mammella) deve essere ricercata con metodiche immunostochimiche sul linfonodo mentre la ricerca del primitivo deve essere attuata anche con metodiche avanzate di imaging a livello mammario. All'iter diagnostico tradizionale (esame clinico accurato, mammografia ed ecografia) deve essere aggiunta la risonanza magnetica nucleare (livello di evidenza II e III. Raccomandazione di tipo B e C), eventualmente associata a biopsia RMN guidata; vi sono segnalazioni di utilità dell'impiego della PET. La prognosi sembra essere migliore di quella osservata con il medesimo interessamento linfonodale ma con lesione primaria evidente. Il numero limitato di casi pubblicati non consente di esprimere un trattamento ottimale codificato da evidenze di I e II livello.

Dal punto di vista dell'approccio locale, in luogo della mastectomia radicale modificata (associata al mancato riscontro del tumore primitivo in 1/3 dei casi), è indicata la linfadenectomia ascellare completa seguita da radioterapia sull'intera mammella (60 Gy) (livello di evidenza III, raccomandazione di tipo B).

Riguardo la sequenza terapeutica post-chirurgica la priorità è rappresentata dal trattamento sistemico e l'attuazione della radioterapia sulla mammella al termine non influenza negativamente il controllo locale (raccomandazione di tipo C).

Carcinoma della mammella maschile

Il carcinoma della mammella maschile ha una frequenza pari all'1% circa del corrispondente nelle donne, valore non modificatosi nelle ultime 4 decadi a differenza dell'aumento di incidenza osservata in quello femminile. L'età di comparsa è leggermente più elevata.

I fattori di rischio maggiori sono rappresentati da: sindrome di Klinefelter (aumento del rischio di 50 volte), storia familiare spiccatamente positiva (odd ratio: 3.98) e positività del test BRCA2; criptorchidismo, orchiti e traumi testicolari, infertilità, obesità e cirrosi sono altri fattori correlati mentre decisamente meno riconosciuta quale fattore di rischio è la ginecomastia, così come pregresse patologie mammarie benigne o traumi in regione mammaria.

Dal punto di vista diagnostico non vi è un definitivo algoritmo.

La presenza e la positività di entrambi i recettori ormonali è superiore a quella normalmente riscontrata nel sesso femminile ed è indipendente dall'età. La distribuzione degli altri fattori (istologia, dimensioni del T, grading e status linfonodale) è simile a quella nel sesso femminile così come, confrontati per stadio e caratteristiche, risultano sovrapponibili i valori di prognosi e sopravvivenza.

Il trattamento ottimale è sconosciuto perché la rarità di questa forma rende estremamente difficile l'attuazione di studi randomizzati controllati e di conseguenza i livelli di evidenza disponibili in letteratura sono piuttosto bassi.

Il trattamento chirurgico sulla mammella prevede la mastectomia totale (livello di evidenza II B).

La valutazione dello status ascellare può essere attuata tramite la linfadenectomia ascellare completa o, nei casi iniziali, mediante la biopsia del linfonodo sentinella e l'eventuale linfadenectomia ascellare radicale in caso di positività (raccomandazione di tipo C).

Nei casi localmente avanzati o in stretta vicinanza con la cute è indicato un trattamento radiante (livello di evidenza III).

Il trattamento sistemico consigliato non si discosta dalle linee guida adottate nel sesso femminile (raccomandazione di tipo C).

Non vi sono studi randomizzati prospettici riguardo l'impiego in forma adiuvante del tamoxifene ma esistono dati di studi retrospettivi favorevoli riguardo un suo impiego per la durata di 5 anni (livello di evidenza IIB).

Carcinoma mammario e gravidanza

La gravidanza è stata ampiamente presa in considerazione negli studi epidemiologici relativi all'incidenza e ai fattori di rischio del carcinoma mammario. Per contro, in letteratura si trovano dati più scarsi circa il trattamento e la prognosi delle pazienti in cui la malattia sia stata diagnosticata durante la gravidanza o sull'impatto che

quest'ultima può avere in pazienti sottoposte a trattamento per carcinoma mammario precedentemente ad essa.

Carcinoma mammario associato alla gravidanza

Il carcinoma della mammella è la neoplasia più comune nelle donne in gravidanza (circa 1 su 3000 gravidanze).

Generalmente si definisce come carcinoma della mammella associato alla gravidanza il carcinoma diagnosticato durante il periodo gravidico e sino a un anno dopo il parto, oppure sino al termine dell'allattamento, qualunque periodo esso duri.

L'età media delle pazienti è tra i 32 ed i 38 anni, ma in considerazione dell'aumento dell'età gravidica ci si aspetta che l'incidenza di questa neoplasia in gravidanza sia destinata ad aumentare.

Nonostante la relativamente bassa frequenza dell'associazione, in letteratura iniziano a comparire studi prospettici che valutano i possibili tipi di trattamento in questa categoria di pazienti e le possibili conseguenze dei trattamenti stessi sulla madre e sul feto (livello di evidenza II, grado di raccomandazione B). La maggioranza dei dati è stata finora desunta da studi retrospettivi (caso-controllo e di coorte, anche multicentrici; livello di evidenza III, grado di raccomandazione B) o basati unicamente su opinione di esperti (livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C).

I risultati disponibili portano a concludere che, a parità di altri fattori prognostici, la gravidanza non è, di per sé, un elemento peggiorativo in senso prognostico.

Nonostante questo va considerato che lo stadio dei tumori diagnosticati in gravidanza è mediamente più avanzato rispetto a quanto riscontrabile in donne non gravide.

L'incidenza di casi con positività linfonodale nelle gravide è, infatti, 2.5 volte superiore e questo può essere imputato, soprattutto, al ritardo diagnostico che si ha in questi casi.

È stato calcolato che nel 90% dei casi, nonostante le periodiche visite, troppo spesso focalizzate sui soli problemi legati alla gravidanza, sono le stesse pazienti a rilevare il primo sintomo della malattia. Il ritardo diagnostico è risultato compreso tra 1.5 e 6 mesi e questo è dovuto oltre che alla minore attendibilità dell'esame obiettivo per la congestione della ghiandola, alla tendenza

a rimuovere inconsciamente la possibilità della malattia e alle remore esistenti all'esecuzione di accertamenti diagnostici nel timore, immotivato, di determinare danni fetali.

I procedimenti diagnostici preoperatori da adottare durante la gravidanza non differiscono fondamentalmente da quelli impiegati in donne non gravide. Una particolare attenzione deve essere rivolta all'esecuzione della mammografia che, in questi casi, data l'età delle pazienti e la densità del seno, trova indicazione solo dopo che altri procedimenti (esame clinico, citologia, esame ecografico) abbiano posto il sospetto di neoplasia. In ogni caso, qualora la mammografia debba essere eseguita, nonostante la dose di radiazioni che raggiunge l'addome sia praticamente trascurabile, dovranno essere messi in atto tutti gli accorgimenti tecnici necessari a minimizzare la dose al feto.

Data la necessità, praticamente costante, di eseguire trattamenti integrati locali e sistemici è necessaria una completa e corretta informazione della paziente e dei suoi familiari riguardo l'iter terapeutico che è variabile in rapporto al periodo gestazionale: per questo motivo si sottolinea l'estrema importanza che anche in questa situazione la paziente venga seguita da un gruppo multidisciplinare di specialisti che le offra il miglior trattamento possibile per la sua situazione personale, in funzione anche della incolumità fetale. Va evidenziato inoltre che dai dati esistenti non emerge indicazione all'interruzione della gravidanza come atto terapeutico ma che questa è eventualmente condizionata solo dalla necessità di eseguire terapie potenzialmente lesive per il feto e dalla scelta della paziente.

Le possibilità di impiego dei vari presidi terapeutici sono riportate schematicamente nella tabella 23. Da considerare, comunque, che dopo la trentaduesima settimana, accertato lo stato di vitalità fetale, i problemi legati all'esecuzione di qualsiasi trattamento vengono risolti dall'induzione del parto.

Terapia delle forme operabili

TRATTAMENTO CHIRURGICO

La biopsia in anestesia locale e, qualora necessario, l'intervento in anestesia generale possono essere eseguiti senza sensibili rischi per il feto in qualsiasi periodo della gestazione.

TAB. 23 - Presidi terapeutici per il carcinoma mammario in gravidanza

Settimane di gestazione	Situazione fetale	Chirurgia	Radioterapia	Chemioterapia
0 - 12	Organogenesi	Si	No	No
13 - 31	Non vitalità/rischio elevato di danni neurologici	Si	No	Si
≥ 32	Vitalità	Si	No	Si (dopo espletamento parto)

Il trattamento chirurgico di mammella e ascella non si discosta, per indicazioni e tecnica, da quello consigliato nei casi insorti non in gravidanza. Particolare cautela deve essere posta nell'esecuzione di un trattamento conservativo: le condizioni della mammella rendono, infatti, difficile la valutazione della reale estensione della malattia (in particolare della multicentricità) e il successivo trattamento radiante può interferire con l'evoluzione della gravidanza (impatto sull'organogenesi durante le prime venti settimane, aumento di incidenza di ritardi di crescita, di decessi perinatali e neoplasie post-natali). La mastectomia, eventualmente con ricostruzione protesica immediata, è da consigliarsi qualora la possibilità di indurre il parto non sia da attendersi in tempi particolarmente brevi dalla diagnosi di carcinoma mammario.

Il ruolo della biopsia del linfonodo sentinella negli stadi iniziali del carcinoma mammario associato alla gravidanza non è stato valutato: infatti nei vari studi la gravidanza è criterio di esclusione. A tutt'oggi non è chiaro se le vie linfatiche della mammella vengano alterate dalla gravidanza. Sono state comunque fatte supposizioni sull'eventuale utilizzo in gravidanza delle due tecniche di localizzazione del linfonodo sentinella: con l'isotopo radioattivo tecnezio-99m l'esposizione fetale alla radiazione dovrebbe essere molto bassa; per quanto riguarda l'utilizzo dell'isosulfano "blue dye", questo colorante non è mai stato testato in animali o donne gravide e quindi ne viene, per ora, sconsigliato l'utilizzo.

TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO

Un particolare riguardo deve essere posto all'esecuzione di trattamenti chemioterapici. La somministrazione di farmaci non antimetaboliti sembra non interferire con lo sviluppo fetale anche durante il periodo dell'organogenesi. I farmaci antimetaboliti e gli alchilanti hanno mostrato, nell'animale, un'elevata teratogenicità, mentre le antracicline si sono dimostrate in grado di superare la barriera placentare, ma i dati a disposizione sembrano indicare che queste ultime possano essere somministrate con relativa sicurezza. Non esistono dati pubblicati riguardanti l'utilizzo dei taxani, per cui il loro utilizzo nelle gravide non viene raccomandato.

In ogni caso il trattamento chemioterapico generalmente dovrebbe essere evitato durante il primo trimestre di gravidanza (periodo dell'organogenesi) ma anche nelle tre settimane precedenti il parto per evitare il sovrapporsi della mielosoppressione. Dopo la trentaduesima settimana, previa un'induzione del parto, possono essere seguiti gli usuali protocolli terapeutici.

Nei casi di carcinoma mammario localmente avanzato, la chirurgia può essere posticipata do-

po una chemioterapia neoadiuvante che può più facilmente permettere una terapia conservativa seguita dalla radioterapia dopo il parto.

È infine importante sottolineare che la gravidanza in pazienti affette da carcinoma mammario va seguita in centri di II livello con una stretta monitoraggio della salute biofisica fetale poiché in letteratura si sono osservati parti prematuri e IUGR (ritardi crescita) che impongono una stretta sorveglianza al fine di programmare il momento idoneo per l'induzione del parto.

TRATTAMENTO ORMONALE

Il carcinoma mammario associato alla gravidanza normalmente è estrogeno-negativo e per questo potrebbe non rispondere ad una terapia ormonale. Non ci sono comunque esperienze riguardanti il tamoxifene o gli inibitori dell'aromatasi nelle gravide. Questi farmaci sono antiestrogeni ed il loro uso può causare perdite ematiche vaginali, aborti spontanei, ritardi di crescita e morte fetale, quindi è corretto rimandarne l'utilizzo al termine della gravidanza.

Gravidanza dopo trattamento per carcinoma mammario

I dati esistenti in letteratura sono limitati e si riferiscono spesso a studi retrospettivi di popolazione o studi caso-controllo (livello di evidenza III, grado di raccomandazione B).

Dai dati disponibili si può concludere che la gestazione non sembra influenzare negativamente la prognosi e che, anzi, esiste un trend verso una migliore sopravvivenza globale e una migliore sopravvivenza libera da malattia a 5 e a 10 anni nelle pazienti che hanno avuto una gravidanza dopo trattamento per carcinoma mammario. Questo dato, pur non potendosi escludere un effetto protettivo della gravidanza, potrebbe essere dovuto a una naturale selezione delle casistiche in quanto solo le pazienti con malattie biologicamente meno aggressive e libere da malattia da alcuni anni dopo il trattamento sono andate incontro ad una gravidanza, oppure quelle che pur essendo state sottoposte a terapia chemioterapica non hanno avuto compromissione dell'attività ovarica ("healthy mother" bias).

Alla luce dei dati disponibili non sembra giustificato sconsigliare una gravidanza a donne trattate per carcinoma mammario.

Attualmente viene consigliato, su base del tutto empirica, di attendere alcuni anni dal trattamento primario prima di intraprendere una gravidanza. Questo atteggiamento trova giustificazione nel tentativo di evitare gravidanze sincrone ad una ripresa della malattia, più frequenti nei primi

NB: per classificare le informazioni disponibili in letteratura ("livelli di evidenza", secondo la validità dei metodi degli studi) e le raccomandazioni che su di esse si basano è stato usato lo schema proposto dalla US Agency of Health Care Policy and Research (AHCPR, ora denominata US Agency for Health Research and Quality - AHRQ).

anni dopo la terapia primaria, con i problemi terapeutici che ne potrebbero conseguire.

Sarcomi della mammella

Le neoplasie connettivali primitive della mammella rappresentano un insieme raro (circa l'1% dei tumori maligni) ed eterogeneo (tumore fillode maligno, liposarcoma, sarcoma osteogenico, condrosarcoma, leiomiomasarcoma, istiocitoma fibroso maligno, angiosarcoma).

Le considerazioni diagnostico-terapeutiche derivano necessariamente da studi riguardanti casistiche limitate se non case report.

Generalmente l'esatta definizione di natura proviene da esami istologici per inclusione, in relazione alla scarsa sensibilità degli accertamenti diagnostici.

Tumori di dimensioni superiori a 5 cm hanno il maggior rischio di diffusione o di ripresa di malattia a distanza.

La terapia, essenzialmente chirurgica, può prevedere la mastectomia semplice o resezioni segmentarie ma è necessario ottenere margini ampiamente indenni ai fini di un controllo locale e a distanza (raccomandazioni di tipo C).

La dissezione ascellare non è indicata dal momento che non vi è riscontro in letteratura di diffusione per via linfatica, con eccezione delle sempre rare forme miste (carcino-sarcomi) rilevabili specie con metodiche immuno-istochimiche e suscettibili di valutazione dello status linfonodale (raccomandazione di tipo C).

Di limitata utilità risultano essere le terapie complementari regionali e sistemiche (raccomandazione di tipo C).

Un'ulteriore varietà di sarcomi da segnalare è quella dei sarcomi post chirurgia conservativa + radioterapia, in particolare angiosarcomi (prevalenza pari a 5/10 000).

Si tratta di una circostanza decisamente rara a eziologia multifattoriale ma in progressivo aumento in relazione alla sempre maggiore diffusione del trattamento conservativo e all'aumento degli anni di follow-up in osservazione anche se il periodo maggiormente interessato è quello tra i 5 ed 10 anni di distanza dall'intervento (livello di evidenza II e III).

L'evoluzione clinica è in relazione al grado di differenziazione: lesioni a basso grado progrediscono molto lentamente mentre quelle di alto grado hanno uno sviluppo esplosivo con una tendenza alla recidiva locale, generalmente associate a diffusione a distanza a un brevissimo intervallo dall'exeresi.

La prognosi, comunque severa, è correlata anche alla completezza dell'asportazione chirurgica, che generalmente richiede la mastectomia con associazione di lembi miocutanei, non tanto per l'interessamento del parenchima quanto quello della cute (raccomandazione di tipo C).

Risultati incoraggianti sembrano derivare dall'impiego di schemi di radioterapia secondo modalità iperfrazionata e schemi di chemioterapia contenenti taxani.

Carcinoma nell'età senile

La popolazione anziana è in costante aumento in Italia e negli altri Paesi industrializzati, sia in termini assoluti che relativi. Tale aumento è da correlare all'allungamento della sopravvivenza media che secondo i dati ISTAT ha ormai raggiunto i 74 anni per il sesso maschile e gli 80 per quello femminile. I dati epidemiologici evidenziano che l'incidenza dei tumori maligni cresce con l'aumentare dell'età: il carcinoma della mammella è il tumore più frequente dell'età anziana e nell'anziano rappresenta il 40% di tutti i carcinomi mammari diagnosticati nel complesso della popolazione femminile. In Europa il tasso grezzo (numero di casi per anno per 100 000 donne) è del 19.3 per le donne di età a 44 anni, 156.5 per le donne tra i 45-64 anni e di 224.5 per quelle con età superiore a 65 anni.

Diagnosi e presentazione clinica

La diagnosi di carcinoma mammario nell'anziano si basa sulle stesse metodiche usate nelle donne di età più giovane. La mammografia rappresenta l'esame fondamentale. La sensibilità della mammografia è direttamente proporzionale alle dimensioni della lesione e all'età della paziente. Nelle donne anziane, ove è presente l'involutione adiposa della ghiandola, la mammografia permette la diagnosi di tumori di dimensioni limitate, sino a pochi millimetri, sfruttando il naturale contrasto offerto dal tessuto adiposo rispetto alla densità della neoplasia.

L'accuratezza diagnostica della combinazione di esame clinico, mammografia ed esame citologico è intorno al 100%.

Nonostante le possibilità offerte dalla diagnostica per immagini, il riscontro di lesioni di una certa dimensione è piuttosto elevato e questo per una serie di motivi tra cui la mancanza di informazione e, soprattutto, l'esclusione dei soggetti con età maggiore di 70 anni dalle campagne di screening.

Trattamento

La definizione di età senile comprende in realtà una popolazione eterogenea composta da sottocategorie nettamente differenti tra loro per caratteristiche cliniche e implicazioni terapeutiche quali quelle delle over 70, 75-85 e oltre 85 anni. Il 40% delle donne anziane con carcinoma della mammella presenta al momento della diagnosi una patologia concomitante. L'analisi dei dati riguardanti il rapporto età/comorbidità/trattamento prescelto evidenzia però che la stragrande

maggioranza delle donne è in grado di tollerare un trattamento definitivo adeguato.

Chirurgia

L'indicazione al trattamento chirurgico, conservativo o demolitivo, è indipendente dall'età della paziente e viene posta prendendo in considerazione il rapporto tra il volume del tumore e quello della mammella. Per quanto riguarda l'ascella, nelle fasce al di sotto di 80-85 anni valgono le stesse regole stabilite per le pazienti più giovani, ivi compresa la metodica del linfonodo sentinella (livello di evidenza II B, raccomandazione di tipo B). Nei casi nei quali per età (> 80 anni) o per presenza di pesante comorbidità il rischio operatorio possa risultare elevato, il trattamento chirurgico può essere limitato alla sola exeresi del nodulo (livello di evidenza II A e B, raccomandazione di tipo B). Il ricorso a tecniche di anestesia locale più o meno associate a sedazione trova largo impiego in questa fascia di età ed è comunque raccomandabile (raccomandazione di tipo C).

Radioterapia

L'irradiazione della mammella dopo chirurgia conservativa è considerato il trattamento in grado di limitare il tasso di recidive intramammarie. Nel caso di pazienti anziane i dati della letteratura sull'opportunità di irradiare o meno la mammella sono in parte contraddittori in quanto la recidiva, in caso di sola chirurgia, è più frequente nei soggetti giovani. Dal momento che il trattamento radiante è ben tollerato questo non dovrebbe essere omesso negli anziani (raccomandazione di tipo C), anche se una personalizzazione del trattamento è sempre auspicabile.

Le eventuali difficoltà derivano dalla lunghezza del trattamento radioterapico o dalla presenza di deficit funzionali che rendono problematica l'esecuzione dello stesso. Uno studio randomizzato è in corso, con l'obiettivo di valutare il ruolo della radioterapia intraoperatoria (IORT) alla dose di 21 Gy nelle donne di età compresa tra 48 e 75 anni. Esiste anche uno studio randomizzato, in fase di reclutamento, che paragona la radioterapia complementare al semplice follow-up in donne di età compresa tra 55 e 75 anni.

In attesa dei risultati di questi ed eventuali altri studi in materia ci si può attenere alle raccomandazioni (di tipo B e C):

- l'omissione del trattamento radiante dopo chirurgia conservativa va valutato attentamente e attualmente non può essere considerato un approccio routinario;
- in particolari sottogruppi di pazienti, definiti a basso rischio (età > 75 anni, T < 1 cm, basso grading, margini di resezione indenni, assenza di estesa componente intraduttale, assenza di

invasione linfatica e vascolare peritumorale) la radioterapia può essere evitata;

- nei casi in cui il tumore insorga nella mammella sinistra una particolare cura va posta nel disegnare i volumi ponendo attenzione a non irradiare grosse porzioni di cuore. Nei casi in cui per conformazione anatomica ciò non fosse possibile il trattamento può essere omesso.

I parametri del trattamento non si discostano da quelli usati per le pazienti più giovani: 50 Gy mediante due campi tangenziali e contrapposti su tutta la ghiandola con sovradosaggio di almeno 10 Gy sul letto tumorale, con frazionamento convenzionale di 180-200 cGy per 5 giorni la settimana. L'eventuale trattamento radiante sulla parete toracica e/o sulle stazioni linfonodali dopo mastectomia non deve essere intrapreso routinariamente ma considerato di caso in caso.

Per casi localmente avanzati, suscettibili di terapia chirurgica demolitiva, alcune linee-guida indicano un'eventuale radioterapia sulle stazioni linfonodali sovra- e sottoclaveari, mammaria interna e sulla parete toracica (Linee Guida ASCO-NCI). Tale trattamento tuttavia non è privo di effetti collaterali sia per l'estensione dei campi di irradiazione sia per la presenza di organi critici (polmone e cuore) interessati dal fascio di irradiazione. Nell'anziano i problemi cardiorespiratori possono essere già presenti al momento della diagnosi e trovare un peggioramento dalla irradiazione assai più grave della eventuale recidiva. Va inoltre considerato che la ripresa locale di malattia si presenta nell'80-90% dei casi entro i due anni dal trattamento chirurgico. Appare logico per tutte queste considerazioni suggerire l'irradiazione a pazienti con aspettativa di vita superiore ai due anni e che presentano neoplasie ad alto rischio di recidiva (livello di evidenza IIB e III, raccomandazione di tipo B).

Dal punto di vista tecnico e nei dosaggi il trattamento radiante non è dissimile da quello eseguito nei soggetti più giovani.

Chemioterapia e terapia ormonale

L'impiego della chemioterapia neoadiuvante non è codificato e trova importanti limiti nella tolleranza soprattutto di fronte a schemi aggressivi. Gli effetti collaterali della chemioterapia sono genericamente aumentati nella paziente anziana per una diminuzione della capacità di rigenerazione del midollo emopoietico e per un maggior rischio di infezione legato alla neutropenia. Gli studi sulla chemioterapia adiuvante, che non prevedevano limiti di età nella inclusione delle pazienti, hanno però evidenziato che non vi è aumento di morbilità o mortalità correlata alla chemioterapia (livello di evidenza IIA e IIB e III).

Il trattamento adiuvante pertanto trova indicazione nelle pazienti a rischio e nei casi in cui il dosaggio recettoriale è risultato negativo (raccomandazione di tipo B e C). È evidente che per la chemio-

terapia nelle pazienti con età > 70 anni, la valutazione multidisciplinare e l'aspettativa di vita appaiono elementi imprescindibili ai fini decisionali. Decisamente meno problematico è l'impiego della ormonoterapia adiuvante. I dati della letteratura sono più numerosi sia perché i recettori ormonali sono presenti in percentuale elevata in questa fascia di pazienti, sia perché il trattamento nel suo insieme è meglio tollerato rispetto alla chemioterapia. L'ormonoterapia con antiestrogeni è la terapia adiuvante di scelta come è dimostrato nella meta-analisi dell'Early Breast Cancer Trialists' Group (livello di evidenza I) e può essere considerata un'adeguata alternativa solo nelle pazienti molto anziane o molto fragili (livello di evidenza IIB raccomandazione di tipo B). In pazienti con anamnesi positiva per eventi tromboembolici è indicato l'impiego di inibitori delle aromatasi.

Follow-up

Il problema del controllo periodico può avere aspetti molto particolari in relazione alla scarsa autonomia della paziente e/o alla carenza di disponibilità di un familiare dedicato anche a queste fasi. Ai fini di ottenere informazioni aggiornate precise sulle eventuali tossicità del trattamento e sullo stato di salute dovrebbero essere adottati canali particolari con il medico di famiglia e con i familiari della paziente stessa. In questo modo le pazienti che fanno parte di studi controllati possono dare adeguate informazioni per valutare tutti gli effetti a breve, intermedia e lunga distanza.

Terapie delle recidive locali e delle metastasi

In caso di ripresa locoregionale l'approccio terapeutico prevede l'integrazione della chirurgia, della radioterapia e della chemioterapia in funzione dell'entità della recidiva, delle condizioni generali della paziente, della presenza o meno di comorbidità e ovviamente della storia clinica (terapie eseguite in precedenza).

CHIRURGIA

In caso di recidiva dopo chirurgia conservativa e radioterapia, può considerarsi la mastectomia totale. Tuttavia, per casi di recidiva di piccole dimensioni rispetto al volume della mammella, unica, e caratterizzata da un lungo intervallo libero (recidiva tardiva) può considerarsi la ri-resezione: è essenziale, in questi casi, informare la paziente del rischio di seconda recidiva (20% a 5 anni) e ottenere un consenso informato specifico.

In caso di recidiva dopo sola chirurgia conservativa può essere eseguita l'escissione della lesione seguita da radioterapia oppure si può ricorrere alla mastectomia totale.

In caso di recidiva sulla parete o a livello linfonodale dopo mastectomia, l'approccio ottimale è

rappresentato dall'asportazione chirurgica della lesione associata a ormonoterapia e/o radioterapia.

TERAPIA MEDICA E/O RADIANTE

Nel caso di comparsa di metastasi per via ematogena accanto alla esatta definizione delle sedi ed entità delle lesioni acquista un ruolo fondamentale la valutazione multidisciplinare della paziente, onde stabilire nella maniera più esatta possibile l'aspettativa di vita. L'età di per sé non controindica l'esecuzione di radioterapia, ormonoterapia e/o chemioterapia e le indicazioni sono uguali nelle pazienti di qualsiasi età, fatte salve le cautele in caso di controindicazioni specifiche. Nel trattamento delle metastasi ossee la radioterapia e l'ormonoterapia sono da preferirsi alla chemioterapia. La radioterapia può essere eseguita utilizzando frazionamenti alternati o addirittura un'unica frazione per venire incontro alle esigenze della paziente senza peraltro perdere in efficacia. Utile l'impiego del pamidronato.

Bibliografia

1. Anderson BO: *Prophylactic surgery to reduce breast cancer risk: a brief literature review*. Breast J 2001; 7: 321-30.
2. Ghosh K, Hartmann LC: *Current status of prophylactic mastectomy*. Oncology (Huntingt) 2002; 16: 1319-25.
3. Grann VR, Jacobson JS, Thomason D, et al: *Effect of prevention strategies on survival and quality adjusted survival of women with BRCA1/2 mutations: an updated decision analysis*. J Clin Oncol 2002; 20: 2520-29.
4. Hollowell N, Jacobs I, Richards M, Mackay J, Gore M: *Surveillance or surgery? A description of the factors that influence the risk premenopausal women's decisions about prophylactic oophorectomy*. J Med Genet 2001; 38: 683-91.
5. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, et al: *Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers*. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 1633-7.
6. Metcalfe KA, Narod SA: *Breast cancer risk perception among women who have undergone prophylactic bilateral mastectomy*. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 1564-9.
7. National Comprehensive Cancer Network: *Breast cancer risk reduction: clinical practice guidelines in oncology*. J Natl Comp Cancer Net 2003; 1: 280-96.
8. Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK, et al: *Educational review: role of the surgeon in hereditary breast cancer*. Ann Surg Oncol 2001; 8: 368-78.
9. Pichert G, Bollinger B, Buser K, Pagani O: *Evidence based management options for women at increased breast ovarian cancer risk*. Ann Oncol 2003; 14: 9-19.
10. Sakorafas GH: *The management of women high risk for the development of breast cancer: risk estimation and preventive strategies*. Cancer Treat Rev 2003; 29: 79-89.
11. Stefanek M, Hartmann L, Nelson W: *Risk reduction mastectomy: clinical issues and research needs*. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 1297-306.

12. Vlastos G, Mirza NQ, Meric F, et al: *Breast conservation therapy in early stage breast cancer patients with positive family history*. Ann Surg Oncol 2002; 9: 912-9.
13. Carmichael AR, Bendall S, Lockerbie L, Prescott R, Bates T: *The long term outcome of synchronous bilateral breast cancer is worse than methachronous or unilateral tumors*. Eur J Surg Oncol 2002; 28: 388-91.
14. De la Rochefordiere D, Asselain B, Scholl S, et al: *Simultaneous bilateral breast carcinomas: a retrospective review of 149 cases*. Int J Radiat Biol Phys 1994; 30: 35-41.
15. Fisher ER, Fisher B, Sass R, Wickerham L: *NSABP Investigators: pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Project (protocol. No 4) bilateral breast cancer*. Cancer 1984; 54: 3002-11.
16. Heron DE, Komarnicky LT, Hyslop T, Schwartz GF, Mansfield CM: *Bilateral breast carcinoma risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease*. Cancer 2000; 88: 2739-50.
17. Kim DH, Haffty BG: *Bilateral breast carcinoma: results with breast conservation therapy and a comparison with bilateral mastectomy*. Proc Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36: 273.
18. Polednak AP: *Bilateral synchronous breast cancer: a population-based study of characteristics, method of detection and survival*. Surgery 2003; 133: 383-9.
19. Safal M, Lower EE, Hasselgren PO, et al: *Bilateral synchronous breast cancer and HER-2/neu overexpression*. Breast Cancer Res Treat 2002; 72: 195-201.
20. Brill KL, Brenin DR: *Occult breast cancer and axillary mass*. Curr Treat Options Oncol 2001; 2: 149-55.
21. Bugat R, Bataillard A, Lesimple T, et al: *Standards, options and recommendations for the management of patient with carcinoma of unknown primary site*. Bull Cancer 2002; 89: 869-75.
22. Foroudi F, Tiver KW: *Occult breast carcinoma presenting axillary metastases*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 143-7.
23. Lloyd MS, Nash AG: *"Occult" breast cancer*. Ann R Coll Surg Engl 2001; 83: 420-4.
24. Medina-Franco H, Urist MM: *Occult breast carcinoma presenting with axillary lymph node metastases*. Rev Invest Clin 2002; 54: 204-8.
25. Olson JA Jr, Morris EA, Van Zee KJ, Linehan DC, Borgen PI: *Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer*. Ann Surg Oncol 2000; 7: 404-5.
26. Orel SG, Weinstein SP, Schnall MD, et al: *Breast MR imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy*. Radiology 1999; 212: 543-9.
27. Recht A, Come SE, Henderson IC, et al: *The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early stage breast cancer*. N Engl J Med 1996; 334: 1356-61.
28. Vlastos G, Jean ME, Mirza AN, et al: *Feasibility of breast preservation in the treatment of occult primary carcinoma presenting with axillary metastases*. Ann Surg Oncol 2001; 8: 425-31.
29. Albo D, Ames FC, Hunt KK, Ross MI, Singletary SE, Kuerer HM: *Evaluation of lymph node status in male breast cancer patients: a role for sentinel lymph node biopsy*. Breast Cancer Res Treat 2003; 77: 9-14.
30. Ciatto S, Iossa A, Bonardi R, Pacini P: *Male breast carcinoma: review of a multicenter series of 150 cases*. Coordinating Center and Writing Committee of FONCaM (National Task Force for Breast Cancer) Italy. Tumori 1990; 76: 555-8.
31. Salvadori B, Saccozzi R, Manzari A, et al: *Prognosis of breast cancer in males: an analysis of 170 cases*. Eur J Cancer 1994; 30A: 930-5.
32. Ewertz M, Holmberg I, Tretli S, Pedersen BV, Kristensen A: *Risk factors for male breast cancer: a case control study from Scandinavian Database*. Acta Oncol 2001; 4: 467-71.
33. Giordano SH, Budzar AU, Hortobagyi GN: *Breast cancer in men*. Ann Intern Med 2002; 137: 678-87.
34. Gradishar WJ: *Male breast cancer*. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (eds): *Diseases of the breast*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 661-667.
35. Meguerditchian AN, Falardeau M, Martin G: *Male breast carcinoma*. Can J Surg. 2002; 45: 296-302.
36. Port ER, Fey JF, Cody H III, Borgen PI: *Sentinel lymph node biopsy in male breast carcinoma*. Cancer 2001; 91: 319-23.
37. Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker-de-Jong P: *Review article: epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors*. Int J Cancer 1993; 53: 538-49.
38. Volm MD: *Male breast cancer*. Curr Treat Options Oncol 2003; 4: 159-64.
39. Blanchard DK, Reynolds C, Grant CS, Farley DR, Donohue JH: *Radiation-induced breast sarcoma*. Am J Surg 2002; 184: 356-8.
40. Chaney AW, Pollack A, Mcneese MD, et al: *Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast*. Cancer 2000; 89: 1502-11.
41. Huang J, Mackillop W: *Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma*. Cancer 2001; 92: 172-178.
42. Monroe AT, Feigenberg SJ, Mendenhall NP: *Angiosarcoma after breast conserving therapy*. Cancer 2003; 97: 1832-40.
43. North JH, McPhee M, Arredondo M, Edge SB: *Sarcoma of the breast: implications of the extent of local therapy*. Am Surg 1998; 64: 1059-61.
44. Shabahang M, Franceschi D, Sundaram M, et al: *Surgical management of primary breast sarcoma*. Am Surg 2002; 68: 673-7.
45. Strobbe LJ, Peterse HL, Van Tinteren H, Wijnmaalen A, Rutgers EJ: *Angiosarcoma of the breast after conservation therapy for invasive cancer: the incidence and outcome. An unforeseen sequela*. Breast Cancer Res Treat 1998; 55: 293.
46. Trent II JC 2nd, Benjamin RS, Valero V: *Primary soft tissue sarcoma of the breast*. Curr Treat Options Oncol 2001; 2: 169-76.
47. Balducci L, Extermann M, Carreca I: *Management of breast cancer in the older woman*. Cancer Control 2001; 8: 431-41.
48. Bates T, Fennessy M, Riley D: *Breast cancer in the elderly: surgery improves survival. The results of a cancer research campaign trial*. Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol 2001; 20: A1 533.
49. Extermann M, Balducci L, Lyman GH: *What threshold for adjuvant therapy in older breast cancer patients?* J Clin Oncol 2000; 18: 1709-17.
50. Hebert-Croteau N, Brisson J, Latreille J, Blanchette C: *Compliance with consensus recommendation for the treatment of early stage breast carcinoma in elderly women*. Cancer 1999; 85: 1104-13.

51. Hurria A, Leung D, Trainor K, Borgen P, Norton L: *Factors influencing treatment patterns of breast cancer of patients age 75 and older*. Crit Rev Oncol Hematol 2003; 46: 121-6.
52. Mandelblatt JS, Hadley J, Kerner JF, et al: *Patterns of breast carcinoma in older women*. Cancer 2000; 89: 561-73.
53. Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S, et al: *Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial*. Ann Oncol 2003; 14: 414-20.
54. Samain E, Schavvliege F, Deval B, Marty J: *Anesthesia for breast cancer surgery in the elderly*. Crit Rev Oncol Hematol 2003; 46: 115-20.
55. Wyld L, Reed MW: *The need for targeted research into breast cancer in the elderly*. Br J Surg 2003; 90: 88-9.
56. Vlastos G, Mirza NQ, Meric F, et al: *Breast conservation therapy as a treatment option for the elderly*. Cancer 2001; 92: 10092-100.
57. Salvadori B, Marubini E, Miceli R, et al: *Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery*. Br J Surg 1999; 86: 84-7.

Follow-up

Il carcinoma della mammella è una malattia che anche dopo 20 anni e più dal trattamento del tumore primitivo può ripresentarsi o come recidiva locale o come malattia metastatizzata.

Al completamento della terapia primaria, è prassi diffusa che le pazienti siano sottoposte a controlli periodici, finalizzati alla diagnosi precoce delle eventuali riprese di malattia. Tale procedura viene comunemente definita come "follow-up" (FU) e si prefigge diversi obiettivi:

- diagnosticare precocemente secondi tumori nella mammella operata oppure tumori metastatici contralaterali;
- diagnosticare precocemente eventuali riprese locali di malattia (recidive in interventi conservativi oppure riprese su cicatrice in mastectomie);
- diagnosticare precocemente riprese a distanza per assicurare un trattamento tempestivo ed efficace, migliorare la prognosi ed evitare complicanze gravi;
- valutare il performance status e le necessità psicologiche e riabilitative della donna al fine di migliorare la sua qualità di vita.

Nonostante la mancanza di prova scientifica sulla utilità dei controlli sistematici per la ricerca delle metastasi a distanza, il FU viene regolarmente effettuato in tutti i centri. Non esiste alcun accordo sulla frequenza dei controlli, sui test da impiegare né si è individuato lo specialista al quale debba competere la responsabilità di tale programma.

Infine, considerando l'incidenza di questa neoplasia nei paesi industrializzati e la maggiore sopravvivenza che si riscontra in questi ultimi anni, si prevede che il FU dovrà prendere in considerazione un numero sempre crescente di donne per un periodo di tempo prolungato, con costi elevatissimi.

Obiettivi e benefici del follow-up

Il fine del FU può essere molteplice, dall'acquisizione di dati relativi alla storia naturale del tumore (peraltro ormai nota), a un effetto di rassicurazione della paziente che si sente "controllata" e quindi "protetta" (anche se non sono pochi i casi di pazienti che "vivono" male e con paura i controlli). L'obiettivo principale è la diagnosi, e conseguentemente la terapia, delle ricadute di malattia, il più possibile anticipate, con conseguente miglioramento della prognosi. Va detto tuttavia che l'apparentemente logica relazione tra anticipazione diagnostica delle ricadute e il miglioramento della prognosi, almeno in termini di sopravvivenza, non trova conferma in definitivi nei risultati degli studi sul tema.

Diagnosi delle metastasi

Il primo e principale obiettivo del follow-up è quello di diagnosticare le metastasi in una fase così precoce da influenzare la mortalità. È opinione abbastanza diffusa nelle pazienti, ma anche nei medici, che se la ripresa ha un volume limitato questa possa regredire ed eventualmente guarire mediante i trattamenti a nostra disposizione.

La maggior parte degli studi retrospettivi sull'argomento mirava a confrontare la sopravvivenza delle pazienti con recidiva preclinica o asintomatica, cioè diagnosticata da un esame strumentale o ematochimico durante una visita programmata, rispetto a quella scoperta nella fase clinica o sintomatica, cioè riferita dalla paziente. La percentuale di riprese asintomatiche può essere correlata al tipo di esame impiegato, alla frequenza del test e all'atteggiamento della donna. Aumentando il numero delle visite le pazienti hanno la tendenza a passare le responsabilità della diagnosi della malattia completamente al medico.

Nonostante i considerevoli sforzi solo una minoranza delle riprese viene diagnosticata in fase asintomatica.

Gli studi confrontavano l'efficacia del follow-up cosiddetto minimo, che comprende normalmente la raccolta anamnestica, l'esame clinico e la mammografia, con quello intensivo; quest'ultimo include anche una serie routinaria di esami diagnostici quali, più comunemente, la radiografia del torace, la scintigrafia ossea, l'ecografia epatica e le analisi ematochimiche. Nella maggior parte dei lavori solo il 25-30% delle recidive viene diagnosticato durante una visita programmata, non avendosi così nessuna anticipazione diagnostica statisticamente significativa. Questa o "lead-time", comporta, nel confronto tra pazienti con ripresa asintomatica e sintomatica, una differenza a favore delle prime nella sopravvivenza "misurata" dalla data della diagnosi di ricaduta che è apparente in quanto consegue ad una anticipazione della data di diagnosi, non ad una dilazione della data di morte. Tale artefatto ("bias") può essere evitato se la mortalità viene calcolata dal momento della diagnosi del tumore primitivo (inizio del follow-up) e non da quello della ripresa di malattia.

Alcuni studi hanno dimostrato un'effettiva migliore sopravvivenza delle pazienti con malattia preclinica, ma ciò può essere facilmente spiegato, come suggeriscono gli stessi Autori, con una selezione delle recidive ad andamento meno aggressivo. Supponendo infatti che le metastasi abbiano diversa velocità di crescita e un periodo di diagnosticabilità preclinica nel quale sono ancora asintomatiche e sono identificabili dai test diagnostici, è mol-

to più probabile che il FU, che ha cadenza periodica, si imbatta in metastasi a lenta crescita, con un periodo di diagnosticabilità più lungo ("length-time bias"), che in riprese a crescita rapida, che si rendono sintomatiche tra un controllo e l'altro.

Nemmeno gli unici due trial randomizzati hanno mostrato che lo screening routinario delle metastasi a distanza abbia alcuna influenza sulla mortalità delle donne con carcinoma della mammella (livello I di evidenza).

Lo studio GIVIO che impiegava i test diagnostici con una cadenza annuale non ha riscontrato nessuna anticipazione diagnostica nel braccio di FU attivo rispetto a quello di controllo, non ottenendo così la condizione minima per poter impattare la sopravvivenza.

In quello del CNR, che eseguiva gli esami ogni sei mesi, si è verificata una sensibile anticipazione diagnostica, con un eccesso di metastasi a 5 anni nel braccio del FU intensivo. Nonostante questo successo non è stato rilevato alcun effetto sulla mortalità né a 5 né a 10 anni.

La diagnosi precoce di alcune riprese potrebbe però ridurre sostanzialmente alcune complicanze (es. fratture patologiche o paraplegia). Questi eventi, comunque, sono alquanto infrequenti e di solito non improvvisi né inaspettati, ma preceduti da un considerevole periodo di sintomaticità.

Diagnosi delle riprese locali

Il secondo obiettivo del follow-up è la diagnosi delle recidive locali e dei tumori controlaterali. Queste, se diagnosticate precocemente, possono essere facilmente curate mediante chirurgia, radioterapia o altri trattamenti.

Le recidive intra-mammarie dopo intervento chirurgico conservativo si presentano con una frequenza dell'1-2% l'anno e possono comparire anche dopo 20 anni. Queste si presentano associate a metastasi a distanza in meno del 10% dei casi e possono essere curate attraverso una mastectomia di salvataggio.

Il loro significato prognostico è stato analizzato in numerosi studi randomizzati. Questi prevedevano frequenti controlli clinici e la mammografia ogni anno. Nonostante la comparsa più o meno frequente delle recidive intramammarie, non è stato mai riscontrato alcun incremento della mortalità a esse ascrivibile. Pertanto le riprese locali dopo chirurgia conservativa, se trattate adeguatamente, non sembrano influenzare la sopravvivenza (livello I di evidenza).

L'esame clinico routinario e la mammografia annuale vengono raccomandati allo scopo di diagnosticare le riprese locali in uno stadio precoce (livello III di evidenza).

Le recidive locali dopo mastectomia sono meno frequenti (4%) e compaiono di solito nei primi 2-3 anni e si presentano associate a metastasi nel 60-70% dei casi. Perciò la loro diagnosi difficilmente influenzerà la prognosi a distanza.

Va ricordato che l'esame clinico è di importanza

fondamentale per la diagnosi di riprese locoregionali quali recidive intramammarie, linfonodopatie secondarie sovraclavari o ascellari: in alcuni casi, asintomatici, anche le riprese linfonodali mammarie interne possono essere rilevate dall'ispezione per il caratteristico "bombé" che si può determinare in corrispondenza della margino-sternale.

Diagnosi del tumore controlaterale

Dopo un carcinoma primitivo della mammella il rischio di un tumore controlaterale è 3-5 volte superiore alla popolazione. Poiché il rischio assoluto è circa lo 0.75% ogni anno il numero dei casi diagnosticati sarà relativamente piccolo.

Se lo screening mammografico si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità da carcinoma della mammella primitivo non è detto che sia lo stesso utile per il tumore controlaterale. La sua diagnosi precoce non è mai stata oggetto di un trial randomizzato. Questa è stata valutata in uno studio che confrontava la mastectomia radicale con quella modificata con o senza radioterapia. Non si è verificata nessuna differenza nella sopravvivenza fra le donne con o senza carcinoma controlaterale dopo 10 anni di follow-up (livello II di evidenza).

Il follow-up delle donne operate al seno non ha soltanto un obiettivo puramente medico. Il supporto psicologico e di rassicurazione durante le visite non deve essere trascurato. Purtroppo ci sono pochi dati sull'influenza del FU sulla qualità della vita delle donne con carcinoma della mammella. Le pazienti, dopo la terapia, hanno il timore sia di eventuali riprese di malattia che di abbandono da parte di quei medici che potrebbero diagnosticare e quindi curare in caso di recidiva.

La sorveglianza potrebbe così ridurre l'ansia di queste donne migliorando la loro qualità di vita. Alcune, infatti, trovano un notevole conforto nei controlli ripetuti richiedendo perfino più test di quelli raccomandati.

Altre, di contro, trovano che le visite servono solo a ricordare loro la malattia e sono una continua fonte di ansia.

Gli studi comunque riportano risultati contrastanti sulla qualità della vita.

Questa è stata valutata nel trial randomizzato del GIVIO: nessuna differenza è stata dimostrata tra il gruppo a follow-up intensivo e quello minimo. Se non sono stati evidenziati effetti negativi dovuti ai test non si è avuta neppure alcuna dimostrazione che il follow-up migliori la qualità della vita.

Un altro importante obiettivo del follow-up è monitorare i risultati dei trattamenti. È decisivo per i medici capire quali trattamenti producano i migliori risultati in termini di sopravvivenza, morbilità e qualità della vita. Il follow-up è infatti obbligatorio per valutare il comportamento di una singola Unità di Senologia. In questo modo

le istituzioni potranno essere consapevoli dei propri standard ai fini di un corretto controllo di qualità.

Linee-guida del follow-up

Poiché il 60-80% di tutte le riprese di malattia si evidenzia nei primi 3 anni dopo il trattamento radicale del tumore primitivo la frequenza delle visite periodiche dovrebbe essere maggiore nei primi anni. A causa delle differenze individuali non esiste però un singolo schema ottimale. Le varie Consensus Conferences hanno stilato diversi schemi, peraltro con piccole variazioni. La scelta dovrebbe derivare dal compromesso del probabile beneficio in termini di salute del paziente da un lato, contro gli inconvenienti, lo stress ed i costi di un ritmo troppo frequente dall'altro. Sebbene meno di due visite all'anno potrebbero non diagnosticare una certa percentuale di riprese dobbiamo tenere conto che ciascun controllo presenta il rischio del 2.5% di falsi positivi. Questi causeranno una non necessaria ansia e potrebbero portare ad addizionali biopsie inutili.

La visita dovrebbe comprendere la raccolta anamnestica e l'esame clinico. Quest'ultimo dovrebbe essere eseguito su entrambi i seni, le stazioni linfoghiandolari regionali, la parete toracica e l'addome: una percussione del torace può facilmente rilevare la presenza di versamento pleurico. Dovranno anche essere valutati la mobilità degli arti superiori e l'eventuale comparsa di linfedema. La mammografia è un test chiaramente utile. Le recidive dopo chirurgia conservativa ed i tumori controlaterali diagnosticati con la mammografia sono più piccoli e meno aggressivi rispetto a quelli evidenziati con l'esame clinico. Pertanto, anche se non è stata ancora definita la frequenza ottimale, la mammografia dovrebbe essere eseguita, indicativamente ogni anno.

Gli esami routinari radiologici e di laboratorio non dovrebbero essere impiegati allo scopo di evidenziare le metastasi a distanza (livello I di evidenza).

I test comunemente impiegati sono mirati alle più comuni sedi di ripresa di malattia sistemica. In ordine di frequenza lo scheletro (scintigrafia ossea), il polmone (Rx torace) e, ben più raro, il

fegato (ecografia epatica). Altre prime sedi di metastasi (ad es. SNC), per la loro rarità, non vengono investigate in assenza di sintomi.

In realtà esistono anche altre indagini più sofisticate e moderne per la ricerca di metastasi nelle sedi su menzionate (TC, RM, PET) ma per considerazioni di costi, accessibilità e specificità sono raramente impiegate in prima istanza e vengono riservate all'approfondimento di lesioni dubbie per escludere le false positività.

Un discorso a parte merita l'uso degli esami ematochimici e dei markers cosiddetti "tumorali". In particolare non c'è alcuna prova che l'aggiunta di esami ematologici e biochimici sia utile. In uno studio dettagliato dell'International Breast Cancer Study Group la fosfatasi alcalina (FA) fu il solo test utile come indice biochimico di malattia metastatica. La FA risultava anormale nel 70% delle donne con secondarismi epatici e nel 30% delle pazienti con quelle ossee. Ma rimaneva nei range nel 90% delle donne con metastasi epatiche per oltre quattro settimane dopo la diagnosi strumentale.

Il trattamento con tamoxifene causa un modesto aumento (2-4 volte) del rischio di carcinoma endometriale (livello I di evidenza) per cui è stata consigliata una sorveglianza ginecologica.

Alcuni ricercatori affermano che un'ecografia trans-vaginale routinaria dovrebbe essere utilizzata come screening nelle donne asintomatiche. Purtroppo il tamoxifene induce spesso un'iperplasia del connettivo subendometriale che all'ecografia simula quadri grossolani di iperplasia/neoplasia. Gerber ha dimostrato che questo test ha scarso significato anche con spessori dell'endometrio maggiore di 10 mm. Questo esame è associato ad un alto tasso di falsi positivi con un conseguente aumento di procedure invasive che non sarebbero per la maggior parte dei casi indicate. Il sanguinamento vaginale rappresenta un sintomo precoce di un carcinoma endometriale che ha una buona prognosi, ma che non sempre riceve la giusta attenzione.

Barakatt riporta una possibile diminuzione nella mortalità dello 0.03% con un tale programma di screening con dei costi proibitivamente elevati.

Pertanto un'ecografia trans-vaginale periodica non è consigliabile nel FU di queste donne (livello IV di evidenza).

Anatomia patologica

Glossario della patologia mammaria

Adenofibroma. Vedi fibroadenoma.

Adenoma. Lesione neoplastica benigna circoscritta, caratterizzata da proliferazione di duttuli (var.: A. tubulare) talora con attività secernente (var.: A. secernente o lattante), o cellule apocrine (var.: A. apocrino), o accompagnata da sclerosi (var.: A. duttale) o da metaplasia stromale mixocondroide (var.: A. pleomorfo, sin: tumore misto benigno). Non comporta alcun aumento di rischio di comparsa di carcinoma.

Adenoma del capezzolo (sin.: papillomatosi florida del capezzolo, adenomatosi erosiva, papillomatosi subareolare, adenoma papillare). Lesione neoplastica benigna dei grossi dotti collettori, che può deformare ed erodere il capezzolo con manifestazioni cliniche simil-pagetoidi, caratterizzata da proliferazione talora papillare e pseudoinfiltrante di tubuli ghiandolari che si ramificano nello stroma che presenta una densa reazione fibrosa. Non comporta alcun aumento di rischio di comparsa di carcinoma.

Adenoma papillare. Vedi adenoma del capezzolo.

Adenoma pleomorfo. Vedi adenoma.

Adenoma siringomatoso. Vedi adenoma sudoriparo.

Adenoma sudoriparo. Lesione neoplastica benigna a differenziazione sudoripara, spesso originante dagli annessi cutanei presenti nel capezzolo (var.: A. siringomatoso, spiroadenoma eccrino, idroadenoma). Non comporta alcun aumento di rischio di comparsa di carcinoma.

Adenomatosi erosiva. Vedi adenoma del capezzolo.

Adenolipoma. Vedi amartoma mammario.

Adenomioepitelioma. Rara lesione neoplastica, caratterizzata da proliferazione epimioepiteliale; può associarsi a una proliferazione adenosica pseudoinfiltrativa; può recidivare soprattutto in casi di asportazione incompleta. È un tumore a basso grado di malignità, le metastasi ai linfonodi ascellari sono rare ed eccezionalmente sono state riportate metastasi sistemiche.

Adenosi. Lesione ipertrofica-iperplastica lobulare, organoide, caratterizzata da aumento in numero e dimensione dei lobuli con variabile componente epimioepiteliale e stromale (var.: A. florida, sclerosante, microcistica, fibroadenomatoidi). Rilevabile spesso in associazione alla malattia fibrocistica, più raramente in forma pura come massa palpabile (tumore adenosico, adenosi nodulare, adenosi aggregata). Non comporta alcun aumento di rischio di comparsa di carcinoma.

Adenosi apocrina. Questo nome è stato dato a tre lesioni diverse. Eusebi et al (Histopathology 1987; 11: 305-315) lo hanno utilizzato per primi

per descrivere una lesione di accompagnamento agli adenomioepiteliomi; Page et al (Cancer 1990; 66: 1326-1335) hanno definito con questo termine un insieme di lesioni benigne varie (dall'adenosi sclerosante ai papillomi) accomunate da una differenziazione a cellule apocrine; Carter e Rosen (Mod Pathol 1991; 4: 1-5) hanno così chiamato lesioni tipo adenosi sclerosante con atipia morfologica. Secondo la definizione data da Page la lesione non è da considerare preneoplastica.

Adenosi microghiandolare. Lesione proliferativa duttulare, non organoide, caratterizzata dalla proliferazione centrifuga pseudoinfiltrativa di duttuli con rivestimento epiteliale monostratificato, accompagnata da fibroialinosi in seno al tessuto fibroadiposo. Come tale non recidiva; quando sussistano atipie citologiche e anomalie strutturali (var.: A. microghiandolare atipica) l'entità del rischio, sebbene ancora indeterminata, è ritenuta analoga a quella delle iperplasie atipiche (vedi).

Adenosi sclerosante. Vedi adenosi.

Amartoma (sin.: mastoma, adenolipoma, fibroadenolipoma). Lesione organoide, caratterizzata da una crescita in eccesso di un territorio ghiandolare-stromale mammario normostrutturato. Non comporta alcun aumento di rischio di comparsa di carcinoma.

Angioma. Vedi emangioma.

Angiosarcoma. Rara varietà di sarcoma in sede mammaria con capacità angioformativa e di aspetto emorragico, che dà frequentemente metastasi ematogene ma raramente ai linfonodi ascellari. Presenta gradienti variabili di malignità. Angiosarcoma post-mastectomia (sin.: linfangiosarcoma, sindrome di Steward-Treves). Sarcoma angioformativo che compare all'arto superiore, interessato da linfedema cronico conseguente a mastectomia con dissezione ascellare e/o irradiazione.

Ascesso subareolare recidivante (sin.: fistola duttale). Processo flogistico suppurativo cronico, accompagnato da metaplasia squamosa dei dotti subareolari, che si può aprire con tramite fistoloso in regione areolare. Non comporta alcun aumento di rischio di comparsa di carcinoma.

Atrofia (sin.: mastopatia involutiva). Processo involutivo lobulare, con semplificazione e talora scomparsa o trasformazione microcistica dei lobuli, accompagnato da sostituzione fibro-adiposa. Non comporta alcun aumento di rischio di comparsa di carcinoma.

Calcificazioni. Depositi di sali di calcio possono essere osservati mammograficamente ed istologicamente in relazione a processi involutivi (atrofia lobulare, ectasia duttale, liponecrosi, arteriosclerosi), a lesioni proliferative benigne

(adenosi, iperplasia epiteliale, lesione scleroelastica), preneoplastiche (iperplasie atipiche), neoplastiche in situ (carcinoma intraduttale, specie poco differenziato e talora carcinoma lobulare in situ tipo B), neoplastiche infiltranti.

Cancerizzazione lobulare. Estensione per contiguità endoluminale di un carcinoma intraduttale, specie di tipo poco differenziato, ai duttuli dei lobuli prossimiori, ne impone la ricerca quando evidenziata in tessuto altrimenti benigno.

CAPSS (Columnar Alteration with Prominent apical Snouts and Secretions). Costituisce un insieme di lesioni dell'unità dotto terminale lobulo che si collocano tra l'alterazione colonnare dei lobuli da un lato e l'iperplasia duttale atipica/DCIS "low grade" dall'altro, di frequente riscontro in biopsie mammarie effettuate per la presenza di microcalcificazioni. Alcune di queste lesioni possono presentare caratteristiche citologiche ed architetture che possono creare problemi di diagnosi differenziale con l'iperplasia duttale atipica o il DCIS (cosiddetta CAPSS con atipia). L'eventuale di rischio di comparsa di carcinoma associato a CAPSS con o senza atipia non è attualmente noto.

Carcinoide. Vedi carcinoma con differenziazione neuroendocrina.

Carcinoma a cellule castonate, intraduttale o in situ. Vedi carcinoma intraduttale.

Carcinoma a cellule castonate, infiltrante. Varietà di carcinoma lobulare, e più raramente duttale, infiltrante.

Carcinoma a cellule chiare (sin.: carcinoma a cellule glicogeniche). Varietà rara di carcinoma duttale infiltrante con accumulo intracellulare di glicogeno; si associa ad un decorso clinico più aggressivo.

Carcinoma a cellule fusate. Vedi carcinoma metaplastico. Carcinoma con prevalenza di cellule fusate, varietà del carcinoma squamoso simulante un sarcoma a basso grado di malignità. Si differenzia da quest'ultimo per la presenza di aree di carcinoma, in situ e/o invasivo, riconoscibili al microscopio o svelabili con anticorpi anti-cheratine.

Carcinoma a cellule glicogeniche. Vedi carcinoma a cellule chiare.

Carcinoma a cellule lipidiche (sin.: "lipid-rich" carcinoma, carcinoma lipidico, carcinoma sebaceo). Varietà rara di carcinoma infiltrante a cattiva prognosi con accumulo intracellulare di lipidi neutri.

Carcinoma a cellule piatte (sin.: carcinoma squamoso o carcinoma spinocellulare). Vedi carcinoma metaplastico. Rara forma di carcinoma invasivo costituita esclusivamente da cellule pavimentose, originante dai dotti mammari e che non ha rapporto con la cute della mammella.

Carcinoma acantolitico. Vedi anche carcinoma metaplastico. Entità tumorale riconosciuta come varietà di carcinoma spinocellulare quasi sempre associato a proliferazione simil-angiosarcomatosa.

Carcinoma a piccole cellule (sin.: carcinoma "oat cell"). Varietà rara di carcinoma neuroendo-

crino con caratteri morfologici ed evoluzione clinica sovrapponibili al carcinoma a piccole cellule del polmone (e di altri organi), di cui va esclusa la presenza come sorgente metastatica; la presenza di carcinoma intraduttale è un utile criterio per confermare la primitività mammaria.

Carcinoma adenoide-cistico. Rara varietà di carcinoma infiltrante spesso subareolare e anamnesticamente presente da tempo, che eccezionalmente dà metastasi linfonodali e gode di ottima prognosi.

Carcinoma adenosquamoso (sin.: carcinoma siringomatoso). Varietà rara di carcinoma infiltrante, metaplastico e sclerosante, a basso grado di malignità, analogo al carcinoma siringomatoso delle ghiandole sudoripare; dà raramente metastasi. Va distinto dal carcinoma squamoso e dal carcinoma con metaplasia squamosa.

Carcinoma apocrino. Varietà, rara nella forma pura, di carcinoma duttale infiltrante di cui condivide la storia naturale e la prognosi, così come sprovvista di significato clinico specifico è la più frequente differenziazione apocrina morfologica e/o istochimica osservabile in vari istotipi di carcinoma.

Carcinoma argirofilo. Vedi carcinoma con differenziazione neuroendocrina.

Carcinoma "Clinging". Vedi carcinoma intraduttale.

Carcinoma colloide. Vedi carcinoma mucinoso.

Carcinoma con cellule giganti di tipo osteoclastico. Varietà rara di carcinoma infiltrante o, più raramente, intraduttale, comportante proliferazione fibroblastica reattiva in cui sono contenute cellule giganti di tipo osteoclastico. Molti istotipi presentano questo tipo di reazione.

Carcinoma con differenziazione neuroendocrina (sin.: carcinoma argirofilo, carcinoide, carcinoma endocrino o neuroendocrino). Carcinoma in situ e/o infiltrante così denominato per l'argirofilia cellulare e la reattività istochimica/biochimica per marcatori neuroendocrini e per ormoni polipeptidici, condivide le caratteristiche di decorso del carcinoma duttale infiltrante NAS a parità di grado istologico.

Carcinoma cribriforme intraduttale o in situ. Vedi carcinoma intraduttale.

Carcinoma cribriforme infiltrante. Varietà rara, più frequente tra i carcinomi di piccole dimensioni e rilevati con procedure di screening, di carcinoma infiltrante differenziato, spesso associato a carcinoma cribriforme intraduttale, di cui condivide la morfologia istologica, ed a carcinoma tubulare.

Carcinoma duttale infiltrante (sin.: carcinoma duttale invasivo, carcinoma non altrimenti specificato, NAS; not otherwise specified, NOS; no special type, NST; carcinoma duttale infiltrante con fibrosi produttiva, carcinoma duttale infiltrante con fibrosi diffusa, carcinoma scirroso, carcinoma stellato, carcinoma simplex). Varietà più frequente in assoluto di carcinoma mammario infiltrante, non presenta alcuna caratteristica morfologica che ne consenta l'inclusione negli al-

tri istotipi, cui spesso si associa influenzandone il decorso (var.: carcinoma misto infiltrante, vedi); la denominazione "duttale", pur essendo ritenuto di origine duttulobulare, è mantenuta per definirne le caratteristiche morfologiche; per la stratificazione prognostica si applica il grading istologico di malignità.

Carcinoma duttale infiltrante con prevalente componente intraduttale. Carcinoma infiltrante cui è associata una preponderante componente intraduttale che supera l'80% dell'intera neoplasia; ha prognosi nettamente migliore rispetto al carcinoma duttale infiltrante NAS.

Carcinoma duttale infiltrante NAS. Ai fini della stadiazione TNM solo la dimensione della quota infiltrante, misurabile sul preparato istologico, concorre alla definizione del T; anche i parametri biologici (recettori, attività proliferativa ed altri eventuali) vanno valutati soltanto a livello della quota infiltrante. Non va confuso con il carcinoma microinvasivo né con il carcinoma intraduttale esteso (vedi).

Carcinoma duttale in situ. Vedi carcinoma intraduttale.

Carcinoma endocrino. Vedi carcinoma con differenziazione neuroendocrina.

Carcinoma gelatinoso. Vedi carcinoma mucinoso.

Carcinoma giovanile. Vedi carcinoma secretorio.

Carcinoma infiammatorio (sin.: mastite carcinomatosa, carcinomatosi linfatica dermica della mammella). Varietà clinica di carcinoma infiltrante, in genere di tipo duttale, manifestantesi con i segni della flogosi, caratterizzato istologicamente da estesa invasione carcinomatosa dei piccoli vasi del derma cutaneo; la prognosi è assai grave. La carcinomatosi linfatica dermica, ancorché in assenza di manifestazioni cliniche "infiammatorie" (carcinoma infiammatorio occulto) comporta una prognosi analoga. Da distinguere dal "carcinoma pseudo-infiammatorio" che si accompagna a segni clinici "infiammatori" in assenza di carcinomatosi linfatica dermica e che gode di prognosi migliore.

Carcinoma infiltrante (sin.: carcinoma invasivo). Carcinoma la cui popolazione cellulare ha acquisito la potenzialità invasiva e metastatica, testimoniata dalla infiltrazione dello stroma.

Carcinoma in situ. Neoplasia senza evidenza istologica di superamento della membrana basale delle strutture ghiandolari, duttali e lobulari; può precedere ed evolvere verso forme infiltranti con un tasso di rischio variabile in rapporto all'istotipo (intraduttale e lobulare, vedi).

Carcinoma intra-acinoso. Vedi carcinoma lobulare in situ.

Carcinoma intracistico. Vedi carcinoma intraduttale. La definizione "intracistico" riflette la supposta origine dal rivestimento di cisti preesistenti, oggi abbandonata in favore della dilatazione cistica di un dotto ad opera del tumore stesso. È preferibile la denominazione "carcinoma intraduttale (intracistico)" per rimarcare chiaramente la natura in situ.

Carcinoma intraduttale (sin.: carcinoma dut-

tale in situ; lobulo atipico tipo A grado V, DCIS; var.: cribriforme, micropapillare, papillare, solido, ipersecretorio-cistico, a cellule castonate, comedocarcinoma, "clinging" o murale). Neoplasia epiteliale senza evidenza di infiltrazione dello stroma circostante, e quindi sprovvista di capacità metastatica, la cui proliferazione è limitata al lume di strutture assimilabili per dimensioni a dotti (talora a cisti, var.: carcinoma intraduttale intracistico, di solito papillare), ma topograficamente riferibili al distretto duttulo-lobulare; precursore non obbligato del carcinoma duttale infiltrante e di altri istotipi cosiddetti di origine "duttale"; talora multicentrico, comporta un rischio importante di progressione e successiva comparsa di carcinoma duttale infiltrante (o istotipi derivati) nella medesima area della mammella sede della primitiva lesione; tale rischio, valutato globalmente come RR = 10-12, si correla alla varietà istologica e alla dimensione. Holland et al (Semin Diag Pathol 1994; 11: 181-192) proposero nel 1994 uno schema classificativo dei DCIS che fa riferimento principalmente alla differenziazione citonucleare (grado di pleomorfismo citonucleare) ed in seconda istanza alla differenziazione architetturale (polarizzazione delle cellule). In base a questo schema classificativo i DCIS vengono suddivisi in tre gruppi: forme a basso grado di differenziazione, a medio grado di differenziazione e ad alto grado di differenziazione. Allo scopo di individuare un inquadramento classificativo a preminente significato prognostico, Silverstein et al (Lancet 1995; 345: 1154-1157) nel 1995 hanno utilizzato in prima istanza il grado nucleare per selezionare le lesioni ad alto grado, indipendentemente dalla presenza di necrosi, ed inserendo queste nel gruppo prognosticamente sfavorevole; i rimanenti casi a grado nucleare basso o intermedio vengono suddivisi in due gruppi in base all'assenza o presenza di necrosi di tipo comedo. Le linee guida Europee per la qualità assurance nei programmi di screening (Pathologica 1997; 89: 234-255) riportano una classificazione basata esclusivamente sulle caratteristiche nucleari dividendo così i DCIS in tre categorie: DCIS di basso grado nucleare G1, DCIS di grado nucleare intermedio G2 e DCIS di alto grado nucleare G3.

Carcinoma intraduttale esteso. Variamente definito, è comunque ritenuto rappresentare un fattore di rischio di recidiva locale dopo escissione limitata e radioterapia; la definizione originale prevede che il carcinoma intraduttale costituisca almeno il 25% dell'area della neoplasia invasiva e che si estenda oltre i margini infiltrativi di questa (vi sono compresi anche i carcinomi microinvasivi). La sua predittività di recidiva sembra tuttavia essere condizionata prevalentemente dallo stato dei margini di resezione (vedi).

Carcinoma intraduttale predominante in carcinoma invasivo. Previsto dalla stadiazione TNM quando la componente invasiva costituisce il 20% o meno della massa tumorale, è ritenuto associarsi ad una prognosi migliore del carcino-

ma invasivo (in quanto il T va calcolato sulla sola componente invasiva).

Carcinoma ipersecretorio-cistico intraduttale o in situ. Vedi carcinoma intraduttale; è descritto accompagnarsi ad una componente infiltrativa non specializzata.

Carcinoma istiocitoide. Carcinoma infiltrante, di tipo duttale o lobulare o misto, caratterizzato da cellule schiumose (istiocitoidi) o granulose (mioblastomatoide) e da differenziazione apocrina; non comporta peculiarità di decorso rispetto agli istotipi originari.

Carcinoma lipidico. Vedi carcinoma a cellule lipidiche.

Carcinoma lobulare in situ (sin.: neoplasia lobulare, carcinoma intra-acinoso, lobulo atipico tipo B grado V, CLIS). Neoplasia epiteliale senza evidenza di infiltrazione dello stroma circostante, e quindi sprovvista di capacità metastatica, la cui proliferazione è limitata al lume delle strutture duttulo-lobulari da cui origina, con possibile estensione "pagetoide" in situ ai dotti limitrofi; più frequente in premenopausa, è molto spesso multifocale e spesso bilaterale, non dà massa palpabile, comporta un rischio sensibilmente aumentato (RR = 8-10) ma molto diluito nel tempo, di successiva comparsa, nella mammella medesima o controlaterale con pari frequenza, di carcinoma infiltrante, lobulare o duttale (ed istotipi derivati). Morfologicamente sono stati descritti due diversi istotipi di carcinoma lobulare in situ: il tipo A o classico caratterizzato da cellule monomorfe di piccole dimensioni con nuclei rotondi e nucleoli poco evidenti ed il tipo B che si caratterizza per essere costituito da nuclei più grandi con un certo grado di pleomorfismo e talora con presenza di necrosi centrale e microcalcificazioni. Il tipo B è da considerare una lesione più aggressiva rispetto al tipo A classico e dovrebbe essere trattato come un carcinoma duttale in situ.

Carcinoma lobulare infiltrante (sin.: carcinoma lobulare invasivo). Varietà relativamente comune di carcinoma infiltrante, più frequente in premenopausa, spesso scirroso, ma talora scarsamente apprezzabile alla palpazione ed anche all'ispezione macroscopica, istologicamente classificabile secondo varianti citologiche (a piccole cellule, istiocitoide, a cellule castonate, mista, pleomorfa) e istologiche (classico o a fila indiana, trabecolare, tubulo-lobulare, alveolare, solido) che non appaiono comportare significative variazioni né nella storia naturale (ad es.: i recettori ormonali di cui questa neoplasia è in genere dotata) né nella storia clinica come la prognosi, che è leggermente migliore di quella del carcinoma duttale infiltrante. Fa eccezione la varietà pleomorfa che si caratterizza per essere un tumore aggressivo.

Carcinoma metaplastico (sin: carcinoma sarcomatoide a cellule fusate, carcinosarcoma, "matrix producing carcinoma"). Tipi di carcinoma che presentano modificazioni stromali e cellulari simulanti neoplasie connettivali quali l'osteosar-

coma, il condrosarcoma ed i sarcomi a cellule fusate.

Carcinoma microinvasivo. Carcinoma la cui componente dominante è intraduttale, ma con uno o più focolai di infiltrazione, nessuno dei quali misura più di 1 mm; la prognosi è in genere eccellente. Ai fini del trattamento, nei casi di carcinoma microinvasivo a focolai multipli, è importante segnalare nel referto istologico il numero di focolai microinvasivi presenti. Da non confondersi con i carcinomi invasivi di piccole dimensioni, né con il carcinoma minimo, né con il carcinoma duttale infiltrante con prevalente componente intraduttale (vedi).

Carcinoma micropapillare intraduttale o in situ. Vedi carcinoma intraduttale.

Carcinoma micropapillare infiltrante. Varietà rara di carcinoma infiltrante con peculiare morfologia pseudopapillare, caratterizzata da una particolare propensione all'invasione estensiva dei vasi linfatici ed alle metastasi linfonodali; comporta un decorso particolarmente aggressivo, anche quando associata a carcinomi di altro istotipo.

Carcinoma midollare. Varietà rara di carcinoma infiltrante con peculiarità biologiche (elevata attività proliferativa, assenza dei recettori per estrogeni e progesterone), macroscopiche (contorno rotondeggiante e netto, consistenza ridotta), istologiche (crescita espansiva, cellularità anaplastica, prominente infiltrazione linfoide stromale), e cliniche (prognosi favorevole anche in casi con metastasi linfonodali); quando le caratteristiche patologiche sono solo parzialmente rappresentate (var.: carcinoma midollare atipico) condivide la prognosi del carcinoma duttale infiltrante.

Carcinoma midollare atipico. Vedi carcinoma midollare.

Carcinoma minimo. Definizione comprendente in un'entità clinica sia il carcinoma intraduttale di qualsiasi dimensione, sia (anche associato) un carcinoma infiltrante di piccole dimensioni (diametro < 0.5 cm) di variabile istotipo; la prognosi è correlata allo stato linfonodale ascellare, negativo per metastasi nella maggior parte dei casi. Si sconsiglia l'uso di questo termine clinico, che accomuna entità biologiche, patologiche ed evolutive differenti.

Carcinoma mioblastomatoide. Vedi carcinoma istiocitoide.

Carcinoma mioepiteliale (sin: mioepitelioma maligno). Carcinoma a cellule mioepiteliali, infiltrante, con comportamento inequivocabilmente maligno.

Carcinoma misto infiltrante. Carcinoma composto da variabile combinazione di istotipi, più frequentemente in associazione a carcinoma duttale infiltrante; ciascuno degli istotipi aventi significato prognostico va specificato e possibilmente quantificato in percentuale della massa tumorale.

Carcinoma mucinoso (sin.: mucoide, muciparo, colloide, gelatinoso). Varietà relativamente

rara, più frequente in post-menopausa, di carcinoma infiltrante a contorno rotondeggiante e netto per la cospicua componente di materiale mucoide extracellulare; frequentemente presentante una differenziazione neuroendocrina; si associa a prognosi eccellente quando in forma pura ed ancora buona quando predominante in associazione con altri istotipi.

Carcinoma mucoepidermoide. Varietà molto rara di carcinoma infiltrante, la cui prognosi è correlata al grado di malignità, analogamente alla corrispondente neoplasia delle ghiandole salivari.

Carcinoma mucoide. Vedi carcinoma mucinoso.

Carcinoma NAS. Non altrimenti specificato, vedi carcinoma duttale infiltrante.

Carcinoma NOS. Not otherwise specified, vedi carcinoma duttale infiltrante.

Carcinoma NST. No special type, vedi carcinoma duttale infiltrante.

Carcinoma neuroendocrino. Vedi carcinoma con differenziazione neuroendocrina.

Carcinoma neuroendocrino a piccole cellule. Vedi carcinoma a piccole cellule.

Carcinoma oat cell. Vedi carcinoma a piccole cellule

Carcinoma papillare infiltrante. Varietà rara di carcinoma infiltrante, a buona prognosi.

Carcinoma papillare intracistico. Vedi carcinoma intraduttale.

Carcinoma papillare intraduttale o in situ. Vedi carcinoma intraduttale.

Carcinoma produttore matrice. È una forma di carcinoma metaplastico che si caratterizza per essere a prognosi favorevole.

Carcinoma pseudo-infiammatorio. Vedi carcinoma infiammatorio.

Carcinoma sarcomatoide. Vedi carcinoma metaplastico.

Carcinoma scirroso. Vedi carcinoma duttale infiltrante.

Carcinoma sebaceo. Vedi carcinoma a cellule lipidiche.

Carcinoma secretorio (sin.: carcinoma giovanile). Varietà rara di carcinoma infiltrante con aspetti ghiandolari microcistici secretivi simil-lattanti, costituisce la varietà più frequentemente osservata in età infantile e adolescenziale, ma si osserva anche in età successive; gode di prognosi eccellente indipendentemente dall'età.

Carcinoma spinocellulare. Vedi carcinoma a cellule piatte.

Carcinoma squamoso. Vedi carcinoma a cellule piatte.

Carcinoma tubulare. Varietà discretamente frequente, specie tra i carcinomi di piccole dimensioni e rilevati con procedure di screening, di carcinoma infiltrante altamente differenziato talora associato a carcinoma intraduttale; a prognosi eccellente quando in forma pura ed ancora buona quando predominante in associazione con altri istotipi, pressoché sempre dotato di recettori ormonali.

Carcinomatosi linfatica dermica. Vedi carcinoma infiammatorio.

Carcinosarcoma. Vedi carcinoma metaplastico. Neoplasia bifasica costituita per circa la metà da componente sarcomatosa ad alta malignità e per la restante parte da carcinoma duttale infiltrante e/o in situ. Tra i carcinomi metaplastici è quello dotato di prognosi peggiore.

Carcinosi endolinfatica (sin.: invasione tumorale linfatica). Invasione carcinomatosa dei vasi linfatici intraparenchimali peritumorali; rappresenta un fattore prognostico negativo nei casi con assenza di metastasi linfonodali. L'interessamento dei vasi linfatici dermici configura il carcinoma infiammatorio (vedi).

Carcinosi endovenosa (sin.: invasione tumorale ematica). Trombosi neoplastica dei vasi ematici venosi intraparenchimali peritumorali; rappresenta un fattore prognostico negativo qualsiasi sia lo stato dei linfonodi ascellari.

Cellule tumorali isolate (ITCs). Presenza nei linfonodi regionali di cellule tumorali singole o disposte in piccoli clusters la cui dimensione maggiore è inferiore od uguale 0.2 mm (200 micron); di solito evidenziabili solo mediante esame immunohistochimico o metodiche molecolari, possono essere verificate sulla sezione colorata con ematossilina-eosina. Le ITCs di solito non evidenziano caratteri di attività neoplastica quali proliferazione e reazione stromale.

Cellule stromali giganti. Cellule stromali multinucleate possono essere rilevate in lesioni sia benigne (fibroadenoma, fibrosi, lipoma) sia maligne (carcinoma con cellule giganti simil-osteoclastiche, vedi; sarcoma osteogenico; istiocitoma fibroso maligno, liposarcoma). Cellule giganti possono anche essere di tipo epiteliale.

Cellulite lipofagica. Vedi liponecrosi.

Cicatrice raggiata. Vedi lesione scleroelastica.

Cisti. Lesione lobulare involutiva-regressiva, caratterizzata da semplificazione delle subunità lobulari che confluiscono in formazioni di lume maggiore simil-duttale. Il rivestimento epiteliale è apocrino o può essere assente perché sfaldato. Rilevabile frequentemente come componente lesionale della malattia fibrocistica (var.: macrocisti, cisti palpabili), più raramente in forma pura. Dilatazioni cistiche dei grossi dotti si possono osservare di accompagnamento a papillomi e raramente a carcinomi. Non comporta alcun aumento di rischio di comparsa di carcinoma.

Cistoadenoma papillare. Vedi papilloma solitario centrale.

Cistosarcoma fillode. Vedi tumore fillode.

"Clinging" carcinoma o carcinoma murale. Vedi carcinoma intraduttale.

CLIS. Vedi carcinoma lobulare in situ.

Comedocarcinoma intraduttale o in situ. Vedi carcinoma intraduttale.

Comedomastite. Vedi ectasia duttale.

Condrosarcoma. Vedi tumore fillode maligno.

DCIS Ductal carcinoma in situ. Vedi carcinoma intraduttale.

Desmoide extraddominale. Vedi fibromatosi.

Displasia mammaria. Anche se utilizzato come

sinonimo di malattia fibrocistica (vedi), se ne sconsiglia l'uso in quanto nella nosografia patologica il termine "displasia" viene utilizzato per definire processi molto diversi (da malformativi a neoplastici), e si presta ad essere frainteso dai medici non-specialisti ed in particolare dalle pazienti, allertati soprattutto al significato neoplastico.

Ectasia duttale. Lesione regressiva dei grossi e medi dotti, caratterizzata da dilatazione e ristagno di secreto condensato. Può essere accompagnata da fenomeni reattivi discreti (var.: mastite periduttale, fibrosi periduttale) e complicata da reazioni infiammatorie acute e croniche per effrazione della parete duttale ed extravasazione del secreto (var.: mastite suppurativa, plasmacellulare, xantogranulomatosa, obliterante, comedomastite). Responsabile di secrezione anomala, massa palpabile, retrazione, inversione del capezzolo. Non comporta alcun aumento di rischio di comparsa di carcinoma.

Elastosi. Aumento della componente in fibre elastiche periduttali, perivenose e dello stroma che può essere osservato in lesioni involutive (ectasia duttale), benigne (lesione scleroelastica), maligne (carcinomi); in questi ultimi una marcata elastosi pare associarsi a presenza di recettori ormonali ed a una migliore prognosi.

Emangioma perilobulare. Lesione neoplastica benigna della vascolarizzazione lobulare. Da differenziare dall'angiosarcoma. Non comporta alcun aumento di rischio di comparsa di neoplasia maligna.

Epiteliosi (sin.: iperplasia duttale, papillomatosi - non meglio specificata, lobulo atipico tipo A grado I-III, iperplasia grado I-III). Lesione iperplastica lobulare e dei dotti terminali intra-extra-lobulari, non organoide, caratterizzata da proliferazione del rivestimento epiteliale che si stratifica e struttura all'interno del lume, dilatandolo sino al completo svolgimento del lobulo (var.: solida, pseudopapillare, fenestrata). Rilevabile come componente lesionale istopatologica, non raggiunge le dimensioni della massa palpabile. Non comporta aumento significativo di rischio di comparsa di carcinoma, lievemente incrementato quando molto spiccata (RR = 1.5-2).

Epiteliosi infiltrante. Vedi adenosi sclerosante con pseudoinfiltrazione.

Fibroadenolipoma. Vedi amartoma.

Fibroadenoma (sin.: adenofibroma). Lesione iperplastica dello stroma specializzato lobulare con consensuale iperplasia del rivestimento epimioepiteliale duttare, caratterizzata da alterazione elementare di più lobuli (iperplasia lobulare sclerosante, iperplasia fibroadenomatoida) che confluiscono in un conglomerato (var. F. intracanalicolare, F. pericanalicolare, F. cellulare, F. gigante, F. giovanile, F. multiplo), alla cui fase di accrescimento seguono nel tempo fenomeni di rimaneggiamento e semplificazione strutturale (metaplasia mioide, metaplasia adiposa, scleroialinosi, calcificazione ed ossificazione). Non comporta alcun aumento di rischio di comparsa

di carcinoma. Il fibroadenoma mixoide può essere associato alla sindrome di Carney.

Fibroadenosi. Vedi mastopatia fibrocistica.

Fibromatosi (sin.: desmoide extraddominale). Lesione proliferativa infiltrativa, fibroblastica e collagena, muscolo-aponeurotica che può associarsi a sindrome di Gardner. Tende a recidivare. Non comporta aumento di rischio di comparsa di neoplasia maligna.

Fibrosarcoma (sin.: sarcoma stromale). Varietà molto rara di sarcoma mammario nella forma pura, rappresenta la più frequente evoluzione maligna del tumore fillode (vedi).

Fibrosclerosi. Vedi fibrosi.

Fibrosi (sin.: mastopatia fibrosa, fibrosclerosi, fibrosi focale). Lesione involutivo-regressiva con atrofia lobulare, caratterizzata da rimaneggiamento stromale scleroialino che dà massa palpabile. Non comporta alcun aumento di rischio di comparsa di carcinoma.

Fibrosi focale. Vedi fibrosi.

Fibrosi periduttale. Vedi ectasia duttale.

Fillode, tumore. Vedi tumore fillode.

Fistola duttale. Vedi ascesso subareolare recidivante.

Galattocele. Lesione caratteristica della mammella lattante, consistente di dotti dilatati ripieni di secreto latteo. Non comporta alcun aumento di rischio di comparsa di carcinoma.

Ginecomastia. Lesione iperplastica monolaterale o bilaterale della mammella maschile, caratterizzata da proliferazione epiteliale, talora pseudopapillare, nel lume di dotti anche neoformati (var.: G. florida), che nel tempo può coinvolgere con sclerosi periduttale (var.: G. fibrosa). Da differenziare dalla pseudoginecomastia, consistente in un aumento del solo tessuto adiposo. Non comporta aumento significativo del rischio di comparsa di carcinoma, tranne che quando espressione della rara sindrome di Klinefelter (RR = 20).

Grado istologico di malignità. La valutazione del grado va effettuata su tutti i tipi istologici di carcinoma invasivo. Il sistema di grading utilizzato va specificato nel referto diagnostico: si raccomanda a questo proposito l'utilizzazione del cosiddetto sistema di Nottingham o di Elston-Ellis (versione modificata del metodo di Scarff-Bloom e Richardson) (Histopathology 1991; 19: 403-410). Il metodo prevede la valutazione di tre variabili della morfologia tumorale: formazione di tubuli, pleomorfismo nucleare e numero di mitosi. Per ogni variabile sono assegnati da 1 a 3 punti, la somma del punteggio determina il grado istologico complessivo. Il conto delle mitosi è determinato dal numero delle figure mitotiche su 10 campi consecutivi a forte ingrandimento (25X o 40X) nelle aree del tumore a maggiore attività mitotica. Devono essere contate solo le figure mitotiche chiaramente identificabili (per es. cellule in profase, metafase o anafase); i nuclei ipercromatici, in carioressi o apoptotici, devono essere esclusi. A causa della variabilità delle dimensioni dei campi microscopici, per ciascun mi-

croscopio deve essere determinata l'area di un campo a forte ingrandimento ed il punteggio da attribuire al numero delle mitosi va determinato sulla base dell'area, si rimanda pertanto alle tabelle di conversione relative.

Formazione di tubuli:

maggior parte del tumore: > del 75% Score 1
moderata quantità: tra il 10 ed il 75% Score 2
assente o minima: < al 10% Score 3

Pleomorfismo nucleare:

nuclei piccoli e regolari Score 1
moderata variabilità di forma
e dimensioni Score 2

marcata variabilità di forma e
dimensioni, nucleoli prominenti Score 3

Numero di mitosi:

Per un obiettivo 40X con un diametro di campo di 0.44 mm (area = 0.152 mm quadrati) lo score dell'attività mitotica è il seguente:

0-5 mitosi per 10 HPF Score 1
6-10 mitosi per 10 HPF Score 2
> 11 mitosi per 10 HPF Score 3

I vari punteggi ottenuti per le singole variabili vengono sommati ed il grado istologico viene assegnato da 1 a 3 come segue:

Grado 1 = punteggio da 3 a 5

Grado 2 = punteggio da 6 a 7

Grado 3 = punteggio da 8 a 9

Granuloma lipofagico. Vedi liponecrosi.

Invasione tumorale linfatica. Vedi carcinosi endolinfatica.

Invasione tumorale ematica. Vedi carcinosi endovenosa.

Iperplasia borderline. Vedi iperplasia duttale atipica e iperplasia lobulare atipica.

Iperplasia duttale. Vedi epiteliosi.

Iperplasia duttale atipica (sin.: lobulo atipico tipo A, grado IV; iperplasia grado 4, iperplasia duttale borderline). Lesione proliferativa epiteliale dei dotti terminali intra-extralobulari e dei lobuli, non organoide, caratterizzata dalla cospicua proliferazione endoluminale che si stratifica e struttura all'interno del lume dilatandolo con confluenza delle unità sub-lobulari in più ampie cavità simil-duttali; presenta aspetti citologici e strutturali sovrapponibili a quelli del carcinoma intraduttale non-comedonico, dal quale si differenzia esclusivamente in termini quantitativi (un solo lume simil-duttale interessato). Comporta un aumento del rischio di comparsa di carcinoma (RR = 4-5), nella mammella omo- o controlaterale con pari frequenza, incrementato dalla familiarità specifica positiva.

Tuttora oggetto di discussione risulta essere l'opportunità di considerare l'iperplasia duttale atipica una categoria diagnostica nettamente distinta dal carcinoma intraduttale: secondo alcuni autori l'iperplasia duttale atipica è sinonimo di carcinoma duttale in situ di tipo "clinging" ben differenziato.

Iperplasia fibroadenomatoida. Vedi iperplasia lobulare sclerosante.

Iperplasia lobulare (sin.: lobulo atipico tipo B, grado I-III; iperplasia grado I-III). Lesione iper-

plastica con conservata polarità dell'epitelio dei duttuli lobulari che appaiono lievemente distesi, con lume ristretto ma persistente. Non comporta aumento significativo di rischio di comparsa di carcinoma.

Iperplasia lobulare atipica (sin.: lobulo atipico tipo B, grado IV; iperplasia grado 4; iperplasia lobulare borderline). Lesione proliferativa dei dotti terminali intra-extralobulari e dei lobuli, organoide, caratterizzata da proliferazione intraluminale scarsamente coesiva del rivestimento epiteliale, con obliterazione del lume e distensione dei duttuli ma conservazione della struttura lobulare; presenta aspetti citologici e strutturali sovrapponibili a quelli del carcinoma lobulare in situ dal quale si differenzia esclusivamente in termini quantitativi (meno di metà lobulo interessato). Comporta un aumento del rischio di comparsa di carcinoma (RR = 4-5), nella mammella omo- o controlaterale con pari frequenza, discretamente aumentato se associato ad estensione pagetoide ai dotti limitrofi (RR = 6-7), incrementato dalla familiarità specifica positiva.

Iperplasia lobulare sclerosante (sin.: iperplasia fibroadenomatoida). Modificazione fibroadenomatosa di singoli lobuli che mantengono la loro individualità; si può osservare - oltre che isolata o limitrofa e compartecipe di un fibroadenoma - nel contesto di una fibrosi o di una mastopatia fibrocistica. Non comporta alcun aumento di rischio di comparsa di carcinoma.

Iperplasia stromale pseudoangiomatosa. Fibrosi cheloidea dello stroma interlobulare dissociata da fessure similcapillari rivestite da cellule di sponda CD34 positive. Infrequente come massa palpabile che macroscopicamente ricorda un fibroadenoma, più di frequente si reperta come lesione microscopica di accompagnamento ad altre lesioni.

Ipertrofia giovanile. Vedi ipertrofia virginale.

Ipertrofia virginale (sin.: I. giovanile, I. puberale, macromastia). Lesione iperplastica monolaterale, caratterizzata da formazione in eccesso di tessuto ghiandolare e stromale fibroadiposo. Non comporta alcun aumento di rischio di comparsa di carcinoma.

Istiocitoma fibroso maligno. Varietà di sarcoma dei tessuti molli descritto dopo irradiazione della mammella o nell'evoluzione di un tumore fillode maligno (vedi).

Istotipo. Varietà istologica di lesione proliferativa benigna o maligna, definita da caratteristiche morfologiche spesso corrispondenti ad istomorfogenesi e con storia naturale e/o clinica differenziate.

Leiomioma. Lesione neoplastica benigna del tessuto muscolare liscio vascolare o del capezzolo, in cui più spesso si reperta. Non comporta aumento significativo del rischio di comparsa di neoplasia maligna. È supposto essere la matrice del rarissimo leiomiosarcoma.

Leiomiosarcoma. Varietà molto rara di sarcoma mammario nella forma pura, rappresenta una possibile evoluzione maligna del tumore fillode (vedi).

Lesione scleroelastica (sin.: radial scar, cicatrice raggiata, proliferazione papillare sclerosante, lesione sclerosante non-incapsulata). Lesione iperplastica raggiata, epiteliale e stromale caratterizzata da adenosi ed epiteliosi disposte a corona attorno ad un centro scleroelastico. Rilevabile mammograficamente come addensamento raggiato, raramente come massa palpabile (var.: lesione sclerosante complessa). Non comporta, come tale, aumento significativo di rischio di comparsa di carcinoma. La proliferazione epiteliale eventualmente concomitante deve essere valutata e refertata, per se stessa.

Lesione sclerosante complessa. Vedi lesione scleroelastica.

Lesione sclerosante non-capsulata. Vedi lesione scleroelastica.

Linfangiosarcoma. Vedi angiosarcoma post-mastectomia.

Linfoma maligno. Localizzazione molto rara di linfoma primitivo B-linfocitario (in particolare di tipo mucosa-associato, MALT) o meno frequentemente T-linfocitario, di variabile istotipo; più frequentemente secondario a processi sistemici di cui costituisce l'iniziale presentazione.

Lipoma. Lesione neoplastica benigna del tessuto adiposo.

Lipomatosi. Sostituzione adiposa consensuale alla atrofia del parenchima ghiandolare.

Liponecrosi (sin.: granuloma lipofagico, cellulite lipofagica). Lesione flogistica granulomatosa reattiva a necrosi traumatica del tessuto adiposo, evolvente in sclerosi e talora calcificazione.

Liposarcoma. Varietà molto rara di sarcoma mammario nella forma pura, rappresenta una possibile evoluzione maligna del tumore fillode (vedi).

Lobulo atipico, Tipo A (gradi da I a V). Vedi epiteliosi, iperplasia duttale atipica, carcinoma intraduttale.

Lobulo atipico, Tipo B (gradi da I a V). Vedi iperplasia lobulare, iperplasia lobulare atipica, ca. lobulare in situ.

Lobulo lattante. Modificazione secretiva di singoli, o gruppi, di lobuli, osservabile anche a carico dell'adenoma tubulare e del fibroadenoma, analoga a quella osservata nella mammella allattante; si osserva in genere in donne che assumono farmaci ormonali e anticoncezionali, ma anche sporadicamente in postmenopausa per aumentata recettività focale agli ormoni. Non comporta alcun aumento di rischio di comparsa di carcinoma.

Lobulo persistente. Anomalia del processo involutivo fisiologico post-menopausale, caratterizzata da persistenza di lobuli normotrofici in un contesto atrofico. È ritenuta un marker fenotipico di anomala risposta ormonale focale, riscontrabile più di frequente in associazione a lesioni proliferative preneoplastiche. Non comporta come tale alcun aumento di rischio di comparsa di carcinoma.

Macrocisti. Vedi cisti.

Macromastia. Vedi ipertrofia virginale.

Malattia fibrocistica (sin.: displasia mammaria – vedi, fibroadenosi, mastopatia o malattia cistica, ecc.). Complesso di lesioni lobulari elementari variamente associate, iperplastiche ed involutive (cisti, adenosi, epiteliosi, fibrosi, eventualmente iperplasie atipiche). Non comporta, come tale, aumento significativo di rischio di comparsa di carcinoma. La proliferazione epiteliale presente deve essere valutata e refertata, per se stessa.

Margini di resezione. In caso di chirurgia conservativa, la valutazione dei margini di resezione offre un parametro predittivo delle recidive locali. Nonostante la difformità delle definizioni per quanto concerne negatività e positività, in genere il (i) margine(i) viene (vengono) considerato(i) "positivo(i)" se interessato(i) direttamente dal carcinoma (intraduttale, invasivo, od entrambi).

Mastite. Processo flogistico complicante ecstasia duttale (vedi), cisti (vedi), fistole (vedi); altre mastiti possono riconoscere un'etiologia infettiva (M. acuta suppurativa da strepto-stafilococchi della mammella lattante, M. tubercolare, M. actinomicotica).

Mastite linfocitaria. Addensamento fibroso cheloideo, talora produttore massa palpabile, caratterizzato da infiltrazione linfocitaria peri-intralobulare, periduttale e perivascolare; spesso si associa a diabete mellito insulino-dipendente o ad altre affezioni autoimmunitarie.

Mastite carcinomatosa. Vedi carcinoma infiammatorio.

Mastoma. Vedi amartoma.

Mastopatia fibrosa. Vedi fibrosi.

Mastopatia giovanile. Vedi papillomatosi giovanile.

Mastopatia involutiva. Vedi atrofia, fibrosi, lipomatosi.

Mastopatia proliferativa. Definizione generica comprensiva di tutte le lesioni che comportano proliferazione cellulare; se ne sconsiglia l'uso; qualora utilizzata, vanno specificate le lesioni presenti nel caso in esame.

Metaplasia apocrina. Modificazione della differenziazione epiteliale che rispecchia l'origine dall'epitelio sudoriparo apocrino. È ritenuta da alcuni autori un marker fenotipico associato – specie quando in forma di iperplasia papillare – a coesistenti lesioni proliferative, e quindi al rischio a queste correlato, da valutare singolarmente. Non comporta come tale alcun aumento di rischio di comparsa di carcinoma.

Metaplasia apocrina atipica. Vedi adenosi apocrina.

Metaplasia colonnare. Vedi adenosi "a dotti smussati".

Metaplasia mioide. Vedi fibroadenoma.

Metaplasia osteo-cartilaginea benigna. Modificazione della differenziazione stromale, osservabile nel contesto di fibroadenoma, adenoma pleomorfo, condrolipoma, papilloma; non comporta alcun aumento di rischio di comparsa di carcinoma.

Metaplasia osteo-cartilaginea maligna (sin.: carcinoma produttore matrice, vedi). Modifica-

zione della differenziazione epiteliale che riflette il potenziale metaplastico di un carcinoma infiltrante le cui cellule producono direttamente matrice cartilaginea e/o ossea.

Metaplasia squamosa benigna. Modificazione della differenziazione epiteliale in senso pluristratificato, spesso cheratinizzante, osservabile nel contesto di fibroadenoma, papilloma, tumore fillode, ginecomastia; non comporta come tale alcun aumento di rischio di comparsa di carcinoma.

Microcisti. Vedi cisti.

Micrometastasi. Presenza, nei linfonodi regionali, di aggregati di cellule tumorali la cui dimensione massima è maggiore di 0.2 mm (200 micron) ed inferiore o uguale a 2 mm.

“Minimal breast cancer” . Vedi carcinoma minimo.

Mioblastoma (sin.: tumore a cellule granulose). Lesione neoplastica benigna originante dalle cellule delle guaine nervose. Non comporta alcun aumento di rischio di comparsa di neoplasia maligna.

Mioepitelioma. Neoplasia caratterizzata da proliferazione di cellule mioepiteliali; tende a recidivare per il carattere infiltrativo dei margini.

Mioepitelioma maligno. Vedi carcinoma mioepiteliale.

Mioepiteliosi. Iperplasia mioepiteliale intraduttale talora papillare, o periduttale associata ad adenosi sclerosante.

Mondor, sindrome di. Tromboflebite della vena superficiale toraco-epigastrica.

Mucocele. Accumulo di materiale mucinoso endocistico talora permeante lo stroma circostante, manifestandosi come massa palpabile; può simulare il carcinoma mucinoso, al quale inoltre può trovarsi associato, così come a carcinoma intraduttale e ad iperplasia duttale atipica, la cui presenza va attentamente indagata ed esclusa.

Necrosi. Oltre alle lesioni su base vascolare classica (infarto), può prodursi in fibroadenomi o tessuto mammario normale durante la gravidanza e l'allattamento, oppure in pazienti trattate con anticoagulanti cumarinici. Nell'ambito dei carcinomi, una necrosi estesa, di tipo non comedonico, da valutarsi percentualmente, rappresenta un fattore prognostico negativo.

Neoplasia lobulare. Vedi carcinoma lobulare in situ.

Osteosarcoma. Vedi sarcoma osteogenico, vedi carcinoma metaplastico.

Paget, malattia di. Propagazione intraepidermica per contiguità di carcinoma intraduttale, in genere di tipo poco differenziato, realizzante una lesione simil-eczematosa del capezzolo ed eventualmente dell'areola; associata spesso a carcinoma infiltrante, quasi sempre presente quando esista massa palpabile sottostante la lesione cutanea.

Pagetoide, estensione. Propagazione subepiteliale per contiguità endoluminale di proliferazioni epiteliali lobulari (iperplasia lobulare atipica, di cui incrementa lievemente il RR; carcinoma lobulare in situ) ai dotti limitrofi, ne impone

la ricerca quando evidenziata in tessuto altrimenti benigno.

Papilloma intracistico. Vedi papilloma intraduttale.

Papilloma intraduttale (sin.: papilloma solitario centrale). Lesione neoplastica benigna a differenziazione epi-mioepiteliale dei grossi dotti sub-areolari, caratterizzata da neoformazione papillare che dilata il lume duttale talora sino a dimensioni cistiche (var.: papilloma intracistico, cistoadenoma papillare), responsabile di secrezione anomala, spesso ematica, dal capezzolo. Non comporta aumento significativo di rischio di comparsa di carcinoma.

Papilloma periferico. Lesione iperplastica del rivestimento epiteliale dei lobuli e dei dotti terminali intra-extralobulari, spesso multipla, caratterizzata da proliferazione epiteliale anche spiccata e talora in forma papillare che dilata il lume sino alla confluenza delle unità sub-lobulari in più ampie stutture pseudo-duttali. Rilevabile come massa palpabile periferica, non è all'origine di secrezione anomala dal capezzolo. Comporta un rischio lievemente aumentato di comparsa di carcinoma (RR = 1.5-2), incrementato quando si rileva atipia (vedi iperplasia duttale atipica).

Papilloma solitario centrale. Vedi papilloma intraduttale.

Papillomatosi. Vedi epiteliosi.

Papillomatosi florida del capezzolo. Vedi adenoma del capezzolo.

Papillomatosi giovanile (sin.: “Swiss cheese disease”, mastopatia giovanile). Lesione iperplastica del rivestimento epiteliale dei lobuli e dei dotti terminali intra-extralobulari, caratterizzata da proliferazione epiteliosica talora spiccata e da dilatazione cistica delle subunità lobulari. Rilevabili in età prevalentemente giovanile come massa palpabile. Rimarca una suscettibilità familiare allo sviluppo di carcinoma; entità del rischio per la paziente portatrice ancora indeterminata, ma proporzionata a quella delle singole lesioni proliferative costitutive. Viene suggerita attenta sorveglianza in caso di lesione bilaterale, multicentrica e recidivante.

Papillomatosi subareolare. Vedi adenoma del capezzolo.

Pseudoginecomastia. Vedi ginecomastia.

Pseudosarcoma. Vedi carcinoma a cellule squamose.

Proliferazione papillare sclerosante. Vedi lesione sclero-elastosa.

Rabdomiosarcoma. Vedi tumore fillode maligno.

Radial scar. Vedi lesione scleroelastosa.

Rischio relativo (sin.: RR). Misura del rischio comunemente usata in epidemiologia oncologica nel confronto tra popolazioni di pazienti, definisce la probabilità in eccesso di sviluppare (incidenza) o morire (mortalità) di un carcinoma comportata dalla presenza di un fattore di rischio, rispetto al rischio base per definizione = 1 in assenza di detto fattore.

RR. Vedi rischio relativo.

Sarcoma osteogenico (sin.: osteosarcoma). Varietà molto rara e altamente maligna di sarcoma mammario nella forma pura, rappresenta più spesso un'evoluzione maligna del tumore fillode (vedi).

Sarcoma stromale. Vedi fibrosarcoma.

Sferulosi collagena. Iperproduzione di materiale costitutivo della membrana basale raccolto in sferule realizzanti lumi pseudoghiandolari. Reperto microscopico occasionale, non comporta aumento significativo di rischio di comparsa di carcinoma.

Stewart-Treves, sindrome di. Vedi angiosarcoma post-mastectomia.

Swiss cheese disease. Vedi papillomatosi giovanile.

Tromboflebite superficiale. Vedi Mondor, sindrome di.

Tumore adenoso. Vedi adenosi.

Tumore fillode (sin.: cistosarcoma fillode). Neoplasia mammaria, pseudo-capsulata e spesso cistica, a componente mista connettivale ed epiteliale, istologicamente classificabile come benigna, borderline o a basso grado di malignità, maligna in base agli aspetti istologici della componente stromale, la cui proliferazione neoplastica è all'origine della neoplasia. Tende comunque a recidivare se incompletamente asportato ed eventualmente a de-differenziarsi con protrarsi del decorso e quindi con il succedersi delle recidive: la malignità – sia essa originaria o prodottasi per de-differenziazione – può assumere aspetto di fibrosarcoma, liposarcoma, sarcoma osteogenico o osteosarcoma, condrosarcoma, leio-rabdomiosarcoma, istiocitoma fibroso maligno (vedi) e comporta capacità metastatica principalmente per via ematica.

Tumore misto benigno. Vedi adenoma (pleomorfo).

Esame citologico

È raccomandabile una refertazione uniforme, da parte dei vari centri, utilizzando categorie standardizzate che rispondano a fini terapeutici, in accordo con quanto proposto dalle Linee Guida Europee.

C1 inadeguato

Indica un campione scarsamente cellulato o una preparazione inadeguata.

La definizione di un aspirato come "inadeguato" è in un certo qual modo un giudizio soggettivo e può dipendere dall'esperienza sia di chi effettua l'agoaspirazione sia di chi effettua la lettura del preparato.

Una cellularità scarsa (solitamente meno di 5 aggregati di cellule epiteliali) è sufficiente a far considerare un agoaspirato inadeguato. Anche artefatti di preparazione o un'eccessiva presenza di sangue potrebbero essere la causa di agoaspirati inadeguati.

Gli artefatti di preparazione includono:

1. schiacciamento, quando durante lo striscio viene esercitata una pressione eccessiva;
2. essiccamento, quando: a) strisci da trattare essiccati vengono lasciati asciugare troppo lentamente o b) quando strisci freschi vengono fatti asciugare prima del trattamento con fissativo liquido;
3. strisci spessi, quando uno strato di sangue, di liquido ricco di proteine o di cellule oscura il quadro, rendendo impossibile la diagnosi.

È spesso utile riportare un commento circa la causa di inadeguatezza del campione.

C2 benigno/negativo

Indica un prelievo adeguato in cui non si riconoscono elementi cellulari con caratteri di malignità.

L'agoaspirato in questo caso è spesso scarsamente o moderatamente cellulato ed è costituito principalmente da cellule epiteliali duttali regolari. Queste sono disposte generalmente in monostato ed hanno caratteri morfologici di benignità. Lo sfondo è costituito solitamente da nuclei nudi isolati o raggruppati. Se nella mammella sono presenti cisti allora possono far parte del quadro macrofagi schiumosi e cellule apocrine regolari. Frammenti di tessuto fibroadiposo e/o adiposo sono reperti comuni.

Una diagnosi di lesione specifica per esempio: fibroadenoma, liponecrosi, mastite granulomatosa, ecc. può essere suggerita qualora siano presenti aspetti morfologici che consentano di fare la diagnosi con un certo grado di sicurezza.

C3 atipia/probabilmente benigno

Possono essere presenti tutte le caratteristiche di agoaspirato benigno come descritto sopra. In aggiunta sono presenti aspetti morfologici che normalmente non fanno parte di un quadro di benignità, come i seguenti, da soli o in combinazione:

1. pleomorfismo nucleare;
2. un certo grado di perdita della coesione cellulare;
3. modificazioni citoplasmatiche e nucleari indotte da ormoni (gravidanza, contraccettivi orali, HRT) o trattamenti terapeutici.

Questi reperti possono essere accompagnati da una cellularità aumentata.

Così definito, questo gruppo rappresenta circa il 20% dei casi che successivamente risultano maligni.

C4 sospetto di malignità

L'opinione è che il materiale è suggestivo ma non sicuramente diagnostico di malignità. Ci sono 3 ragioni principali:

1. il campione è scarso, mal conservato o mal

- preparato, ma sono presenti alcune cellule con i caratteri della malignità;
2. il campione può mostrare alcuni aspetti di malignità in assenza di cellule chiaramente maligne. Il grado di atipia è più severo rispetto alla categoria precedente;
 3. il campione presenta un quadro globale di benignità con numerosi nuclei nudi e/o lamine coesive di cellule, ma alcune cellule mostrano chiari connotati di malignità.

Così definito, questo gruppo rappresenta circa l'80% dei casi che successivamente risultano maligni.

C5 maligno/positivo

Indica un campione adeguato contenente cellule caratteristiche del carcinoma o di altra neoplasia maligna.

Non si dovrebbe porre diagnosi di malignità sulla base di un singolo criterio ma sulla combinazione di più criteri citologici.

Nel caso di campioni prelevati con FNAC sotto guida stereotassica, quando la lesione è rappresentata da microcalcificazioni mammografiche, è molto utile per il radiologo che venga annotata nel referto la presenza, nel preparato citologico, di microcalcificazioni. Se la calcificazione è presente nel materiale prelevato, il radiologo può essere certo che la lesione è stata campionata accuratamente e che la probabilità di un falso negativo dovuto ad un errore di centratura della lesione sia bassa. Questo può consentire di decidere con maggior sicurezza se la paziente debba essere richiamata routinariamente o "rescreened" entro breve tempo piuttosto che essere sottoposta a biopsia. È preferibile inoltre che sia specificato il tipo di calcificazione (idrossiapatite o weddellite).

Le calcificazioni da sole non rappresentano un elemento discriminante fra patologia benigna o maligna.

Esame istologico intraoperatorio

L'esame istologico intraoperatorio al congelatore (biopsia intraoperatoria al congelatore = BIC) è discretamente impiegato in Italia, anche se con alcune variazioni geografiche, in analogia ad altri Paesi europei mediterranei e a differenza di Paesi nordeuropei o americani dove in alternativa la diagnosi che precede l'atto chirurgico terapeutico vero e proprio si basa rispettivamente sulla citologia, sulla biopsia percutanea nota come "core biopsy" (CB) a prescindere dal tipo di strumentazione usato (per esempio ago tranciante a scatto tipo "tru-cut", aspirazione automatica tipo Mammotome, sistema ABBI) o sulla biopsia chirurgica in due tempi.

Alla BIC in genere è richiesta la diagnosi di natura, in particolare la conferma di carcinoma in situ o invasivo per procedere alla terapia che solo nel

secondo caso prevede la biopsia del linfonodo sentinella oppure la dissezione ascellare. In casi particolari può essere richiesta la BIC per la valutazione intraoperatoria dei margini di resezione qualora, in casi di intervento di tipo conservativo, l'esame macroscopico del frammento esciso evidenzia la neoplasia in vicinanza di un margine di sezione.

L'esecuzione della BIC con l'intento di cui sopra espone ad una serie di inconvenienti:

- costi elevati, intrinseci ai costi dell'esame istologico e conseguenti ai tempi relativi alla manipolazione del campione che costringono all'attesa tutta o parte dell'équipe operatoria;
- allungamento dei tempi di intervento con occupazione del letto operatorio e, in molti contesti operativi, conseguente allungamento delle liste di attesa che dipendono dalla scarsità di spazi operatori;
- allungamento dei tempi di anestesia che vanno da 15 minuti nei casi più favorevoli, ove mammografo (nei casi di lesione non palpabile) e microtomo siano disponibili nelle adiacenze della sala, a oltre 45' nei casi in cui le procedure sul pezzo operatorio avvengano in sedi distanti dalla sala;
- minore affidabilità diagnostica della BIC, conseguente alla "leggibilità" intrinseca del preparato, rispetto all'esame definitivo dopo inclusione e alla necessità di limitare l'esame del pezzo ad una/poche sezioni per rispettare i tempi di anestesia, mancando spesso la possibilità, in casi dubbi, di analizzare altre sezioni. Questo comporta in alcuni casi che il patologo preferisca non fornire una diagnosi affidabile ravvisando caratteristiche borderline che necessitano uno studio più approfondito, rimandando il tutto all'esame definitivo. In particolare i quadri patologici che comportano maggiori difficoltà interpretative nella BIC sono rappresentati da: lesioni papillari benigne versus carcinoma papillare; lesioni iperplastiche atipiche duttali e/o lobulari versus carcinoma in situ; carcinoma in situ versus carcinoma microinvasivo; lesioni sclerosanti versus carcinoma invasivo; tumore mesenchimale benigno versus maligno
- minore affidabilità diagnostica della BIC, legata comunque al fatto che si tratta di un esame parziale del pezzo operatorio e quindi, per il limitato campionamento, non consente di escludere con certezza l'eventuale presenza di patologia più grave: è il caso tipico del carcinoma in situ diagnosticato alla BIC che risulta microinvasivo/invasivo all'esame istologico definitivo;
- difficoltà oggettiva al reperimento di lesioni non palpabili, specie quando la lesione non sia stata localizzata, mediante filo metallico o carbone, con grande precisione, e non sia perfettamente riconoscibile nella radiografia del pezzo operatorio come nel caso di opacità sfumate o distorsioni. In riferimento alla patologia non palpabile esistono linee guida a livello nazionale ed europeo che raccomandano

di non effettuare la BIC in lesioni di diametro inferiore a 10 mm.

In alternativa alla BIC in molti Paesi (Nord Europa) si tende a considerare sufficientemente diagnostico un esame citologico positivo per cellule da carcinoma, e in base a questo si procede all'atto chirurgico terapeutico. Questo ovviamente consegue alla verifica che il valore predittivo positivo di un esame citologico positivo, o di un esame citologico sospetto in associazione ad un quadro clinico/strumentale fortemente suggestivo di carcinoma, sia di fatto molto elevato (> 99%), dell'ordine cioè del tasso di errore che può verificarsi anche con la BIC.

In altri contesti (Nord America) la massima precauzionalità al fine di evitare contestazioni medico legali, la scarsa diffusione della citologia (anche questa legata a considerazioni di sicurezza rispetto a contestazioni medicolegali) e considerazioni relative ai costi, hanno favorito la metodologia in due tempi ("two step procedure") ove l'atto diagnostico che precede di giorni quello terapeutico consiste in una biopsia della lesione primitiva (escissionale o incisionale), per lo più ambulatoriale o in day hospital, seguita da una diagnosi istologica su pezzo incluso. In Italia questa procedura non ha avuto molto successo:

- per la scarsa propensione dei chirurghi alle pratiche operatorie ambulatoriali;
- per la scarsa propensione dei chirurghi alla frammentazione delle pratiche operatorie in due tempi;
- per l'oggettiva difficoltà tecnica ad organizzare una biopsia ambulatoriale o in day hospital in modo efficiente (mancanza di mediche attrezzate nelle adiacenze della sala operatoria, ecc.);
- per l'oggettiva difficoltà tecnica di poter ottenere in tempi brevi (1-2 giorni) una diagnosi istologica definitiva su incluso.

Riassumendo, la pratica della BIC si sta progressivamente ridimensionando: essa è vissuta con un certo fastidio ed impazienza dal chirurgo e dal patologo; pur avendo livelli di accuratezza elevati quando si fa riferimento a lesioni di diametro uguale o superiore ad un centimetro (falsi positivi intorno allo 0.03-0.1% e falsi negativi che vanno dallo 0.5 all'1%). Non è comunque possibile eliminare i casi di falsa positività e di falsa negatività per le problematiche di diagnosi differenziale sopra riportate; ha dei costi estremamente elevati; comporta comunque un disagio alla paziente. Il superamento di tale situazione può concretizzarsi in diverse scelte:

- realizzazione di una diagnostica citologica di buona qualità e di predittività accettabile con eliminazione della BIC (al fine della diagnosi di natura della lesione primitiva) per quei casi con citologia positiva e con quadro clinico/strumentale che escluda (opacità di massa, specie se sfrangiata) un carcinoma in situ (più tipicamente caratterizzato da microcalcificazioni, isolate o associate a opacità sfumata). Esisteranno comunque resistenze a ta-

le prassi, sostenute dal fatto che una citologia non può provare l'invasività della neoplasia e che un certo numero di casi falsi negativi non potranno comunque giovare di tale scelta;

- realizzazione di un contesto operativo che consenta la procedura in due tempi in modo efficiente. Nonostante in alcune sedi italiane la pratica di biopsie ambulatoriali si sia diffusa con buoni risultati, questo si applica soprattutto a casi in cui vi sia una buona previsione di benignità. L'eventualità di una escissione non "radicale" di un carcinoma, seguita dopo un certo tempo dall'intervento terapeutico definitivo, è vista con un certo disagio da molti chirurghi, anche se esiste evidenza abbastanza convincente che sul piano prognostico tale procedura non sia inferiore alla soluzione unica;
- acquisizione di una diagnosi istologica preoperatoria mediante una biopsia percutanea ambulatoriale nota come "core biopsy" (CB).

Core biopsy

La biopsia percutanea nota come "core biopsy" (CB), a prescindere dal tipo di strumentazione usato per la sua esecuzione (ago tranciante a scatto tipo "tru cut", aspirazione automatica tipo Mammotome, sistema ABBI) è una pratica diagnostica ormai validata da alcuni anni. Si può eseguire indifferentemente su lesioni palpabili (a mano libera o sotto guida ecografica) o non palpabili (sotto guida stereotassica o ecografica), ha costi relativamente bassi, anche se decisamente superiori alla citologia, ed è una pratica ambulatoriale semplice (10'-15'), consente una diagnosi istologica affidabile, salvo che per il limitato campionamento.

In un contesto nel quale si desideri una diagnosi istologica preoperatoria di malignità "in situ" o invasiva prima di adire al trattamento, il diagnosta, nel momento in cui evidenzia una lesione sospetta per neoplasia e che necessita una conferma istologica, anziché inviare la paziente al chirurgo, o eseguire un prelievo citologico, può eseguire una CB. Questo consente, nei tempi necessari per acquisire una diagnosi istologica, di avere una diagnosi istologica di malignità "in situ" o invasiva per lo meno nel 95% dei carcinomi palpabili e nel 90% di quelli non palpabili (restano dei casi dubbi per malignità che sono rappresentati dall'iperplasia epiteliale atipica duttale e/o lobulare, dalle lesioni papillari, dal tumore fillode e dalla radial scar o lesione scleroelastica).

È indubbio che chi usa la CB deve essere consapevole dei suoi limiti: quelli legati alla "parzialità" del campione (mancata diagnosi di focolai di DCIS associato a eventuale presenza di iperplasia atipica o di focolaio di carcinoma microinvasivo/invasivo associato a DCIS), difficoltà diagnostiche in lesioni complesse che richiedono una valutazione istologica della lesione nel suo insieme (ad es. radial scar e lesioni sclerosanti in generale); limiti

che si ritrovano quasi invariati sia in riferimento alla BIC sia per quanto riguarda la CB.

Problemi, soprattutto nei casi di prelievi multipli alla CB particolarmente numerosi come raccomandato dalla letteratura americana, possono essere rappresentati sia dal dislocamento di cellule epiteliali lungo il tragitto dell'ago che determinano aspetti di pseudoinfiltrazione sia dalle possibili alterazioni architetturali soprattutto nel caso di lesioni piccole. Queste alterazioni possono talora rendere particolarmente difficoltosa la diagnosi istologica sul materiale di escissione chirurgica. In altri casi, qualora sia stato effettuato un numero elevato di passaggi, si può verificare l'asportazione completa della lesione mediante CB.

I vantaggi della CB rispetto all'esame citologico sono rappresentati come già sottolineato dalla possibilità di effettuare in fase preoperatoria una diagnosi di carcinoma invasivo o di carcinoma in situ, possibilità di valutare istotipo e grading istologico, possibilità di caratterizzazione biologica preoperatoria della lesione su frammenti tissutali. Per quanto concerne la sottostima della diagnosi di DCIS mediante CB, questa risulta, sia dai dati della letteratura sia sulla base della esperienza personale, ridursi qualora si utilizzi il metodo della aspirazione automatica anziché il tru-cut. Il diverso calibro dell'ago (11 gauge versus 14 gauge) con conseguente maggiore asportazione di tessuto, il diverso metodo di campionamento (per contiguità nella aspirazione automatica), il maggior numero di prelievi che normalmente si ha nell'aspirazione automatica, spiegano la possibilità di ridurre la sottostima.

Rimane tuttavia il fatto che il problema della sottostima non potrà essere completamente eliminato poiché il target della CB sono i focolai di microcalcificazioni ma la componente invasiva associata a carcinoma duttale in situ è spesso priva di microcalcificazioni.

In riferimento alla refertazione della CB, questa prevede 5 categorie in accordo con le Linee Guida Europee.

B1 tessuto normale

Questo può indicare che la lesione non è stata correttamente campionata ma non necessariamente: in caso di certe lesioni benigne quali per es. l'amartoma od il lipoma possono essere compatibili con un quadro di tessuto normale alla CB. Si sottolinea a questo proposito che la diagnosi di "prelievo inadeguato" dovrebbe scaturire da una discussione collegiale con il radiologo e non semplicemente sulla base del quadro istologico.

B2 lesione benigna

Questa categoria include il fibroadenoma, i molteplici quadri della malattia fibrocistica, l'adenosi sclerosante, l'ectasia duttale ed i processi infiammatori quali la liponecrosi e l'ascesso.

B3 lesione a potenziale di malignità incerto

Sono compresi in questa categoria quadri patologici quali l'iperplasia epiteliale duttale e/o lobulare atipica, la neoplasia lobulare in situ o carcinoma lobulare in situ, le lesioni papillari, la radial scar ed il tumore fillode. La diagnosi di radial scar o lesione scleroelastosa va nella categoria B3 poiché non si può escludere, per la limitatezza del campionamento, la presenza di eventuali aree associate di carcinoma in situ o di carcinoma invasivo.

B4 lesione sospetta

In questa categoria sono compresi quei quadri in cui la diagnosi istologica definitiva di carcinoma in situ o invasivo non può essere posta con certezza o per problemi prevalentemente di tipo tecnico o per es. quando sono presenti cellule apparentemente neoplastiche nel contesto di un coagulo di sangue.

B5 lesione neoplastica maligna

Comprende i casi di carcinoma in situ e di carcinoma invasivo. La diagnosi di carcinoma in situ nella CB non esclude la presenza di carcinoma invasivo per la limitatezza del campionamento. Raccomandazioni particolari nei casi in cui si effettui una CB:

- la scelta di un intervento chirurgico definitivo non può essere effettuata sulla base delle categorie diagnostiche B3 e B4;
- in caso di microcalcificazioni presenti nella radiografia dei frustoli (tenere presente che il limite di risoluzione della radiografia è 100 micron) ne va refertata la presenza o assenza nelle sezioni istologiche. La radiografia dei frustoli biotipici viene effettuata dal radiologo, al momento del prelievo, nei casi di CB su area di microcalcificazioni;
- la diagnosi di iperplasia atipica nella CB rappresenta un'indicazione all'intervento chirurgico poiché si tratta spesso di un prelievo marginale di un carcinoma in situ o in alcuni casi di un carcinoma invasivo.

Esame anatomopatologico

Invio del materiale di exeresi chirurgica al laboratorio di anatomia patologica

Il chirurgo deve fornire una descrizione dettagliata del tipo di intervento e del materiale che viene inviato al Laboratorio di Anatomia Patologica. È opportuna la circostanza per ribadire il principio che solo al patologo spetta il compito di trattare il pezzo operatorio asportato.

Il materiale deve essere inviato nel più breve tempo possibile, senza fissativo, al Laboratorio di

Anatomia Patologica. Qualora questo non sia possibile, il materiale da inviare al patologo dovrà essere fissato in formalina neutra tamponata (pH intorno a 7) al 10%.

Nel caso di lesione non palpabile è necessario allegare sempre le radiografie, in due proiezioni, del pezzo operatorio per facilitarne l'orientamento e guidarne il campionamento.

Metodologie per lo studio anatomopatologico del materiale di exeresi chirurgica

Lo studio anatomopatologico del materiale di exeresi chirurgica inviato al Laboratorio di Anatomia Patologica (staging patologico) ha valore determinante ai fini dell'accuratezza diagnostica, dell'impostazione della terapia, della valutazione prognostica e, infine, della verifica dei risultati. Sotto questo profilo si è delineato sempre più precisamente il "ruolo" del patologo come elemento coordinatore di tutte le indagini che servono a caratterizzare la neoplasia sia del punto di vista morfologico che da quello biologico.

Premessa indispensabile per una valutazione comparativa di gruppi di casi sia nell'ambito di un determinato Centro sia tra Centri diversi (ospedali, cliniche, istituti specialistici, ecc.) è l'adozione di procedure di esame uniformi, nonché l'uso di una terminologia standardizzata che corrisponda nei limiti del possibile a quella utilizzata dalla generalità delle istituzioni.

In riferimento al materiale che perviene al Laboratorio di Anatomia Patologica occorre distinguere se si tratti di:

1. materiale biotico da:
 - ago-biopsia;
 - biopsia incisionale;
 - biopsia escissionale;
2. materiale chirurgico proveniente da:
 - ampia exeresi/quadrantectomia;
 - mastectomia sottocutanea;
 - "skin sparing mastectomy";
 - mastectomia totale o semplice;
 - mastectomia totale con dissezione ascellare;
 - mastectomia con asportazione di uno o entrambi i muscoli pettorali.

Il patologo procederà alle seguenti operazioni:

- descrizione del numero di frammenti o frustoli inviati (per es. nel caso di agobiopsia);
- misurazione del campione inviato;
- sezione del materiale biotico o chirurgico in fette di 3-5 mm di spessore corrispondente all'area più specificatamente sospetta;
- rilevamento delle caratteristiche della superficie di sezione;
- scelta del frammento per l'esame intraoperatorio, se richiesto;
- scelta dei frammenti tissutali per l'inclusione in paraffina; in caso di neoplasia, il prelievo deve comprendere il parenchima mammario adiacente (ove presente);
- completamento dell'esame del materiale chirurgico con registrazione di tutti i dati caratte-

ristici, anche quelli riguardanti il parenchima mammario circostante.

Si fa presente che:

- in caso di agobiopsia, i frustoli di tessuto inviati vanno inclusi in toto;
- in caso di biopsia incisionale/escissionale od ampia exeresi, le lesioni piccole possono essere incluse "in toto" e, ove possibile, la singola sezione deve comprendere il parenchima mammario adiacente;
- le lesioni di maggiori dimensioni dovranno essere suddivise in almeno tre frammenti per tre blocchi di inclusioni;
- per quanto concerne il pezzo operatorio da mastectomia è preferibile che la mammella venga posta su un piano rigido (sughero, plastica) con punti di riferimento chiaramente indicati. Un punto di reperi con filo colorato di sutura posto al bordo superiore dell'incisione cutanea, corrispondente alla linea passante verticalmente per il capezzolo, è essenziale per l'orientamento del materiale da mastectomia ed il riconoscimento dei vari quadranti. In caso di mastectomia semplice, porre un reperi sul prolungamento ascellare; in caso di mastectomia sottocutanea porre almeno due reperi: uno sul prolungamento ascellare e uno sul capezzolo. Seguono le fasi di prelievo dei blocchi di tessuto mammario per l'esame istologico secondo lo schema di uso convenzionale;
- i blocchi di tessuto non dovranno essere più spessi di 5 mm (sono considerati ottimali frammenti di 3-4 mm di spessore);
- la fissazione deve avvenire preferibilmente in formalina neutra tamponata al 10%;
- si procede all'inclusione in paraffina, ad effettuare sezioni microtomiche possibilmente di spessore non superiore ai 5 micron ed infine alla colorazione con ematossilina-eosina;
- altre colorazioni che si rendessero utili (es. immunoistochimica).

Alcuni Laboratori di Anatomia Patologica utilizzano, nella pratica giornaliera, le macrosezioni per lo studio del materiale di exeresi chirurgica. Questa procedura, più indaginosa da un punto di vista tecnico rispetto alla metodologia istopatologica di uso convenzionale, ha il vantaggio di poter valutare su un'unica sezione la dimensione della lesione, la sua distribuzione nell'ambito del parenchima escisso e lo stato dei margini.

Per quanto riguarda il materiale proveniente dalla dissezione ascellare, il patologo provvederà alle seguenti operazioni:

- ricerca di tutti i linfonodi ascellari nel tessuto fibroadiposo del cavo ascellare fresco o in alternativa fissato per 24 ore in liquido di Bouin: ciò consentirà una più facile individuazione dei linfonodi, anche di dimensioni inferiori ad 1 mm;
- l'inclusione in paraffina dei linfonodi deve essere praticata dividendo in due metà quei linfonodi che hanno un diametro superiore a 5 mm, tenendone conto nella determinazione del numero totale di linfonodi esaminati.

Linfonodo sentinella: esame istologico

Affinché la procedura della biopsia del linfonodo sentinella possa davvero essere vantaggiosa nel trattamento delle pazienti con carcinoma mammario, è necessario che l'esame istologico dei linfonodi identificati come sentinella sia estremamente approfondito e la diagnosi particolarmente accurata. A tale scopo i linfonodi vanno esaminati nella loro completezza, mediante l'effettuazione di numerose sezioni seriate, ad intervalli compresi tra 50 e 200 micron. Ciò comporta l'allestimento e l'esame di un elevato numero di sezioni istologiche per ogni linfonodo, in relazione alle dimensioni dei linfonodi stessi.

L'esame istologico può essere effettuato sui linfonodi fissati in formalina ed inclusi in paraffina, o in sede intraoperatoria su sezioni criostatizzate. Nel primo caso, la biopsia del linfonodo sentinella può essere effettuata ambulatoriamente o in regime di day-surgery, e l'eventuale intervento di dissezione ascellare viene rinviato a dopo la formulazione della diagnosi istopatologica sul linfonodo biopsiato.

L'esame del linfonodo sentinella in sede intraoperatoria consente invece di completare l'intervento chirurgico sulla neoplasia primitiva ed eventualmente sul cavo ascellare in un'unica seduta operatoria. Anche in questo caso, peraltro, il linfonodo deve essere esaminato nella sua completezza, mediante numerose sezioni seriate. Se si esamina infatti un ridotto numero di sezioni criostatizzate di una sola metà del linfonodo, come nella prassi quotidiana degli esami intraoperatori per altre patologie, si corre il rischio di formulare diagnosi intraoperatorie falsamente negative in una percentuale di casi elevata (dal 15 al 30% ed oltre). Naturalmente la necessità di un esame particolarmente accurato del linfonodo sentinella si traduce in un notevole allungamento del tempo necessario per la formulazione della diagnosi intraoperatoria, che può richiedere anche più di 45 minuti per ogni linfonodo sentinella esaminato.

Il linfonodo sentinella viene normalmente tagliato a metà (se di spessore superiore a 0.5 cm) ed entrambe le metà vengono congelate (per la diagnosi intraoperatoria) o fissate ed incluse in paraffina. In entrambi i casi, i linfonodi vengono esaminati mediante l'effettuazione di 15 coppie di sezioni, ad intervalli di 50 micron. Se rimane ancora tessuto da esaminare, si procede al taglio di ulteriori coppie di sezioni ad un intervallo di 100 micron, fino all'esaurimento del materiale. Una sezione per ogni coppia viene colorata con ematossilina-eosina, mentre l'altra sezione viene riservata all'analisi immunocitochimica per la localizzazione delle citocheratine, che può essere effettuata di routine o solo se esistono dubbi sulla natura di cellule sospette eventualmente identificate sulle corrispondenti sezioni colorate con ematossilina-eosina.

L'uso delle tecniche immunocitochimiche non rappresenta però un'alternativa alla necessità di

effettuare numerose sezioni dell'intero linfonodo, perché non è evidentemente possibile identificare mediante l'immunocitochimica cellule metastatiche che non siano comprese nelle sezioni effettuate.

Interventi conservativi: esame istologico

Per quanto concerne lo studio anatomopatologico del materiale chirurgico proveniente da interventi di tipo conservativo (ampia exeresi-quadrantectomia) vale più che mai la raccomandazione che il corretto invio del materiale chirurgico al Laboratorio di Anatomia Patologica è presupposto indispensabile per un accurato studio dei margini di escissione e per un'accurata valutazione morfopatologica.

Il settore di parenchima mammario, come già sottolineato, deve essere inviato integro senza fissativo per l'esame patologico; l'applicazione di punti di reperi in sedi prefissate è requisito indispensabile al corretto orientamento del tessuto escisso: in presenza di losanga cutanea porre uno o più reperi che ne consentano l'orientamento. È essenziale un esame macroscopico accurato del tessuto escisso e conseguente misurazione in tre dimensioni.

Il primo quesito a cui il patologo è chiamato a rispondere nell'ambito della terapia chirurgica conservativa attiene all'adeguatezza o meno dell'intervento chirurgico, concerne cioè lo studio morfologico dei margini di resezione. Prima di proseguire al frazionamento del parenchima asportato, la superficie relativa ai margini di sezione deve essere asciugata con carta assorbente e successivamente marcata con un colorante quale l'inchiostro di china che rimanga visibile sulle sezioni istologiche definitive; questo faciliterà la valutazione microscopica dei margini di resezione. Dopo l'applicazione dell'inchiostro di china, la superficie va di nuovo asciugata con carta assorbente; in alternativa si può immergere la superficie inchiostrata in liquido di Bouin per circa 30 secondi, questo agisce come mordente e fissa l'inchiostro sulla superficie del tessuto, successivamente il tessuto va sciacquato in acqua fredda ed asciugato. Va sottolineato che lo studio morfologico dei margini di resezione può offrire notevoli difficoltà tecniche in quanto:

- la neoplasia mammaria può presentare sia un margine di crescita espansivo, sia più spesso di tipo infiltrativo con invasione radiale nel parenchima circostante;
- la superficie relativa all'escissione è irregolare ed il colorante può diffondere nelle separazioni del tessuto rendendo difficile l'esatta individuazione dei margini microscopici;
- la superficie relativa all'escissione può essere molto estesa per cui l'inclusione in toto può non essere possibile.

Per tali ragioni qualsiasi metodo utilizzato per lo studio dei margini è di necessità un processo di campionamento e come tale soggetto ad errori.

Non esistono linee guida standardizzate per il campionamento dei margini di sezione. Di seguito sono descritti schematicamente vari metodi riportati in letteratura.

Il metodo proposto da Fisher et al (Cancer 1986; 57: 1717-1724) prevede la possibilità di orientare il campione di tessuto mediante fili di sutura posti dal chirurgo (1); colorazione dei margini con inchiostro di china (2) e successivo sezionamento del campione di tessuto secondo vari piani (Fig. 14).

Carter (Human Pathology 1986; 17: 330-332) propone, dopo la colorazione con inchiostro di china, di ritagliare per intero la superficie relativa ai margini (a buccia di arancia) e di includere in toto la superficie relativa al margine. In que-

sto caso le sezioni istologiche vengono tagliate parallele alla superficie con inchiostro, i margini esaminati con questo metodo vengono considerati positivi ogni qualvolta è presente tumore in qualsiasi punto della sezione (Fig. 15).

Connolly e Schnitt (Pathology Annual 1988; 23: 1-23), per campioni di tessuto di piccole dimensioni (3 cm o meno nel diametro maggiore) propongono, dopo la colorazione con inchiostro di china, di tagliare il campione in sezioni ad intervalli di 3-5 mm e di includere per intero ciascuna di esse. Ne deriva la possibilità di misurare accuratamente la dimensione della neoplasia e la distanza di questa dai vari margini di sezione (Fig. 16).

Nei campioni di dimensioni superiori a 3 cm nel diametro maggiore, frammenti rappresentativi

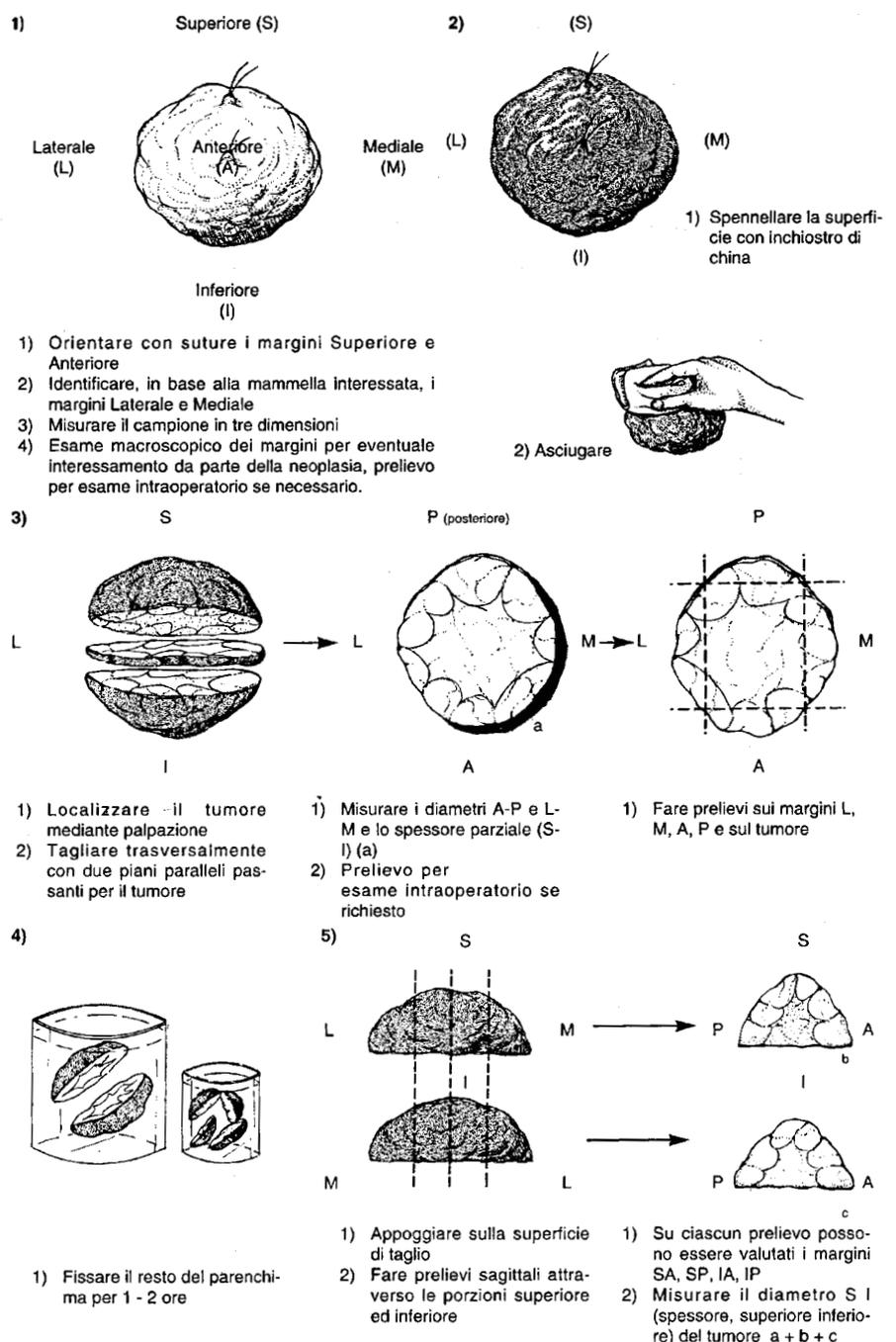


Fig. 14. Schema di Fisher.

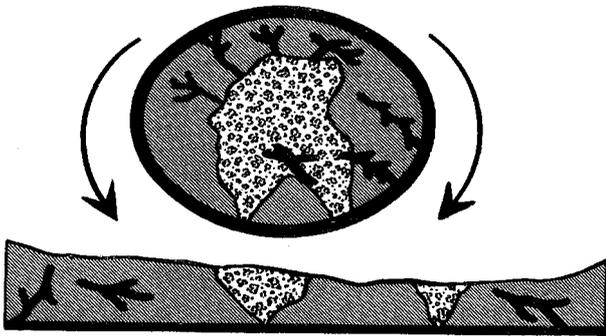


Fig. 15. Schema di Carter.

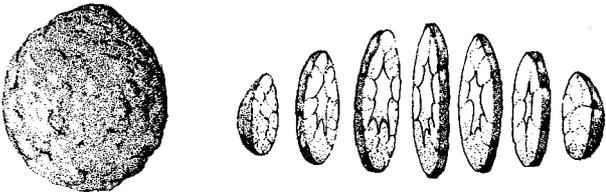


Fig. 16. Schema di Connolly e Schnitt.

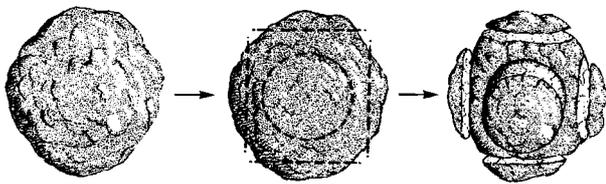


Fig. 17. Schema di Connolly e Schnitt per campioni di dimensioni superiori a 3 cm.

dei margini inferiore, superiore, anteriore, posteriore, mediale e laterale vengono inclusi paralleli alla superficie di taglio (Fig. 17) in analogia allo schema di Carter.

L'intrinseca possibilità di un errore di campionamento, la natura spesso adiposa dei margini, l'elevato numero di sezioni necessarie per un esame completo ed accurato fanno sì che l'esame intraoperatorio non sia perseguibile per lo studio dei margini. Solo in casi particolari, per esempio su un'area segnalata dal chirurgo come particolarmente sospetta, può essere indicato un esame intraoperatorio.

Qui di seguito sono riassunti i vari passaggi relativi al campionamento del materiale chirurgico per lo studio anatomopatologico di neoplasie suscettibili di intervento conservativo. Per il campionamento dei linfonodi ascellari si rimanda al paragrafo relativo allo studio anatomopatologico della mastectomia.

Protocollo per il campionamento di materiale derivante da interventi conservativi

1. Esaminare il campione di tessuto integro e misurare in 3 dimensioni.
2. Asciugare, applicare inchiostro di china sulla superficie e asciugare di nuovo (fissare per 30 secondi in liquido di Bouin).

3. Sezionare il campione di tessuto ed effettuare prelievi in riferimento allo studio sia dei margini di sezione chirurgica sia della neoplasia. In caso di neoplasia non palpabile avvalersi della radiografia del pezzo operatorio per effettuare il campionamento sia dei margini sia della lesione.
4. Misurare la neoplasia nella sua dimensione massima qualora si ritenga che questo tipo di informazione non sia ottenibile sulla sezione istologica (per esempio in caso di lesioni di dimensioni superiori ai 2 cm).
5. Eventuale prelievo di tessuto fresco per determinazioni di tipo biologico.

Per quanto concerne la modalità di prelievo sul tumore si rimanda a quanto descritto nel paragrafo relativo alle "Metodologie per lo studio anatomopatologico del materiale di exeresi chirurgica".

Materiale chirurgico da ri-escissione

In alcune situazioni particolari quali:

1. biopsia incisionale od escissionale senza radicalità chirurgica;
 2. interessamento dei margini di sezione chirurgica da parte del processo neoplastico (in situ e/o invasivo);
 3. neoplasia con i caratteri morfologici predisponenti alla recidiva locale;
- può accadere di dover procedere ad un reintervento chirurgico che potrà essere di tipo radicale o di tipo conservativo.

Per quanto concerne il materiale da interventi chirurgici di rescissione di tipo radicale, si rimanda a quanto già detto a proposito della mastectomia.

Per quanto riguarda gli interventi chirurgici di rescissione di tipo conservativo è richiesto al chirurgo di inviare il materiale al Laboratorio di Anatomia Patologica integro e con punti di sutura onde permetterne l'orientamento, si procede quindi allo studio dei margini ed al campionamento del tessuto come già descritto.

Valutazione microscopica del materiale proveniente da interventi conservativi

A fronte dei problemi tecnici, di cui si è già discusso, rimane a tutt'oggi la mancanza di una definizione, generalmente accettata, di quanto il tumore, in situ e/o invasivo, debba essere vicino al margine di resezione perché questo sia considerato interessato dal processo neoplastico.

Ciò può infatti significare o che il tumore è direttamente presente sulla superficie di sezione, ovvero che sia presente entro una distanza arbitraria (dell'ordine di alcuni millimetri) dal limite di sezione stesso. Viene di conseguenza da chiedersi quale sia la distanza ideale per definire un margine positivo ovvero negativo. In mancanza di una definizione oggettiva riteniamo di poter

considerare un margine come sicuramente positivo quando il processo neoplastico è direttamente presente sulla superficie corrispondente alla sezione chirurgica marcata con inchiostro di china. Nei casi in cui il tumore sia in prossimità del margine, è importante indicare la distanza minima che intercorre tra il margine ed il processo neoplastico.

In caso di interessamento del margine da parte della neoplasia (in situ o invasiva) il referto istologico deve riportare l'estensione del coinvolgimento.

Nel caso in cui i margini vengano studiati secondo le figure 15 e 17, se il tumore è direttamente presente sulla sezione di taglio, il margine è da considerare positivo. Questo metodo, mentre consente di valutare bene il grado di estensione qualora il margine risulti coinvolto, non consente di valutare la distanza minima tra tumore e margine qualora questo non risulti direttamente interessato dal processo neoplastico.

Se i margini vengono studiati secondo le figure 14 e 16, il margine va considerato positivo ogni qualvolta la neoplasia, in situ o invasiva, sia presente in corrispondenza della superficie inchiostrata.

L'impegno del patologo nella chirurgia conservativa mammaria si rivolge anche allo studio della modalità di crescita della neoplasia nell'ambito del parenchima mammario, quale presupposto per stabilire l'esatta estensione della malattia. È infatti noto che un carcinoma infiltrante può interessare l'albero ghiandolare mammario secondo modelli patologici del tipo della cosiddetta infiltrazione pagetoide dei dotti e del tipo della cancerizzazione del lobulo.

La crescita pagetoide, intesa come diffusione attraverso i dotti e ritenuta un tempo caratteristica del carcinoma lobulare, è oggi ampiamente documentata anche nei carcinomi di tipo duttale, specialmente in quelli di tipo comedonico. Morfologicamente essa si caratterizza per la presenza di cellule dichiaratamente neoplastiche tra lo strato basale e quello superficiale, normali costituenti cellulari dei dotti mammari, con conseguente spostamento verso l'alto e compressione dell'epitelio di rivestimento. È probabile che tale modalità di crescita rappresenti il meccanismo istogenetico della malattia di Paget mammaria.

Il termine di "cancerizzazione del lobulo" esprime invece il coinvolgimento dei dotti terminali del lobulo da parte di cellule neoplastiche morfologicamente sovrapponibili alle cellule dei carcinomi di tipo duttale: con tale termine ci si riferisce pertanto ad una specifica modalità di crescita verso il lobulo di un processo neoplastico di tipo duttale.

Altro parametro da prendere in considerazione al fine di individuare l'esatta estensione della malattia è quello inerente alla eventuale presenza, nel quadrante escisso, di neoplasia multifocale (in situ e/o invasiva) e di una componente neoplastica intraduttale associata a quella infiltrante. La presenza di un'estesa componente intraduttale è stata associata, da parte di alcuni autori, ad un aumentato rischio di ripresa locale di malat-

tia: è probabile che il maggior rischio di recidiva locale in queste pazienti sia da attribuire ad un'elevata incidenza di neoplasia intraduttale residua.

Raccomandazioni concernenti il contenuto del referto istologico

Descrizione macroscopica

1. Come il campione di tessuto perviene al Laboratorio di Anatomia Patologica: fresco, in fissativo, integro, con applicazione di punti di re-perere.
2. Come il campione di tessuto è identificato: nome, cognome, numero, lateralità dx e/o sx, tipo di prelievo e/o di intervento chirurgico.
3. Dimensione: il campione di tessuto dovrebbe essere misurato in 3 dimensioni.
4. Descrizione macroscopica del tumore:
 - a) presenza o assenza di nodulo;
 - b) margini del nodulo (espansivi, infiltranti);
 - c) distanza tra nodulo e margini di resezione chirurgica;
 - d) quadrante dove è localizzato il nodulo, in caso di mastectomia;
 - e) diametro maggiore del nodulo;
 - f) consistenza del nodulo (molle, dura).
5. Descrizione di precedenti interventi, se presenti.
6. Descrizione del parenchima mammario residuo; di capezzolo e cute se presenti.
7. Numero di linfonodi pervenuti.
8. Specificare se sono stati effettuati prelievi di tessuto fresco per determinazioni di tipo biologico (recettori, citometria a flusso, cinetica cellulare, ecc.). Qualora si sia di fronte ad un sospetto di carcinoma in situ (sulla base per esempio del pattern mammografico) è raccomandabile non effettuare prelievi di tessuto fresco poiché è prioritario definire la presenza o meno di invasione.
9. Specificare se è stato effettuato l'esame intraoperatorio e la relativa diagnosi.

Informazioni diagnostiche.

Carcinoma invasivo

1. Tipo istologico, in accordo alla classificazione WHO 1981 (al momento in cui il presente protocollo va in stampa non risulta ancora pubblicata la classificazione WHO 2003).
2. Grading. Specificare il sistema di grading utilizzato. Si raccomanda a questo proposito l'utilizzazione del cosiddetto sistema di Nottingham o di Elston-Ellis (versione modificata del metodo di Scarff-Bloom e Richardson) che valutando i seguenti tre parametri: a) formazione di tubuli; b) pleomorfismo nucleare; c) numero di mitosi; suddivide i tumori in grado I, da 3 a 5 punti; grado II, da 6 a 7 punti; grado III da 8 a 9 punti. Per ul-

teriori dettagli sul grading si rimanda alla voce "grado istologico di malignità" nella sezione "Glossario della patologia mammaria". Il grading va effettuato su tutti i tipi istologici di carcinoma invasivo.

3. Margini di resezione: nonostante non vi sia una precisa definizione di margine positivo o negativo si raccomanda di riportare la modalità di studio dei margini (ovvero se le sezioni sono state effettuate parallelamente o perpendicolarmente alla sezione chirurgica e se il margine è stato marcato con inchiostro di china), se è presente tumore sul margine va precisata l'estensione del coinvolgimento in millimetri. Se il tumore non è presente sul margine, dovrebbe essere data la distanza minima tra tumore e margine ogni qualvolta sia possibile.
4. Stato dei linfonodi: specificare il numero dei linfonodi con metastasi ed il numero totale di linfonodi esaminati.
5. Invasione vascolare peritumorale.
6. Dimensione del tumore.
7. Presenza di una componente in situ duttale e/o lobulare. In caso sia presente una componente in situ duttale specificare se si tratta di una "estesa componente intraduttale" (maggiore del 25% della neoplasia, con presenza anche all'esterno della componente invasiva).
8. Presenza di focolai multipli di carcinoma, in situ o infiltrante.
9. Presenza di microcalcificazioni nelle sezioni istologiche, soprattutto se presenti all'esame mammografico.
10. Patologia associata.
11. Qualora non sia possibile valutare uno dei parametri sopra descritti, riportarne il motivo.

Informazioni diagnostiche. Carcinoma in situ

Tipo istologico, in accordo alla classificazione WHO 1981 (duttale o lobulare) (al momento in cui il presente protocollo va in stampa non risulta ancora pubblicata la classificazione WHO 2003).

Per il carcinoma duttale in situ specificare:

- tipo architetturale;
- grading, specificando il sistema classificativo usato;

- margini di resezione: vale quanto riportato per le forme invasive;
 - dimensioni del tumore: a) se la lesione è piccola misurare direttamente sul vetrino; b) se la lesione è grande, sezionare il tessuto ad intervalli di 3-4 mm e includere in sequenza. La dimensione si ricava sommando le sezioni nelle quali la lesione compare;
 - presenza di focolai multipli di carcinoma in situ;
 - presenza di microcalcificazioni nelle sezioni istologiche, soprattutto se presenti all'esame mammografico;
 - patologia associata;
- Qualora non sia possibile valutare uno dei parametri sopra descritti, riportarne il motivo.

Bibliografia

1. *European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening*, 3rd Edition. Office for official Publications of the European Communities, 2001.
2. Guidi A.J, Connolly JL, Harris JR, Schnitt SJ: *The relationship between shaved margin and inked margin status in breast excision specimens*. Cancer 1997; 79: 1568-73.
3. Tavassoli FA: *Pathology of the breast*, 2nd Edition. Stamford, Appleton and Lang, 1999.
4. Rosen PP: *Rosen's breast pathology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
5. Rosen PP: *Breast Pathology. Diagnosis by needle core biopsy*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
6. Elston CW, Ellis IO: *The breast*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1998.
7. Zakhour H, Wells C: *Diagnostic cytopathology of the breast*. London, Churchill Livingstone, 1999.
8. Schwartz GF, Armando EG, Veronesi U and the Consensus Conference Committee: *Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast. April 19 to 22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania*. Hum Pathol 2002; 33: 579-89.
9. Henson DE, Oberman HA, Hutter RVP: *Practice protocol for examination of specimens removed from patients with cancer of the breast. A publication of the cancer committee, College of American Pathologists*. Arch Pathol Lab Med 1997; 121: 27-33.
10. Pathology and Genetics: *Tumours of the breast and female genital organs. World Health Organisation Classification of Tumours*. IARC, Lyon; in press.

La classificazione TNM del tumore mammario

Nel 2002 è uscita la VI edizione del TNM, che è entrata in uso a partire dal primo gennaio 2003 come raccomandato dall'AJCC (American Joint Cancer Committee): questa edizione verrà sostituita da una nuova presumibilmente nel 2009. Un intervallo di tempo più prolungato infatti potrà consentire una raccolta di dati più completa, ed eviterà di "costringere" nel tempo breve le traduzioni nelle lingue nazionali.

Come già per il passato, lo stesso "TNM - tutte le sedi" è stato stampato in pubblicazioni separate dall'UICC e dall'AJCC, pur essendo identico il contenuto.

In molte sedi anatomiche sono state apportate modifiche, e tra queste è compresa la mammella; nell'edizione del 2001 de "I tumori della mammella, linee guida sulla diagnosi, il trattamento, la riabilitazione" a opera della FONCaM erano state presentate alcune possibili innovazioni, soprattutto a carico dei linfonodi regionali, riguardanti le cellule isolate, le micrometastasi, il linfonodo sentinella e così via.

Alcune di tali innovazioni sono entrate nella VI edizione, tali da cambiare sensibilmente le "categorizzazioni" N e pN, e in parte anche il raggruppamento in stadi.

Utilizziamo per l'aggiornamento di questo capitolo le versioni italiane della VI edizione dell'UICC e dell'AJCC.

Note introduttive e norme per la classificazione

Ciascuna sede viene descritta secondo i seguenti titoli:

- norme per la classificazione con le procedure per stabilire le categorie T, N e M. Possono essere usati dei metodi aggiuntivi se aumentano l'accuratezza della valutazione prima del trattamento;
- sottosedi anatomiche;
- definizione dei linfonodi regionali;
- classificazione clinica TNM;
- classificazione patologica pTNM;
- grading istopatologico G;
- classificazione R;
- raggruppamento in stadi;
- sommario.

La classificazione è usata solo per i carcinomi e riguarda sia la mammella maschile che femminile. Vi deve essere la conferma istologica del tumore. La sottosede anatomica di origine deve essere segnalata, ma non è considerata nella classificazione.

Nel caso di tumori multipli simultanei in una mammella, viene classificato quello con il T più elevato. Tumori multipli bilaterali simultanei vanno classificati indipendentemente per permettere la divisione dei casi secondo l'istotipo.

Le procedure per stabilire la definizione delle categorie T, N e M sono le seguenti:

- categorie T: esame clinico e diagnostica per immagini, per esempio mammografia;
- categorie N: esame clinico e diagnostica per immagini;
- categorie M: esame clinico e diagnostica per immagini.

Prima di descrivere la classificazione clinica e patologica, una sintesi delle modifiche può facilitarne la comprensione e utilizzazione.

Riassunto delle modifiche

- Le micrometastasi vengono distinte dalle cellule tumorali isolate in base alle dimensioni e all'evidenza istologica di malignità.
- Sono stati introdotti simboli specifici per segnalare l'impiego della biopsia del linfonodo sentinella e delle tecniche di indagine immunocitochimica e molecolare.
- La classificazione principale dello stato linfonodale ascellare si basa sul numero di linfonodi ascellari metastatici rilevati con l'esame istologico standard con ematossilina eosina (metodo preferito) o mediante immunocitochimica.
- È stata introdotta la categoria N3 per la classificazione delle metastasi linfonodali infraclavicolari.
- Sono state riclassificate le metastasi nei linfonodi mammari interni, in base al metodo di identificazione e alla presenza o assenza di metastasi linfonodali ascellari. Le micrometastasi nei linfonodi mammari interni rilevate mediante biopsia del linfonodo sentinella con linfo-scintigrafia, ma senza l'ausilio dell'imaging radiologico o della valutazione clinica, sono classificate N1. La presenza di linfonodi mammari interni microscopicamente interessati, rilevabile mediante l'imaging radiologico (a eccezione della linfo-scintigrafia) o all'esame clinico è stata classificata N2, se non associata a metastasi linfonodali ascellari, o N3, in presenza di metastasi linfonodali ascellari.
- La presenza di metastasi linfonodali sopraclavicolari è stata riclassificata N3 anziché M1.

Classificazione clinica TNM

Sedi anatomiche e linfonodi regionali:

1. capezzolo (C50.0);
2. parte centrale (C50.1);
3. quadrante supero-interno (C50.2);
4. quadrante infero-interno (C50.3);
5. quadrante supero-esterno (C50.4);
6. quadrante infero-esterno (C50.5);
7. prolungamento ascellare (C50.6).

I linfonodi regionali sono:

1. *ascellari* (omolaterali): linfonodi interpettorali (di Rotter) e linfonodi lungo la vena ascellare e le sue tributarie, che possono essere divisi nei seguenti livelli: a) *I livello* (ascella inferiore): linfonodi laterali rispetto al margine laterale del muscolo piccolo pettorale; b) *II livello* (ascella media): linfonodi situati tra i margini mediale e laterale del muscolo piccolo petto-

TAB. 24 - T - Tumore primitivo

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 si evidenzia il tumore

Nota: la malattia di Paget associata a tumore viene classificata secondo la dimensione del tumore

- T1 tumore della dimensione massima fino a 2 cm
 T1mic microinvasione della dimensione massima di 0.1 cm

Nota: la microinvasione è l'estensione di cellule neoplastiche oltre la membrana basale nei tessuti adiacenti senza focolai maggiori di 0.1 cm nella dimensione massima. Quando vi sono multipli focolai microinvasivi, la classificazione è basata sulle dimensioni di quello maggiore (non viene usata la somma dei diversi focolai). La presenza di focolai multipli deve essere annotata, come accade per i carcinomi multipli di maggiori dimensioni

- T1a tumore dalla dimensione compresa fra 0.1 e 0.5 cm
 T1b tumore dalla dimensione compresa fra 0.5 e 1 cm
 T1c tumore dalla dimensione compresa fra 1 e 2 cm
- T2 tumore superiore a 2 cm ma non più di 5 cm nella dimensione massima
- T3 tumore superiore a 5 cm nella dimensione massima
- T4 tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica o alla cute, solo come descritto in T4a-T4d

Nota: la parete toracica include le coste, i muscoli intercostali e il muscolo dentato anteriore, ma non i muscoli pettorali

- T4a estensione alla parete toracica
- T4b edema (inclusa la pelle a buccia di arancia), o ulcerazione della cute della mammella o noduli satelliti della cute situati nella medesima mammella
- T4c presenza contemporanea delle caratteristiche di 4a e 4b
- T4d carcinoma infiammatorio

Nota: Il carcinoma infiammatorio della mammella è caratterizzato da un diffuso indurimento infiammatorio della cute con bordo erisipelatoide, di solito senza una massa sottostante palpabile. Se la biopsia della cute è negativa e non vi è cancro primitivo localizzato misurabile, quando la diagnosi clinica è di carcinoma infiammatorio (T4d), nello staging patologico la categoria T va indicata come pTX. Avvallamento della cute, retrazione del capezzolo o altre modificazioni cutanee, fatta eccezione per quelle T4b e T4d, possono esservi nei T1, T2 o T3 senza modificarne la classificazione.

TAB. 25 - N - Linfonodi regionali

NX	linfonodi regionali non valutabili (per esempio se precedentemente asportati)
N0	linfonodi regionali liberi da metastasi
N1	metastasi in linfonodi ascellari omolaterali mobili
N2	metastasi in linfonodi ascellari omolaterale fissi o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili* in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari
	N2a metastasi in linfonodi ascellari omolaterali fissi tra loro o ad altre strutture
	N2b metastasi solo clinicamente rilevabili* in linfonodi mammari interni in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari
N3	metastasi in linfonodi sottoclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento di linfonodi ascellari; o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili* in presenza di metastasi clinicamente evidenti in linfonodi ascellari; o metastasi in linfonodi sovraclaveari omolaterali con o senza coinvolgiemtnpo dei linfonodi ascellari o mammari interni
	N3a metastasi in linfonodi sottoclaveari
	N3b metastasi in linfonodi mammari interni e ascellari
	N3c metastasi in linfonodi sovraclaveari

* clinicamente rilevabili = rilevati mediante esame clinico o diagnostica per immagini (esclusa la linfoscintigrafia)

rale e linfonodi interpettorali (di Rotter); c) *III livello* (apice dell'ascella): linfonodi mediali rispetto al margine mediale del muscolo piccolo pettorale compresi quelli indicati come sotto-clavicolari, infraclavicolari o apicali. Nota: i linfonodi intramammari sono considerati linfonodi ascellari;

2. *infraclavicolari* (subclavicolari) omolaterali;
3. *mammari interni* (omolaterali): linfonodi situati negli spazi intercostali lungo il bordo dello sterno sulla fascia endotoracica;
4. *sopraclavicolari* (omolaterali).

Ogni altra metastasi linfonodale è codificata come metastasi a distanza (M1), inclusi i linfonodi sovraclaveari, cervicali, o mammari interni contralaterali.

Classificazione patologica pTNM

pT - Tumore primitivo

Per la classificazione patologica è necessario l'esame del carcinoma primitivo senza che vi sia

TAB. 26 - M - Metastasi a distanza

MX	metastasi a distanza non accertabili
M0	metastasi a distanza assenti
M1	metastasi a distanza presenti

Le categorie M1 e pM1 possono essere così ulteriormente definite:

Polmonari	PUL	Midollo osseo	MAR
Ossee	OSS	Pleura	PLE
Epatiche	HEP	Peritoneo	PER
Cerebrali	BRA	Surrene	ADR
Linfonodali	LYM	Cute	SKI
Altre	OTH		

tumore macroscopico sui margini di resezione. La classificazione pT è possibile se vi è solo tumore microscopico su un margine. Le categorie pT corrispondono alle categorie T.

Nota: Quando si classifica il pT la dimensione del tumore è determinata sulla componente invasi-

va. Se vi è un'ampia componente in situ (per esempio 4 cm) e una piccola componente invasiva (per esempio 0.5 cm) il tumore è codificato come pT1a.

TAB. 27 - N - Linfonodi regionali

pNX I linfonodi regionali non possono venire definiti (non sono stati prelevati per venire esaminati o sono stati rimossi in precedenza)

pN0 Non metastasi nei linfonodi regionali*

*casi con sola presenza di cellule tumorali isolate (ITC) nei linfonodi regionali sono classificati come pN0. Le cellule tumorali isolate (ITC) sono singole cellule tumorali o piccoli gruppi di cellule la cui dimensione massima non supera 0.2 mm e che sono generalmente rilevate mediante metodi di immunistochemical o di analisi molecolare, ma possono essere rilevate anche con colorazione ematossilina-eosina. Le ITC, in genere, non mostrano attività di tipo metastatico, per esempio, proliferazione o reazione stromale

pN1mi Micrometastasi (delle dimensioni massime comprese tra 0.2 mm e 2 mm)

pN1 Metastasi a 1-3 linfonodi ascellari omolaterali, e/o linfonodi mammari interni omolaterali con metastasi microscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile

pN1a Metastasi in 1-3 linfonodi ascellari, includendo almeno un linfonodo delle dimensioni massime > 2 mm

pN1b Linfonodi mammari interni con metastasi microscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile

pN1c Metastasi in 1-3 linfonodi ascellari e linfonodi mammari interni con metastasi microscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile

pN2 Metastasi in 4-9 linfonodi ascellari omolaterali, o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in assenza di metastasi in linfonodi ascellari

pN2a Metastasi in 4-9 linfonodi ascellari, includendo almeno un linfonodo delle dimensioni massime >2mm

pN2b Metastasi clinicamente rilevabile in linfonodi mammari interni, in assenza di metastasi in linfonodi ascellari

pN3 Metastasi in ≥ 10 linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi sottoclavicolari omolaterali; o metastasi clinicamente rilevabili in linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari; o in > 3 linfonodi ascellari con metastasi microscopiche, clinicamente negative, in linfonodi mammari interni; o in linfonodi sovraclavari omolaterali

pN3a Metastasi in ≥ 10 linfonodi ascellari (almeno uno delle dimensioni massime > 2 mm) o metastasi in linfonodi sottoclavicolari

pN3b Metastasi clinicamente rilevabili in linfonodi mammari interni in presenza di metastasi in linfonodi ascellari; o metastasi in > 3 linfonodi ascellari e linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche rilevate valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili

pN3c Metastasi in linfonodo(i) sovraclaveare(i)

Nota: 1. non clinicamente rilevabile = non rilevabile mediante esame clinico o diagnostica per immagini (esclusa la linfonoscintigrafia); 2. clinicamente rilevabile = rilevato mediante esame clinico o diagnostica per immagini (esclusa la linfonoscintigrafia) o macroscopicamente visibile dal punto di vista anatomopatologico

pN - Linfonodi regionali

Per la classificazione patologica sono necessari l'asportazione e l'esame almeno dei linfonodi della parte inferiore dell'ascella (I livello). Tale asportazione comprende normalmente 6 o più linfonodi.

Se i linfonodi sono negativi, ma il numero di linfonodi è inferiore a quello usualmente esaminato, si classifica come pN0.

La valutazione del linfonodo sentinella senza conseguente dissezione linfonodale ascellare si deve indicare (sn) per il linfonodo sentinella, per esempio pN1(sn).

pM - Metastasi a distanza

Le categorie pM corrispondono alle categorie M.

Grading istopatologico G

GX Il grado di differenziazione non può essere accertato:

G1 ben differenziato;

G2 moderatamente differenziato;

G3 scarsamente differenziato;

G4 indifferenziato.

Classificazione R

La presenza o l'assenza di residui tumorali dopo il trattamento vengono indicate con la lettera R. Le definizioni della classificazione R sono:

RX non può essere accertata la presenza di residui tumorali

R0 non vi sono residui tumorali

R1 residui tumorali microscopici

R2 residui tumorali macroscopici

TAB. 28 - Raggruppamento in stadi

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I	T1*	N0	M0
Stadio IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadio IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadio IIIB	T4	N1, N2, N3	M0
Stadio III C	ogni T	N3	M0
Stadio IV	ogni T	ogni N	M1

*T1 comprende T1mic.

TAB. 29 - *Categorizzazione TNM*

Tis	In situ
T1	≤ 2 cm
T1mic	≤ 0.1 cm
T1a	> 0.1-0.5 cm
T1b	> 0.5-1 cm
T1c	> 1-2 cm
T2	> 2-5 cm
T3	> 5 cm
T4	Parete toracica/cute
T4a	Parete toracica
T4b	Edema cute/ulcerazioni, noduli cutanei satelliti
T4c	Entrambi 4a e 4b
T4d	Carcinoma infiammatorio
N1	Ascellari mobili
pN1mi	Micrometastasi > 0.2 mm ≤ 2mm
pN 1a	1-3 linfonodi ascellari
pN 1b	Linfonodi mammari interni con metastasi macroscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile
pN1c	Metastasi in 1-3 linfonodi ascellari e linfonodi mammari interni con metastasi microscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile
N2a	Ascellari fissi
pN2a	4-9 linfonodi ascellari
N2b	Mammari interni clinicamente rilevabili
pN2b	Linfonodi mammari interni clinicamente rilevabili, senza linfonodi ascellari
N3a	Sottoclavicolari
pN3a	≥ 10 linfonodi ascellari o sottoclavicolari
N3b	Mammari interni e ascellari
pN3b	linfonodi mammari interni, clinicamente rilevabili, con linfonodi ascellari o > 3 linfonodi ascellari e mammari interni con metastasi microscopiche rilevate valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili
N3c	Sopraclavicolari
pN3c	Sopraclavicolari

L'assemblaggio delle diverse categorie T, N e M consente il raggruppamento in stadi, che rispetto alla quinta edizione vede una modifica del IIIB con un logico inserimento di un IIIC, dovuto al diverso target anatomico di N3.

Raggruppamento in stadi

La tabella 28 riporta il raggruppamento in stadi. Il TNM, essendo un sistema flessibile, potrà in futuro fare suoi quei fattori che dimostreranno su base statistica di meglio rappresentare il comportamento tumorale. Per ora si utilizza la categorizzazione TNM descritta nella tabella 29. L'AJCC nelle sue pubblicazioni si pone alcune domande sul come utilizzare altri dati e fattori prognostici nella classificazione TNM. Per ora la risposta è negativa, pur essendo molti quesiti assai interessanti e promettenti.

In maniera sintetica possiamo così esporre le maggiori questioni:

- Si può incorporare nel TNM il grading istologico?
- Quale valore dare nella classificazione patologica linfonodale alle cellule tumorali isolate, identificate con immunoistochimica?
- Le micrometastasi (pN1mi) individuate con l'esame immunoistochimico ma non con ematossilina-eosina vanno considerate pN1?
- Quali possono essere i criteri per l'uso della RT-PCR (reverse transcriptase – polymerase chain reaction) per la ricerca dei piccoli focolai neoplastici?
- Vi sono altri fattori prognostici sufficientemente predittivi da essere inseriti nel TNM?

Pur esistendo circa ottanta fattori prognostici per il carcinoma mammario correlati al tumore, all'ospite e all'ambiente, non possono attualmente integrare la definizione dell'estensione locoregionale del tumore.

Può essere utile ricordare che il sistema TNM ha diversi obiettivi: aiutare la programmazione terapeutica, fornire informazioni prognostiche, aiutare nella valutazione dei risultati terapeutici, facilitare lo scambio di informazioni tra medici, ricercatori e istituzioni, contribuire alle ricerche oncologiche; inoltre tra gli esperti dell'AJCC e dell'UICC si va sempre più facendo solida l'opinione che la classificazione TNM sarà funzionale e vantaggiosa nelle indagini epidemiologiche, nei registri tumori, e noi aggiungiamo anche nelle vertenze assicurative e giudiziarie. La patologia mammaria spesso costituisce parte del contenere in questi settori.

Bibliografia

1. Sobin LH, Wittekind C: *TNM classification of malignant tumours*, 6th ed. UICC International Union Against Cancer, 2002.
2. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Am Cancer Society, Am Joint Committee on Cancer: *AJCC cancer staging manual*, 6th ed. Springer, 2002.
3. Greene FL, Am Cancer Society, Fleming ID: *AJCC cancer staging handbook*, 6th ed. Springer, 2002.
4. Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario: *I tumori della mammella linee guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione*. Firenze, Scientific Press, 2001.
5. Sobin LH, Wittekind C: *TNM classificazione dei tumori maligni*, sesta edizione. UICC International Union Against Cancer, 2002.
6. Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, O'Sullivan B, Sobin LH, Wittekind C: *Prognostic factors in cancer*, 2nd ed. UICC International Union Against Cancer, 2001.
7. Brierley JD, O'Sullivan B, Gospodarowicz MK: *Cancer staging*, 6th edition of the UICC/AJCC TNM classification. Oncology Rounds, 2003.

Appendice

Allegato 1. Modelli integrati di intervento medico e psicologico

Modello di intervento integrato in un reparto di chirurgia dove opera un servizio di psicologia

Fase pre-operatoria. Al momento del ricovero della donna in un reparto di Chirurgia dove opera un servizio di psicologia, un membro del team psicologico ha un primo contatto con i medici per raccogliere i dati che gli consentiranno di calibrare il primo colloquio in base al tipo di informazione che la donna ha ricevuto, al tipo di intervento chirurgico che si prevede per lei. Il colloquio si struttura su due livelli tra loro collegati: uno di contenimento e di elaborazione delle ansie suscitate dalle informazioni ricevute; l'altro di identificazione delle più importanti modalità reattive della paziente e degli elementi psicologicamente più significativi della sua storia clinica. In genere le pazienti che stanno per essere operate presentano ansia dell'intervento; angoscia per la possibile mutilazione; paura di non guarire e quindi minaccia della morte. L'elaborazione dello stato psicologico pre-operatorio consente di ammorbidire meccanismi di negazione più rigidi e stempera le reazioni nella fase del risveglio. Nella fase pre-operatoria l'angoscia della mutilazione può restare mascherata dalla paura dell'intervento e dalla gravità della malattia e può rivelarsi solo dopo il risveglio. Vi è quindi la necessità di sintonizzarsi sulla lunghezza d'onda della paziente e sulle sue possibilità reattive di quel dato momento senza gravarla del carico emotivo di esperienze che potranno essere affrontate psicologicamente solo in maniera graduale. Gli elementi più significativi emersi nel colloquio pre-operatorio sulla personalità della donna e sulla storia della sua vita vengono riportati all'équipe chirurgica. Questa si avvantaggia nella relazione, migliora il suo rapporto con la paziente e può anche discutere su alcuni aspetti del protocollo clinico con margini di flessibilità non messi in atto prima. Questo momento collaborativo incide sulla qualità del consenso informato. Esso non è più un semplice atto di presentazione e di accettazione o rifiuto, ma un processo che si svolge nel tempo che coinvolge più persone, che è suscettibile di continui aggiustamenti in funzione non solo della malattia, ma anche delle condizioni psichiche della paziente. Un processo in cui vengono create le condizioni che mettano in grado la paziente di partecipare non solo materialmente ma anche psicologicamente alle diverse tappe del percorso terapeutico.

Alla fine del primo colloquio viene consegnato un opuscolo in cui sono riassunte le diverse fasi del protocollo terapeutico.

Fase post-operatoria. Vengono svolti uno o più colloqui. L'angoscia della mutilazione, suscitata di solito al momento della prima medicazione e l'angoscia della non guarigione costituiscono la tela di fondo dei colloqui nella fase della degenza post-operatoria. L'emergere dei contenuti depressivi viene, almeno in parte, controbilanciato con l'uso di strumenti molto concreti: viene fornita una protesi provvisoria, date informazioni sulle procedure da effettuare per ottenere l'esenzione del ticket, consegnato un altro opuscolo contenente i primi rudimenti di riabilitazione, informazioni sui percorsi ambulatoriali per i controlli e le terapie (sede, tempi, procedure burocratiche) e sulla possibilità di essere seguite – durante la chemioterapia – da una équipe multidisciplinare. Questa è composta da membri della oncologia, della riabilitazione, della psicologia presenti insieme e disponibili a rispondere individualmente o collegialmente, ognuno per la sua competenza, alle domande che intendono porre le pazienti.

Fase delle terapie complementari. Offerta di un pacchetto di prestazioni comprendente: 12 sedute di fisioterapia; 4 colloqui di sostegno psicologico di gruppo, colloqui individuali che possono evolvere in psicoterapie focali, effettuate nel Servizio di Psicologia Clinica.

Questo modello di approccio integrato offerto alle donne con tumore al seno costituisce per gli operatori un'occasione per sperimentare all'interno del contesto ospedaliero, modalità operative che contrastano con l'abituale parcellizzazione e frammentazione degli interventi e per le pazienti una possibilità concreta di reintegrare, nei limiti del possibile, in una dimensione più unitaria le parti scisse di sé e della propria malattia.

Modello API: approccio psico-oncologico integrato

L'approccio psico-oncologico integrato (API) è teso alla considerazione del disagio psichico delle donne con tumore al seno con una modalità di intervento che promuove la collaborazione di tutti i ruoli sanitari, poiché integrata nella quotidianità e nella globalità degli altri interventi convenzionali (clinici ed assistenziali).

L'integrazione tra cultura medica e psicologica è ancora poco considerata ed ha raggiunto livelli diversi in relazione ai diversi contesti ospedalieri. L'API consiste in un intervento psicoeducazionale e si caratterizza come un approccio che coniuga l'intervento strettamente educativo, consistente nel dare informazioni, con il sostegno psicologico che ha la funzione di supportare la paziente nell'elaborazione affettiva e cognitiva delle dinamiche emozionali relative alla malattia.

Il principale obiettivo è quello di favorire nella donna un miglior adattamento alla malattia attraverso la comprensione di essa e, dunque, mediante la promozione di un atteggiamento (coping) attivo e positivo nei confronti del percorso di cura.

Gli obiettivi specifici sono quelli di fornire alle pazienti informazioni chiare e corrette riguardo ai diversi aspetti della malattia, realizzare una buona comunicazione tra la paziente e l'équipe curante; stimolare le pazienti ad un coinvolgimento attivo nella gestione della cura.

L'intervento di gruppo, strutturato a breve termine, prevede 8 incontri a cadenza settimanale, ciascuno della durata di un'ora e mezza.

Ogni incontro comprende due parti: la prima, di carattere informativo/educativo, consiste in una relazione tenuta dallo specialista competente, su un tema specifico relativo alla malattia; la seconda, di carattere psico-emozionale, prevede una discussione di gruppo, guidata dallo psicologo, finalizzata a fornire alle partecipanti la possibilità di esprimere il proprio vissuto (sentimenti, dubbi, timori) e a ottenere, attraverso la discussione, supporto psicologico e contenimento.

Il modello psicoeducazionale si basa su 4 temi fondamentali: educazione alla salute; gestione dello stress; capacità di coping; sostegno psicologico. Il programma psicoeducazionale affronta i seguenti argomenti: l'adattamento alla malattia e la gestione dello stress (psicologo); gli aspetti chirurgici e ricostruttivi (chirurgo); gli aspetti medici oncologici (oncologo più infermiere professionale); il trattamento radioterapico (radioterapista più tecnico di radiologia); la riabilitazione fisica (fisiatra più fisioterapista). Il penultimo incontro è focalizzato sul supporto emozionale e l'ultimo, presenti tutti gli operatori coinvolti nell'intervento psicoeducazionale, serve per un confronto e per la valutazione dell'esperienza.

Organizzare un intervento psicoeducazionale vuol dire realizzare un approccio pluri ed interdisciplinare con il fine di rivolgersi alla persona malata nella sua totalità e rispondere ai suoi bisogni globali. In virtù delle sue caratteristiche di breve durata ed incisività, il modello psicoeducazionale rappresenta una risorsa potenzialmente molto efficace nell'ambito dell'approccio psicosociale del tumore al seno.

Il modello biosistemico

È un modello di ricerca clinica che necessita di una formazione di base dei senologi, degli psicoterapeuti, dei tecnici sugli aspetti di anatomia sistemica ed emozionale, biomeccanica dinamica, neurofisiologia, analisi sistemico-relazionale, analisi del profondo.

Questa formazione viene esperita da anni all'interno della Scuola Italiana di Senologia ed ha come obiettivo la crescita dei terapeuti sul piano professionale e personale, l'uso di un linguaggio comune sia in clinica che nella ricerca, la possibi-

lità di lavorare in modo integrato a tutti i livelli operativi come singoli professionisti e come gruppi interdisciplinari.

Educare i medici, gli psicologi, i tecnici allo studio dell'assetto corporeo in modo sistemico, dinamico ed emozionale comporta la possibilità di riconoscere i corpi, oggetto dei nostri interessi di cura e soggetti di malattia, come corpi pensanti, emozionali, relazionali.

Educare i medici, gli psicologi, i tecnici al tocco terapeutico è qualcosa di antico e di nuovo.

La comunicazione e la relazione terapeutica ottimali passano dalla conoscenza di sé (lavorare sulle motivazioni, simbolizzazioni, credenze/valori, missioni), dall'approfondimento delle proprie propensioni (studiare la materia corporea e studiare la psiche incorporata in modo integrato), dalla scoperta della dinamicità dei sistemi comunicativi (avvicinarsi alla cibernetica e capire le regole della comunicazione), dalla messa in opera di tutti i nostri canali rappresentazionali (non solo sguardo medico ed ascolto psicoterapeutico, ma anche tatto, gusto, olfatto), dall'apertura alla relazione tra corpi materici ed energetici.

Coloro che escono da questo processo formativo sono in grado di relazionarsi con le donne con tumore al seno senza l'aiuto di figure intermedie ma con la convinzione che il gruppo terapeutico, nelle sue specificità ed azioni, sia per loro una risorsa ineguagliabile di arricchimento per sé e di conoscenza scientifica.

Allegato 2. Linee guida per il consenso informato

Definizione

Il consenso informato (CI) è un processo comunicativo tra utente e medico che si svolge in tre fasi:

- scambio delle più importanti informazioni sulla diagnosi, prognosi, qualità della vita prevedibile in relazione alle diverse ipotesi terapeutiche consigliate;
- comprensione delle informazioni trasmesse;
- scelta volontaria, consapevole, libera da coercizioni e condizionamenti delle procedure da eseguire.

I suoi principi fondamentali sono:

- l'autonomia;
- la responsabilità;
- i vincoli.

L'autonomia

L'autonomia è la capacità dell'individuo di autodeterminarsi ed è influenzata da valori culturali e convinzioni personali. Il principio dell'autonomia stabilisce che ogni persona debba essere rispettata nelle sue convinzioni, desideri e valori. Quando il rapporto è, come nel caso medico-pa-

ziente, asimmetrico, deve essere posta particolare cura al rispetto dell'autonomia individuale. L'autonomia si basa sui seguenti presupposti.

L'efficacia della comunicazione. La comunicazione non è semplice informazione, ma un processo bidirezionale, che lascia ampio spazio all'ascolto della paziente da parte del medico e che si sviluppa nel tempo, ed è condizionata da numerose variabili. Dipende dal contesto culturale ed include la comunicazione verbale, non verbale o gestuale e la relazione tra i sistemi.

La correttezza dell'informazione. L'informazione deve essere obiettiva, culturalmente adeguata e comprendere:

- la spiegazione delle condizioni mediche che richiedono le procedure proposte;
- la descrizione delle procedure, la spiegazione degli scopi e dei risultati attesi;
- l'identificazione di ogni procedura sperimentale o non ancora sufficientemente validata;
- la descrizione e discussione dei rischi delle procedure consigliate e dei principali effetti collaterali attesi e/o conosciuti e dei provvedimenti che saranno presi per prevenirli o minimizzarli;
- l'esperienza del medico circa le procedure proposte;
- una descrizione di procedure alternative e dei loro rischi, benefici ed effetti collaterali;
- il rispetto del diritto dell'utente a rinunciare ad essere informato, diritto che non esime da dare informazioni future o d'altro genere.

La comprensione. Le informazioni debbono essere date in modo accessibile utilizzando un linguaggio non tecnico e comunque adeguato al livello culturale della paziente. Il medico deve avere rispetto della dignità dell'utente. Deve avere rispetto della privacy. Nel caso di decisioni importanti deve dare tempo di rifletterci, discuterne con altri o chiedere un secondo parere.

In quelle situazioni in cui la comprensione può essere limitata da ostacoli oggettivi (lingua, differenze culturali, religiose, razziali o etniche) dovrebbe essere richiesto l'intervento di un *facilitatore culturale*.

La competenza. È la capacità emozionale e cognitiva di comprendere la natura e le conseguenze dei trattamenti proposti. L'utente può designare persona cui consultarsi. All'utente deve essere chiesto se desidera che ai colloqui sia presente persona che la possa aiutare ad auto-determinarsi.

L'assenza di coercizione e il diritto al rifiuto. È necessario esplicitare il diritto della paziente a consentire/rifiutare le procedure proposte e di discutere su rischi e conseguenze attese del rifiuto alle procedure proposte. È necessario chiarire che eventuali rifiuti non

avranno alcuna conseguenza sul diritto dell'utente a ricevere altre cure.

È doveroso sottolineare il diritto individuale a ritirare il consenso/dissenso in qualsiasi momento e che tale decisione non avrà conseguenze sul diritto a ricevere successive cure.

La responsabilità

Responsabile dell'informazione è colui che eseguirà la procedura.

Il medico deve accertarsi che l'utente abbia ben compreso e che il consenso sia libero.

Alla paziente compete l'obbligo di fornire al medico ogni informazione relativa alle sue condizioni e situazioni che possono essere importanti ai fini della decisione terapeutica.

I vincoli

Il consenso scritto è la certificazione del processo e non il CI.

Il documento scritto tutela medico e paziente. Aumenta la consapevolezza del paziente che alcune procedure sono più significative di altre.

Le procedure per il CI devono essere quelle contenute nel documento di CI.

Copia del consenso deve essere rilasciata all'utente, se richiesta.

È consigliabile che il consenso sia firmato sia dall'utente che dal medico.

L'informazione è orale, ma può essere integrata da opuscoli o altro.

Il consenso parlato è consentito per procedure non impegnative e per le quali il paziente può fermare la procedura.

Il consenso implicito non deve mai essere presupposto.

Allegato 3. Informazioni socio-sanitarie

L'intervento e il movimento

L'intervento alla mammella, totale o conservativo, comporta una cicatrice all'ascella con l'asportazione di alcune o di tutte le ghiandole linfatiche (linfonodi) di quella regione. I linfonodi del cavo ascellare sono stazioni di passaggio e di filtro della circolazione linfatica del braccio. La cicatrice, l'incisione delle fasce muscolari, la rimozione di uno o più linfonodi possono comportare la difficoltà del ritorno della linfa del braccio al torace. Questa si esprime con un senso di pesantezza o con l'evidenziazione di un "gonfiore" dell'arto superiore (linfedema). La circolazione linfatica viene aiutata a trovare nuove strade attraverso il movimento ed il massaggio drenante manuale. Dopo l'intervento il braccio va usato normalmente con la precauzione di fermarsi quando lo si sente affaticato. Possono essere riprese le attività ricreative e sportive, soprattutto il nuoto.

Consigli pratici per il braccio del lato dell'intervento

È importante salvaguardare l'arto del lato operato da immobilità, irritazioni, infezioni e traumi. Quando il braccio viene avvertito come "pesante" durante l'attività quotidiana, lavorativa, ricreativa o sportiva è bene fare una sosta, trovare una posizione comoda ed appoggiare il braccio su un cuscino in modo che la mano sia all'altezza della spalla.

Sono sconsigliati i lavori che implichino movimenti ripetuti per lungo tempo o eseguiti con sforzo e con il braccio "giù". Le posizioni antigravitarie dell'arto non aiutano il drenaggio linfatico, mentre le posizioni con le braccia più in alto della spalla o al di sopra della testa facilitano il ritorno della linfa verso il cuore. Le lavoratrici che eseguono mansioni che implicano importante affaticamento del braccio hanno la possibilità di rivolgersi al medico competente per cercare di cambiare le mansioni lavorative.

È bene evitare di stirare troppo a lungo con ferri pesanti o a vapore. Meglio lavorare per una decina di minuti e poi riposare prima di procedere di nuovo alla stiratura.

È sconsigliato portare pesi superiori alle abituali possibilità e per lungo tempo, così come portare borse pesanti con manici infilati nel braccio.

Bisogna evitare fino dove è possibile: tagli, spinate di fiori o di ortaggi, graffi, punture di ago da cucito e di insetti e l'uso di sostanze tossiche o allergizzanti. È invece indicato riparare il braccio e la mano con lozioni insettifughe; indossare vestiti possibilmente non sintetici, leggeri e nello stesso tempo resistenti e comodi, guanti di gomma durante i lavori di cucina, giardinaggio e hobby. Se succede comunque di pungere, graffiare, tagliare o irritare la pelle del braccio e della mano, pulire con cura la parte e disinfettarla come abitualmente.

Evitare fonti di calore troppo elevato sul braccio, come forni, sabbiature, sole caldo. L'abbronzatura può essere presa integralmente su tutto il corpo purché l'esposizione al sole sia graduale e non durante le ore di maggior calura o in assenza di brezza. Fa bene bagnarsi in mare pulito, nuotare, rinfrescarsi e asciugarsi al sole. La calura può dare fastidio nei periodi di malessere generale, durante la chemioterapia, durante e dopo il trattamento radiante qualora la pelle risultasse troppo "scottata".

Bisogna controllare il peso poiché il grasso oltre a rendere più impacciate nei movimenti e gravare sulle ossa (colonna, articolazione degli arti inferiori) si deposita maggiormente nel braccio che ha subito lo svuotamento. Non esiste una dieta specifica per diminuire di peso: è comunque bene ridurre il grasso animale, gli insaccati, le spezie, le gelatine, i dolci, il pane, gli alcolici, i cibi conservati artificialmente. La dieta ideale è quella che una volta scelta potrà essere seguita senza sforzo. Evitare i prelievi, le iniezioni endovenose e la misurazione della pressione arteriosa dalla parte

dove c'è stato l'intervento. In caso di ipertensione controllare che la terapia stabilizzi la pressione arteriosa ad un livello costante.

Se dovesse succedere, durante una febbre influenzale o per un trauma locale o accidentalmente di vedere il braccio diventare improvvisamente rosso, caldo, dolente e gonfio non allarmarsi: si sta instaurando un'infezione locale che con antinfiammatori ed antibiotici prescritti dal medico curante scomparirà in quattro o cinque giorni. Se passato il periodo di arrossamento e di eventuale febbre, la circonferenza del braccio non dovesse ritornare uguale a prima, dovranno essere prese in considerazione le terapie drenanti manuali, il bracciale elastico, una terapia del movimento che riequilibri gli atteggiamenti scorretti, reimposti la respirazione e porti a rilassarsi e a tonificarsi.

Protesi mammaria

Dopo un intervento di mastectomia sarà opportuno collocare nel reggiseno una protesi mammaria di peso, circonferenza e forme simili a quelli della mammella residua. Questo per riacquistare la simmetria corporea, evitare che la spalla dal lato dell'intervento rimanga sollevata in assenza di peso e la colonna cervico-dorsale assuma posizioni di compenso che a lungo andare portano a dolori di tipo artrosico. Anche in caso di intervento conservativo è possibile usufruire di una protesi esterna qualora l'asimmetria dei due seni risulti poco accettabile.

Va prevista una terapia del movimento che comporta, oltre agli esercizi per il braccio, l'allungamento della colonna e la ricerca della simmetria corporea. La protesi potrà essere scelta presso un negozio di ortopedia dedicato. In commercio esistono tre tipologie con numerose taglie in base alla conformazione mammaria. Sono tutte in silicone e vengono prodotte da 5-6 case italiane ed estere e il prezzo varia dalle 270 000 alle 350 000 lire.

La protesi sarà erogata ogni 4 anni gratuitamente dal SSN senza presentazione del verbale di accertamento di invalidità (legge 449/97 art. 37). Potrà essere sostituita prima di tale periodo per i possibili cambiamenti di forma e peso del corpo e della mammella residua e per la rottura e usura del materiale.

Protesi mammarie interne e/o ricostruzione del seno

Nei casi di asportazione totale del seno è possibile inserire una protesi mammaria al silicone sotto la cute o ricostruire il seno con tessuti del proprio corpo riportati nella zona mancante. L'informazione sulle varie metodiche di ricostruzione, i tempi ed i costi dell'intervento, i giorni e l'eventuale numero di ricoveri, il risultato estetico e le possibili complicanze potranno essere richieste al

chirurgo che ha eseguito l'asportazione del seno o allo specialista chirurgo ricostruttivo. Questo fornirà anche opuscoli con figure e disegni dei vari tipi di intervento e ne dettagliano i limiti ed i potenziali estetici e funzionali. Le metodiche di ricostruzione vanno dal semplice inserimento sotto la cute di una protesi mammaria al silicone (che può essere messa in un unico tempo chirurgico o in tempi successivi dopo apposizione di una protesi ad espansione riempita gradualmente e poi sostituita) all'allestimento di lembi con cute, grasso, muscoli del dorso o dell'addome riportati nella zona della cicatrice. Le protesi attualmente in commercio sono di altissima qualità, non sono pericolose, non inducono cancro e permettono senza limitarli i controlli clinico-strumentali routinari che si effettuano dopo l'intervento oncologico. La ricostruzione completa della mammella, compreso il capezzolo e l'areola, necessita di vari interventi che prevedono anche il rimodellamento dell'altro seno. La ricostruzione può essere fatta contemporaneamente alla demolizione o in tempi successivi. In questo caso l'intervallo che intercorre tra intervento demolitivo e ricostruttivo dipende dai trattamenti oncologici in corso (radio o chemioterapia) e dalla ripresa fisica, psichica e sociale propria di ciascuna donna. Nella decisione di sottoporsi a chirurgia estetico-ricostruttiva per ritrovare la simmetria corporea è bene ricordare che il seno ricostruito potrà risultare diverso rispetto all'altro e a volte si renderà necessaria la correzione del seno rimasto. E questo non solo perché la simmetria corporea può non essere raggiunta con le metodiche ricostruttive, ma anche perché il seno rimasto può modificarsi nel corso della vita per variazioni ormonali e di peso. Ricercare la simmetria e l'estetica per via chirurgica comporta giornate di ospedalizzazione e una possibile serie di ricoveri. La decisione di sottoporsi in differita alla chirurgia estetico-ricostruttiva, presa con convizione prima o immediatamente dopo l'asportazione del seno, può essere ripensata e abbandonata nel corso del tempo: nuovi equilibri interni profondi, fisici e sociali potranno essere raggiunti nel periodo di riadattamento tanto da far "sfumare" l'idea di ulteriori interventi sanitari. In ogni caso prima di un intervento ricostruttivo è bene fare una valutazione biomeccanica (analisi della postura, del cammino, della coordinazione, della gravità, del movimento del bacino e della colonna) e seguire un buon programma di tonificazione, allentamento delle contratture, correzione dei disequilibri motori, riorganizzazione percettivo-motoria durante la fase pre- e post-operatoria.

Linfedema del braccio

In caso di pesantezza eccessiva, gonfiore o aumento lento e progressivo del volume del braccio (linfedema) è possibile che venga consigliato dal medico un trattamento drenante manuale ed un

bracciale elastico (una guaina simile alla calza elastica per gli arti inferiori usata in caso di vene varicose). Il linfodrenaggio manuale è una metodica piacevole, rilassante, efficace, ma costosa e di difficile attuazione. Occorrono strutture con terapisti esperti e dedicati a questo specifico problema post-chirurgico. Esistono vari metodi di linfodrenaggio manuale, alcuni più conosciuti perché pubblicizzati sui media ed altri più articolati e specifici. Bisogna assicurarsi che chi esegue questo trattamento, lo faccia con costanza, quotidianamente e sotto la guida e l'indicazione del medico specialista. Il supporto elastico è più facile da prescrivere, soprattutto in quelle zone dove non esistono strutture mediche riabilitative oncologiche. Il supporto ha lo scopo di eseguire un massaggio sistematico durante il giorno facilitando con la pressione elastica differenziata esterna il ritorno del circolo dell'arto superiore verso il cuore. Può essere confezionato su misura o trovarsi in commercio già preconfezionato. Se il braccio è uniformemente ingrossato può essere indicato un supporto preconfezionato; se il braccio è ingrossato in alcune parti più che in altre (es. mano e gomito) è indicato un supporto confezionato su misura. I supporti elastici non sono ancora inseriti nel nomenclatore tariffario delle protesi e sono a totale carico della persona che ne ha bisogno.

Associazioni di donne operate

Una donna operata – se lo desidera – può condividere la sua esperienza con altre persone rivolgendosi alle numerose associazioni italiane impegnate per la lotta contro il tumore del seno. Molte di queste associazioni hanno aderito al Movimento di opinione Europeo – Europa Donna. Telefonando ad Europa Donna (ED) si possono avere le informazioni delle Associazioni vicine al proprio luogo di residenza. La sede di ED è in via Broletto 43 a Milano, tel. 02-8055780/414, e-mail: edforumitaliano@tiscalinet.it.

Schema di esercizi

Sono consigliati i seguenti esercizi che possono essere eseguiti nella fase post-operatoria e durante la radioterapia.

1. Distese a letto. Braccia rilassate lungo i fianchi. Incrociare le dita. Alzare (inspirando) ed abbassare (espirando) lentamente le braccia a gomiti estesi.
2. Distese a letto. Braccia rilassate lungo i fianchi. Alzare (inspirando) ed abbassare (espirando) lentamente le braccia tenendole parallele, a gomiti estesi aprendo e chiudendo alternativamente le mani.
3. Distese a letto. Braccia rilassate lungo i fianchi. Portare le mani alle spalle e ritornare alla posizione di partenza.
4. Sedute, piedi ben appoggiati al pavimento,

- gambe divaricate, braccia rilassate lungo i fianchi. Alzare le spalle verso le orecchie e lasciarle tornare alla posizione di partenza; ruotare le spalle dall'avanti all'indietro e viceversa; spingere indietro le spalle cercando di avvicinare le scapole e ritornare alla posizione di partenza.
5. Stessa posizione dell'esercizio 4. Contrarre tutta la muscolatura del braccio chiudendo con forza a pugno le mani; rilassare la muscolatura aprendo le mani.
 6. Stessa posizione dell'esercizio 4. Appoggiare le mani ai fianchi con i pollici rivolti all'indietro. Spingere i gomiti avanti e indietro delicatamente senza spostare le mani.
 7. Stessa posizione dell'esercizio 4. Mani ai fianchi con i pollici rivolti all'indietro. Far scivolare questa volta le mani attorno alla vita avanti e indietro.
 8. Stessa posizione dell'esercizio 4. Girare lentamente la testa a dx e a sx tenendo ferme le spalle. Piegare lentamente la testa a dx e a sx. Far ruotare con ampio movimento la testa disegnando nell'aria un cerchio prima in un senso e poi nell'altro.
 9. In piedi o sedute. Braccia rilassate lungo i fianchi incrociare le dita sul davanti. Piegando i gomiti, alzare lentamente le braccia unite sopra la testa cercando poi di scivolare dolcemente dietro il collo.
 10. In piedi, di fronte ad una parete con il corpo a pochi centimetri da essa. Appoggiare le mani alla parete all'altezza delle spalle con i gomiti piegati. Far camminare lentamente le dita verso l'alto, sentire il contatto con la parete, tornare lentamente all'altezza delle spalle.
 11. In piedi, braccia lungo i fianchi, intrecciare le dita sul davanti. Alzare lentamente le braccia a gomiti estesi sopra la testa, ruotare le palme delle mani e spingere verso l'alto il più possibile.
 12. In piedi, braccia lungo i fianchi. Alzare lentamente le braccia tenute parallele e a gomiti estesi sopra la testa. Allungarsi verso l'alto con le braccia e tutta la colonna tenendo ben appoggiati i piedi per terra.
 13. In piedi o sedute, braccia lungo i fianchi. Intrecciare le dita dietro la schiena. A braccia tese spingere le mani lontano dalla schiena e ritornare.
 14. In piedi o sedute, braccia lungo i fianchi. Intrecciare le dita dietro la schiena come nell'esercizio precedente. Piegando i gomiti, portare le mani verso le spalle facendole strisciare sul dorso e ritornare in basso verso il fondo schiena.
 15. In piedi o sedute, braccia in fuori gomiti estesi. Portare le mani alle spalle piegando i gomiti, ruotandoli contemporaneamente avanti e indietro.
 16. In piedi o sedute. Mani in alto, braccia parallele, gomiti estesi; portare le mani alle spalle piegando i gomiti. Braccia in avanti, gomiti estesi; portare le mani alle spalle, piegando i gomiti.

17. In piedi o sedute. Prendere con le mani i gomiti aderenti alla vita. In questa posizione portare lentamente le braccia in alto sopra il capo.
18. In piedi o sedute. Portare un braccio verso il basso e dietro strisciandolo sul dorso. Piegare l'altro braccio dall'alto e portarlo dietro la testa. Congiungere le mani fino ad uncinarle. Ripetere l'esercizio invertendo la posizione delle braccia.
19. In piedi o sedute, braccia in fuori, gomiti estesi. Disegnare nell'aria piccoli cerchi in senso orario e antiorario con le braccia. Girare il palmo delle mani alternativamente in alto ed in basso ruotando le braccia.
20. In piedi. Braccia rilassate lungo i fianchi. A gomiti estesi riunire le mani davanti e dietro la schiena.

Allegato 4. I farmaci per il dolore, le cure palliative e l'assistenza domiciliare

Modalità d'uso dei farmaci analgesici secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità

Il protocollo terapeutico prevede l'utilizzo di una scala farmacologica sequenziale a tre gradini costituita da quattro classi di farmaci: gli antinfiammatori non steroidei (NSAID), gli oppioidi deboli e forti e gli adiuvanti. Gli NSAID e gli adiuvanti sono associabili agli oppioidi deboli e forti. Il passaggio da un gradino all'altro avviene in base all'intensità della sintomatologia dolorosa e non alla prognosi di vita.

Il primo scalino OMS prevede l'uso degli NSAID in dosi ripetute nell'arco della giornata, ad orari prefissati e a piene dosi, prevenendo i possibili effetti collaterali a livello gastrico.

Le indicazioni di massima sono riportate nella tabella 31.

TAB. 31

Ac. acetilsalicilico	300-600 mg ogni 4-6 ore
Paracetamolo	50-100 mg ogni 4-6 ore
Indometacina	50-100 mg ogni 4-6 ore
Diclofenac	50-100 mg ogni 8-12 ore
Naproxene	250-500 mg ogni 8-12 ore
Diflunisal	500-1000 mg ogni 8-12 ore
Ibuprofene	200-400 mg ogni 4-6 ore
Piroxicam	20 mg ogni 24 ore
Ketorolac	10-20 mg ogni 6-8 ore

Gli NSAID si sono mostrati efficaci nel dolore causato dalla stimolazione delle terminazioni nervose libere di fasce muscolari, tendini, membrane sierose e periostio; nel dolore causato da distensione meccanica di sottocute, pleura e peritoneo. La loro azione è ridotta nel dolore causato da lesioni di grossi tronchi nervosi. Non sempre la loro efficacia si manifesta dopo una

singola dose, spesso sono necessari due o tre giorni di trattamento affinché si verifichi una completa riduzione della produzione di prostaglandine. Gli NSAID possono essere utilizzati per un periodo di tempo limitato (mediamente da 3 a 5 settimane) per i loro effetti collaterali e per la loro dose tetto oltre la quale un ulteriore incremento non provoca un corrispettivo miglioramento della sintomatologia dolorosa. Utilizzati in associazione agli analgesici oppioidi danno un'analgesia di tipo additivo. Quando il dolore permane nonostante un corretto trattamento con gli NSAID è necessario utilizzare gli oppioidi di potenza analgesica maggiore.

Il secondo scalino OMS prevede l'uso degli oppioidi deboli chiamati anche agonisti parziali. Sono la codeina, l'ossicodone, la buprenorfina e il destropropossifene e hanno come gli NSAID un'efficacia analgesica limitata (dose tetto): ogni ulteriore incremento della dose accentua solo gli effetti collaterali.

La *codeina* viene usata in forma galenica a cialde. In genere si usano 60 mg di codeina fosfato + 325 mg di acido acetilsalicilico (oppure paracetamolo) + 9 mg di caffeina per cialda. La dose minima consigliata è di una cialda ogni 8 ore, la dose massima è di una cialda ogni 4 ore. Oltre questo limite aumentano solo gli effetti collaterali e non il beneficio analgesico: il "tetto" è intorno a 300-360 mg nelle 24 ore. In commercio esiste codeina 30 mg + paracetamolo 500 mg.

L'*ossicodone* viene usato in forma galenica in capsule o cialde contenenti 5 mg di ossicodone + 325 mg di paracetamolo. La dose minima è di 1 cps ogni 8 ore, la dose massima è di 2 cps ogni 4 ore. È possibile aumentare il dosaggio di ossicodone sino a 20 mg per capsula mantenendo invariato il dosaggio del paracetamolo.

Il *destropropossifene* è un analgesico sintetico che deriva strutturalmente dal metadone. Viene usato in forma galenica ed esiste in commercio. Ha una emivita plasmatica che va da 6 a 12 ore. Il "tetto" viene raggiunto con dosi di 300 mg nelle 24 ore. Associato alla carbamazepina ne aumenta la concentrazione plasmatica causando cefalea, vertigini, atassia, nausea, debolezza. Interferisce con gli anticoagulanti. La dose è di 2 cps da 30 mg ogni 6 - 8 ore. Le fiale i.m. sono sconsigliate poiché possono creare necrosi muscolari e sono molto dolorose.

Il terzo gradino dell'OMS prevede l'uso degli agonisti puri (oppioidi forti), qualora il sollievo del dolore con farmaci oppioidi parziali risultasse insufficiente anche ravvicinando le somministrazioni ogni quattro ore. Con gli agonisti è possibile incrementare continuamente il dosaggio sino alla massima dose tollerata.

La *morfina* può essere somministrata attraverso la via orale, sublinguale, rettale, sottocutanea, spinale, intravenosa. Viene prontamente assorbita. L'emivita plasmatica di una dose orale è di circa 2-2.5 ore; quella di una dose parenterale è di circa 1.5 ore. Il rapporto equianalgesico tra la via orale e la via parenterale è di 1/3, ma può

variare da 1/2 a 1/9. La durata dell'efficacia analgesica varia da 3 a 5 ore. La *morfina cloridrato* viene escreta per via renale e pertanto le pazienti che presentano una riduzione della clearance renale richiedono dosi minori di oppioidi per raggiungere l'analgesia. Nella insufficienza renale la morfina può essere sostituita dal metadone che ha una escrezione prevalentemente fecale. La dose iniziale di morfina dipende dalle condizioni generali della paziente e dal trattamento farmacologico precedentemente instaurato. La malata e la sua famiglia saranno educati ad aumentare regolarmente il dosaggio del 50% fino a trovare la dose analgesica individuale. Per garantire il riposo notturno è indicato raddoppiare l'ultima dose serale e se la paziente riesce a passare una buona notte non è necessario svegliarla per farle assumere il narcotico ad intervalli regolari. Nella fase di adattamento farmacologico il contatto continuo, anche telefonico, con il curante è doveroso. Quando, nonostante un uso corretto della soluzione di morfina, vi sono crisi di dolore unicamente dovute al movimento è indicato associare un antinfiammatorio non-steroido.

La *morfina per via orale*, preferita per la facilità di assunzione da parte della persona sofferente e di somministrazione da parte dei suoi familiari, è disponibile in soluzione acquosa o in compresse a lento rilascio. La soluzione acquosa può essere preparata al 5 per mille (1 cc = 5 mg di morfina cloridrato). Le concentrazioni maggiori (10 o 20 per mille) sono utilizzate quando la deglutizione è difficoltosa. La dose iniziale è di 10-15 mg per os ogni 4 ore. Se le condizioni sono scadute è preferibile iniziare con dosaggi più bassi come 5 mg ogni 4 ore. Le compresse a lento rilascio di morfina solfato sono reperibili alle dosi di 10-30-60-100 mg. Provocano una minore incidenza di nausea e vomito rispetto alla morfina in soluzione acquosa ed hanno il vantaggio di somministrazioni meno frequenti cioè ogni 12 ore o al massimo 8 ore. Nella fase di adattamento farmacologico è più indicato iniziare la terapia con morfina in soluzione acquosa ed una volta stabilito il dosaggio ottimale passare ad una dose equivalente di morfina compresse a lento rilascio suddivisa in due somministrazioni die. La *morfina per via sub-linguale* è indicata in presenza di disfagia, vomito, ostruzione intestinale; il salto del filtro epatico garantisce la biodisponibilità del farmaco. La dose iniziale è di 8 mg ogni 8 ore aumentando il dosaggio o riducendo l'intervallo di assunzione sino al raggiungimento dell'analgesia. La *morfina per via rettale* va creata utilizzando capsule di gelatina dura idrosolubile in cui viene iniettato, mediante un ago da insulina, il contenuto di una fiala di morfina cloridrato da 10 o da 20 mg. Questo preparato può essere somministrato ogni 6-8 ore. Tale via di somministrazione può avere un ruolo nel controllo del dolore acuto in pazienti già in trattamento con oppioidi ad orari prefissati mediante altra via. L'*infusione sottocutanea continua* di morfina è indicata quando la paziente è impossibilitata ad assu-

mere la morfina per bocca per intolleranza o inefficacia. Questo tipo di somministrazione presenta caratteristiche comuni alla via parenterale (bypass del metabolismo epatico di primo passaggio, biodisponibilità superiore al 90%, azione sui recettori spinali e sovraspinali). La somministrazione tramite una pompa a siringa azionata elettricamente porta ad una minor incidenza di nausea, vomito e stipsi rispetto alla morfina per os probabilmente per la minor concentrazione di morfina a livello intestinale. Con questo sistema la percentuale di persone con dolore incontrollabile e necessitante la somministrazione di analgesici ed anestetici per via spinale (*peridurale o subaracnoidea*) si riduce al 10%. L'utilizzo del catetere spinale è da limitarsi a casi ben selezionati perché la gestione della terapia non è facile. Attraverso il catetere spinale è possibile somministrare i farmaci oppioidi a dosi singole o in infusione continua mediante pompe esterne. Per passare dalla via orale alla via peridurale il rapporto di conversione per un dosaggio equianalgesico può variare da 3:1 a 6:1, mentre per il passaggio alla via subaracnoidea tale rapporto è di 12:1. La somministrazione *intravenosa a boli* dà luogo ad un'analgesia molto rapida (da 10 a 15 minuti), ma di breve durata. L'infusione intravenosa continua dovrebbe essere considerata solo per le pazienti portatrici di un catetere venoso centrale precedentemente impiantato che presentano diatesi emorragica, malassorbimento, disfagia, notevole riduzione della massa muscolare, vomito, occlusione intestinale e difficoltà a raggiungere l'analgesia attraverso altre vie di somministrazione. Vi è un'ampia variabilità individuale nell'incremento di dosaggio durante l'infusione intravenosa continua. Le dosi medie di morfina iniziali si aggirano sui 15 mg/ora e quelle alla fine del trattamento sui 50 mg/ora. Le pazienti in trattamento con dosi parenterali ripetute passeranno all'infusione intravenosa continua con lo stesso farmaco, utilizzando lo stesso dosaggio nelle 24 ore. La somministrazione di un oppioide diverso deve prevedere la riduzione del dosaggio da 1/2 a 2/3. Gli effetti collaterali più importanti sono rappresentati da sedazione, confusione, stipsi e miocloni.

Il *metadone* è un analgesico oppioide sintetico che ha effetti simili a quelli della morfina reperibile in farmacia anche sotto forma di sciroppo. L'emivita plasmatica di una singola dose per via orale è di circa 15 ore; l'emivita può aumentare fino a 2 o 3 giorni in caso di assunzioni regolari con possibili problemi di accumulo. Anche se l'emivita è molto lunga l'analgesia dura da 6 a 8 ore. La dose iniziale è di 5 mg ogni 6 ore per via orale per tre giorni per poi passare a 15-20 mg suddivisi in 2 o 3 somministrazioni quotidiane. Le dosi di metadone devono essere monitorate giornalmente nelle pazienti anziane o con disturbi psichici o sintomi confusionali, in presenza di ipertensione endocranica, insufficienza respiratoria, epatica o renale. Sono state dimostrate interazioni con la cimetidina che ne inibisce il metabolismo e può portare ad un aumento della son-

nolenza o al coma e la nifampicina che ne accelera il metabolismo e può, in qualche circostanza, provocare sintomi di astinenza.

Gli effetti collaterali dei farmaci oppioidi possono manifestarsi sia nella fase di induzione farmacologica sia in quella di mantenimento, ma solo raramente sono causa di interruzione della terapia. *Stipsi*. Gli oppioidi esercitano un'azione diretta sui recettori del plesso mioenterico con riduzione delle secrezioni e della peristalsi. Il diminuito apporto di liquidi, la forzata inattività e la scarsa dieta aggravano la situazione. È necessario un trattamento profilattico che prevede una maggiore introduzione di liquidi e l'utilizzo di agenti osmotici (lattulosio), lubrificanti (paraffina liquida), catartici (magnesia citrato), stimolanti della funzionalità del grosso intestino (senna). Utile il clisma di pulizia.

Nausea e vomito. Gli oppioidi, somministrati per via orale, stimolano direttamente la zona trigger chemorecettore; ritardano lo svuotamento gastrico, aumentano l'eccitabilità vestibolare. I farmaci antiemetici più efficaci sono quelli che agiscono sui recettori dopaminergici quali i butirrofenoni, le fenotiazine e la metoclopramide.

Sonnolenza. È frequente durante le prime 24-72 ore di trattamento. È causata sia dal sollievo del dolore che porta ad una riduzione dell'ansia ed a rilassamento, sia da un eccessivo dosaggio del farmaco che si manifesta con miiosi bilaterale.

Confusione. Si riscontra soprattutto nelle persone che hanno metastasi cerebrali, insufficienza epatica, renale, respiratoria, ipercalcemia, iponatremia, sepsi, febbre.

Depressione respiratoria. Non rappresenta un problema clinico rilevante. Dopo somministrazioni ripetute dell'oppioide si sviluppa una tolleranza fisica agli effetti della morfina sul centro respiratorio. Qualora venisse notata una depressione respiratoria verrà utilizzato il naloxone.

Tolleranza. I farmaci oppioidi ed in particolare gli agonisti puri sviluppano fenomeni di tolleranza. Con questo termine si intende la riduzione di intensità degli effetti prodotti da una singola dose di farmaco dopo ripetute somministrazioni e la necessità di incrementare i dosaggi per ottenere lo stesso risultato analgesico. La tolleranza si sviluppa parallelamente alla dipendenza fisica, ma entrambe non costituiscono un limite all'uso degli oppioidi a scopo analgesico. L'assunzione degli oppioidi può essere sospesa in maniera graduale nell'arco di una settimana.

Linee guida per un corretto utilizzo dei farmaci oppioidi. Prescrivere un solo tipo di oppioide per volta; somministrare l'oppioide ad orari prefissati in base alla durata d'azione e all'emivita plasmatica e non al bisogno; ricercare la dose analgesica individuale; utilizzare la via orale quando possibile; utilizzare farmaci adiuvanti per prevenire gli effetti indesiderati; passare dagli agonisti parziali agli agonisti puri in caso di inefficacia con dosaggi pieni; non associare agonisti oppioidi puri o parziali ad oppioidi agonisti-antagonisti.

I farmaci adiuvanti

I corticosteroidi. Possono essere utilizzati come analgesici, stimolanti dell'appetito ed eufonizzanti. Trovano specifica indicazione nei dolori da compressione nervosa (radicolare o midollare), nell'ipertensione endocranica (tranne i casi da ostacolato deflusso liquorale) e nel dolore da metastatizzazione ossea diffusa. I corticosteroidi più utilizzati sono il prednisone, il prednisolone e il desametasone. Nel *dolore da compressione nervosa* sono indicati 10 mg di prednisone 3 volte al dì o 4 mg di desametasone al dì per 10 giorni con riduzione progressiva fino ad una dose minima di mantenimento. *Nell'ipertensione endocranica* è indicata una dose iniziale di 8 mg di desametasone 2 volte al dì. È possibile ridurre tali dosaggi dopo 7-10 giorni. *Nella compressione midollare* sono necessari dosaggi iniziali molto più elevati fino a 100 mg al dì, riducendoli progressivamente die durante la radioterapia. *Gli effetti collaterali dei corticosteroidi* sono: la sodio-ritenzione con possibile ipertensione arteriosa secondaria; il diabete steroideo; la dispepsia e il sanguinamento gastrointestinale; l'immuno-depressione che condiziona un'alta incidenza di infezioni, specie la candidosi del cavo orale; l'agitazione psicomotoria fino alla psicosi acuta.

Il medrossiprogesterone acetato ad alte dosi (500-1000 die per os o i.m.) è efficace in più del 60% dei casi di metastasi ossee algiche con miglioramento della cenestesi. Va usato con cautela in pazienti con ipertensione arteriosa, diabete mellito, gastropatia.

Gli antidepressivi triciclici. Sono usati per la loro azione analgesica (bloccano il re-uptake della serotonina aumentandone la biodisponibilità a livello centrale); il potenziamento dell'attività analgesica degli oppioidi; la loro azione sedativa ipnotica. Vengono prescritti soprattutto nella nevralgia post-erpetica; nelle disestesie da lesione parziale o totale del tessuto nervoso (dolore da deafferentazione); negli stati depressivi reattivi. I più utilizzati sono l'amitriptilina 10-75 mg/die; la clorimipramina 10-75 mg/die; l'imipramina 10-75 mg/die. A questi a volte si associa la flufenazina 1-3 mg/die.

Gli anticonvulsivanti. Sono utili nel dolore da deafferentazione (dolori riferiti come scosse, fitte, formicolii) poiché sopprimono la scarica neuronale spontanea. Vengono utilizzati la carbamazepina e la fenitoina: la dose iniziale di carbamazepina è 100 mg al dì aumentabile di 100 mg ogni 3-4 giorni sino ad una dose massima di 400 mg al dì; la dose iniziale di fenitoina è 100 mg al dì e va aumentata gradatamente di 25-50 mg sino ad una dose totale di 250-300 mg al dì. I principali effetti collaterali comprendono nausea, vomito, atassia, vertigini, sonnolenza, leucopenia.

I neurolettici. Sono farmaci ad attività antipsicotica ed antiemetica. Rientrano in questa categoria le fenotiazine ed i butirrofenoni. Piccole dosi di questi farmaci, associate alla morfina per via orale, possono essere utili nelle pazienti con for-

te componente psicologica e con vomito di origine centrale.

Le benzodiazepine. Vengono usate quando il dolore è accompagnato da ansia, insonnia, contratture muscolari. I farmaci elettivi sono il diazepam e derivati e l'alprazolam per via orale. Nelle pazienti che necessitano solo di un ipnoinduttore sono indicate le benzodiazepine di sintesi, come l'oxazepam ed il triazolam avendo essi una breve emivita plasmatica.

Effetti collaterali dei farmaci adiuvanti. Secchezza delle fauci, stipsi, ritenzione urinaria, tachicardia, ipotensione posturale, sonnolenza, esantemi, aritmie.

Interventi di blocco delle vie nervose. I trattamenti neurolesivi, indicati nei dolori radicolari, interrompono il passaggio della sensazione dolorosa, ma provocano spesso fenomeni disestesici e ipostenia. Per tali motivi sono poco prescritti.

Trattamento palliativo degli altri sintomi

Il dolore non è l'unico sintomo presente nella fase avanzata. L'anoressia, la debolezza, il vomito, la stitichezza, la dispnea, le piaghe da decubito generano sofferenze fisiche e psicologiche spesso più intense dello stesso dolore. Questi sintomi vanno quindi considerati e opportunamente trattati.

Anoressia. È spesso associata ad uno stato d'ansia e/o di depressione. Le cause sono da ricercare nella patologia del cavo orale, nelle alterazioni del gusto, disidratazione, stipsi, nausea e vomito. La terapia non ha lo scopo di fornire una nutrizione ottimale che faccia recuperare il peso perduto, ma quello di riportare ad una sensazione di gusto e di piacevolezza del cibo e di evitare gli effetti della malnutrizione e della disidratazione. Un pasto effettuato in compagnia; i cibi, scelti e desiderati dalla malata, ben rappresentati nel piatto e serviti con amorevole dolcezza valgono più del trattamento farmacologico qui di seguito elencato:

- *cortisonici:* prednisone 10 mg per 3 volte al dì inizialmente, poi 5 mg per 3 volte al dì; prednisolone 125 mg una fiala i.m. o ev al dì; desametasone 4-8 mg al dì;
- *progestinici:* megestrolo acetato 160 mg 2 volte al dì; medrossiprogesterone acetato 500-1000 mg al dì;
- *anabolizzanti:* nandrolone decaonato fl. i.m. 25-50 mg, 1 fiala alla settimana;
- *stimolanti centrali dell'appetito:* ciproeptadina 3-4 cpr./die o sciroppo.

L'alimentazione deve essere iperproteica e di piccolo volume (uova, carne, formaggi stagionati); gli alimenti ben tritati vanno veicolati in acqua, latte, brodo, semolino, succhi, spremute di frutta; si possono aggiungere integratori proteici. Se l'anoressia è indotta da farmaci ne va considerata la sospensione; se è secondaria a nausea e vomito va prescritto un antiemetico e se è secondaria a irritazione gastrica può essere preve-

nuta con un gastroprotettore. L'opportunità di iniziare una nutrizione parenterale va considerata di fronte ad una prognosi di vita di alcuni mesi e solo nel rispetto della volontà della paziente.

Nausea e vomito. Il vomito è un atto riflesso il cui stimolo scatenante può avere origine in diverse parti dell'organismo ed è regolato da un centro situato nella formazione reticolare dorso-laterale del bulbo che integra le diverse afferenze. Gli NSAID possono causare nausea e vomito attraverso l'induzione di una gastrite. Vanno utilizzati farmaci gastroprotettoni quali: cimetidina (400 mg/die), ranitidina (300 mg/die), misoprostol (800 mg/die). Per il trattamento a breve termine di ulcere gastriche e duodenali si utilizza l'omeprazolo (20 mg/die). Gli oppioidi provocano sia un rallentamento dello svuotamento gastrico che una stimolazione della zona trigger e dell'apparato vestibolare. Gli antiemetici di scelta sono l'aloiperidolo 1.5-5 mg alla sera; la proclorperazina (5 mg ogni 4-8 ore; la metoclopramide sciroppo o compresse 3 volte al dì.

Stipsi. Può essere causata da disidratazione, debilitazione, confusione mentale, paralisi, dispnea, patologia specifica del grosso intestino, trattamenti antalgici. Una serie di sintomi possono accompagnare la stipsi: senso di pienezza intestinale, flatulenza, cattivo sapore in bocca, lingua impastata, apatia e stanchezza, anoressia, sonnolenza, stato confusionale (nelle pazienti molto anziane e defedate), dolore addominale, nausea e vomito, disturbi urinari per impatto delle feci nel retto. Prima di iniziare un trattamento antistipsi vanno indagate le abitudini intestinali (frequenza, consistenza, difficoltà o facilità al passaggio delle feci); le abitudini alimentari e l'uso di lassativi e oppioidi. La strategia terapeutica della stipsi si basa, fin dove è possibile, sulla sua prevenzione e consiste nel correggere la malnutrizione integrando la dieta con alimenti ad alto contenuto di fibre come crusca, cavoli, carote, frutta, insalata; far assumere quantità soddisfacenti di liquidi durante la giornata evitando il più possibile l'uso delle fleboclisi; mobilitare la paziente se è ancora in condizione di muoversi; utilizzare i lassativi regolatori. I farmaci di scelta sono: la senna cpr. 1 per 3 al dì aumentando la dose in rapporto all'aumento del farmaco oppioide; il lattulosio 30 ml 2 o 3 volte al dì associato eventualmente alla senna; il bisacodile, supposte 10 mg una volta al dì; clisma a base di fosfati ogni due o tre giorni se le supposte sono inefficaci.

Dispnea. È un sintomo soggettivo e non sempre correlato alla gravità della patologia respiratoria. L'intervento terapeutico è principalmente farmacologico, ma anche ambientale e psicologico. È importante creare attorno alla malata un clima di massima tranquillità perché ogni emozione può scatenare una crisi dispnoica acuta o peggiorarne una preesistente. L'inalazione di marcaina nebulizzata allo 0.25% può calmare la dispnea, ma essere mal tollerata dalla mucosa orale.

Crisi dispnoiche acute. Quanto più la mancanza di respiro è inattesa ed inspiegabile tanto più la

paziente entrerà in uno stato d'ansia che a sua volta aumenta la dispnea. Anche se la dispnea non si accompagna a dolore è possibile prescrivere la morfina in quanto riduce la frequenza respiratoria senza causare una depressione respiratoria. Il dosaggio iniziale è di 5 mg per os ogni 4 ore, la dose va regolarmente aumentata fino ad ottenere una risposta soddisfacente per la paziente. Se la terapia con morfina è già in corso va valutata la possibilità di aumentare la dose di base; nel caso la paziente sia anche ansiosa si può aggiungere diazepam 10 mg.

Dispnea terminale in stato di lucidità. È la situazione più carica d'angoscia e più stressante per la paziente, i familiari e lo staff medico che l'assiste. La morte per soffocamento in stato di lucidità traumatizza molto anche i familiari: essi porteranno con sé il ricordo di una morte sofferta dalla loro congiunta e creerà ulteriori problemi nella fase del lutto. È doveroso evitare lo stato d'angoscia sedando la paziente fino a procurarle uno stato di quiete e di sonno. La terapia della dispnea terminale consiste nella somministrazione di morfina più clorpromazina in infusione endovenosa continua a goccia lenta. Se la paziente non ha mai assunto morfina si può iniziare con 40 mg associati a 100 mg di clorpromazina in 100 ml di soluzione fisiologica; se la paziente è già in trattamento con morfina va aumentata la dose. Quando la via venosa è difficilmente utilizzabile somministrare per via intramuscolare 20 mg di morfina più 50 mg di clorpromazina ogni 8 ore come dose iniziale. Gli intervalli di somministrazione vanno progressivamente accorciati a seconda della necessità. Quando è presente il rantolo terminale dovuto alla presenza di secrezioni tracheo-bronchiali alla terapia narcotica è necessario aggiungere il butilbromuro di scopolamina 20 mg ogni 4 ore per via i.m.

Versamento pleurico. Se è sintomatico deve essere drenato evitando di togliere una quantità di liquido maggiore di un litro e mezzo per volta. Se il liquido si riforma solo dopo alcune settimane un trattamento di questo tipo è giustificato, ma se il liquido si riforma in pochi giorni diventa più traumatico eseguire continue toracentesi. È possibile allora instillare nella pleura un agente ad azione fibrotica per prevenire l'accumulo di liquido dopo toracentesi. Poiché residua un temporaneo dolore pleurico è necessario somministrare preventivamente farmaci analgesici. Anche il drenaggio di un versamento pleurico deve essere attentamente valutato e deciso in base alla prognosi. Se il versamento non causa difficoltà respiratoria e non altera la qualità di vita e se la paziente non lo desidera si può evitare l'intervento traumatico e doloroso.

Linfangite carcinomatosa. Viene trattata con desametasone 8 mg 2 volte al dì per via intramuscolare per una settimana; il dosaggio va ridotto progressivamente nelle settimane successive.

Ipertensione endocranica. Desametasone 64 mg i.m./die iniziali e poi diminuire progressivamente la dose fino ad un mantenimento di 8 mg/die.

Associare diuretici come mannitolo 250 ml al 18% ed un antistaminico.

Turbe metaboliche. Nell'uremia aloperidolo 1.5-3 mg i.m. o per os alla sera oppure clorpromazina 50 mg i.m.; nell'insufficienza epatica desametasone 4-16 mg/die; nell'ascite diuretici, metoclopramide 10 mg ogni 8 ore, paracetamolo. Nell'ipercalcemia i cui sintomi sono rappresentati da sonnolenza, sete, poliuria, nausea, vomito, anoressia, stipsi e stato confusionale, il trattamento consiste nell'idratazione e nella somministrazione di bifosfonati.

Stomatite o mucosite. Può essere legata a cause infettive, malnutrizione, cachessia neoplastica, immunodepressione da chemio e/o radioterapia. La stomatite si manifesta con arrossamento, erosione, ulcerazione del cavo orale, emorragie nelle pazienti trombocitopeniche e causa dolore, bruciore, disfagia con compromissione nutrizionale. La diagnosi si attua mediante colture orali per aerobi, anaerobi, virus, funghi. Il trattamento della stomatite si avvale di lavaggi pulenti, antisettici e analgesici. I lavaggi pulenti si attuano con perossido di idrogeno al 3-6% diluito in acqua con un rapporto di 1/4. I lavaggi antisettici si attuano con esetidina collutorio che rimane nei tessuti del cavo orale 8-10 ore. I lavaggi analgesici si attuano con 7ml di xylocaina al 2% in 20 ml di idrossido di magnesio e alluminio in sciroppo (la soluzione può essere ingenua se vi è disfagia con oligodinia); benzidamina cloridrato assorbita attraverso la mucosa buccale.

Candidosi orale. È legata ad una diminuzione delle difese immunitarie, ad autoinfezione con la candida gastrointestinale normalmente presente, alla terapia con corticosteroidi. Può manifestarsi in forma acuta (pseudomembranosa, ipertrofica, atrofica) o cronica (atrofica, mucocutanea) o come stomatite angolare. La terapia consiste in asportazione delle placche con una spatolina; pennellature con violetto di genziana; nistatina 1 ml ogni quattro ore meglio con cubetti di ghiaccio; fluconazolo 50-150 mg/die per 7 dì; anfotericina B sospensione orale alla dose di 5 ml~500 mg 2-4 volte al dì; miconazolo cp da 500 mg 2/die per 10 dì oppure gel orale 1/2 misurino 4 volte/die. I cibi e le bevande consigliate sono: thè tiepido zuccherato, cioccolata tiepida, frappè, frullati al latte, succhi di mela, zuppa di pollo, crema di vegetali, crema di riso, carne omogeneizzata, purea di patate, verdure cotte e passate, zabaglione, gelati, budini, yogurt.

Decubiti. Vanno prevenuti ispezionando giornalmente le parti più esposte al rischio di ulcere e utilizzando materassi ad aria o ad acqua (il più semplice è un materasso da spiaggia riempito d'acqua). La paziente va mobilizzata ogni 2 ore e massaggiata con sapone di Marsiglia evitando traumatismi e macerazioni da incontinenza. Usare uno spray al silicone se la cute è arrossata; la tintura con violetto di genziana se vi è un'abrasione superficiale. In caso di vescicola chiusa mantenere la vescicola intatta; l'escara asintomatica va rimossa solo se la paziente ha una

prognosi superiore ad un mese di vita; un'ulcera pulita con granulazione rossa va detersa con amuchina o H₂O₂ 1.5%, va esposta all'aria o asciugata con il phon e va medicata preoccupandosi di mantenere asciutta la medicazione. Nell'ulcera infetta alternare medicazioni umide con antisettici a medicazioni asciutte, esponendo all'aria la parte. Terapia locale antalgica con 10 cc di fisiologica + 10 cc di carbocaina al 2% + 4 cc di tintura di laudano. In ogni caso va evitata la compressione. Le applicazioni con laser HeNe (apparecchio home care), aiutano il processo di cicatrizzazione.

Le cure palliative

Le cure palliative iniziano quando è stata valutata ed espletata ogni possibilità terapeutica oncologica e la malattia progredisce tendendo a debilitare la persona. In questa fase è necessario che il medico, primo fra tutti, sia pronto ad affrontare la realtà della inguaribilità e della morte e si convinca ad utilizzare le terapie mediche esclusivamente per ridurre la sensazione di sofferenza senza accanimenti causali. Più che in altri momenti curativi i terapeuti sono chiamati a recuperare il senso profondo della medicina come scienza ed "arte" riscoprendo la capacità di saper ascoltare e di entrare in rapporto con la persona nella sua unità psico-fisica, emozionale e spirituale, prestando attenzione alle sue relazioni ed al suo contesto. Vanno privilegiati gli aspetti qualitativi della vita che rimane, dando significato e senso ad ogni dettaglio e desiderio.

Il dolore è il sintomo fisico più frequente, un dolore totale che coinvolge la persona, il sistema familiare e quello terapeutico. Va combattuta la convinzione che il dolore sia inevitabile ed intrattabile e che la somministrazione dei narcotici crei dipendenza, tolleranza e depressione respiratoria.

Per mettere in atto una corretta terapia antalgica bisogna instaurare una buona comunicazione con la donna e la sua famiglia; praticare un accurato esame clinico per definire natura, sede e durata del dolore, la sua insorgenza, i fattori scatenanti ed i segni e sintomi associati; valutare la percezione soggettiva del dolore, il livello di ansia e depressione, l'ideazione suicidale e quanto il dolore interferisca con le attività di vita quotidiana, il lavoro, la vita sociale; scegliere la modalità terapeutica più semplice prima di utilizzare tecniche complicate e costose; rivalutare continuamente il grado di sollievo e l'intensità residua del dolore, lo stato psicologico, funzionale e la qualità della vita dell'intero sistema familiare.

Il trattamento antalgico deve avvalersi di un approccio multimodale. Dapprima vanno valutati ulteriori spazi per la radio, ormono e chemioterapia a scopo antalgico. Nei casi di insufficiente controllo del dolore, queste terapie andranno interrotte e sostituite dalla somministrazione di farmaci analgesici da soli o combinati con altri

farmaci sintomatici. Il completo sollievo dal dolore non è sempre raggiungibile ma con una buona condotta multimodale il dolore può essere reso tollerabile nel 90% dei casi.

Assistenza domiciliare continua

La carenza di strutture sanitarie specializzate per la cura dei sintomi nella fase terminale (hospices, reparti di cure palliative) e l'alto costo dei posti letto in ospedale fanno sì che la casa della malata diventi il luogo di cura obbligato. Essa risulta comunque anche il luogo più idoneo e, nell'80% dei casi, quello più desiderato dalla paziente. Problemi di natura tecnica a casa sono la somministrazione e la modulazione delle terapie farmacologiche, l'esecuzione di pratiche infermieristiche (medicazioni, cateterismi, clisteri) o mediche (recinzioni di ulcere da decubito, toracentesi, paracentesi) o ortesiche (lo stare coricati può richiedere un materassino pneumatico o antidecubito, lo spostarsi per la casa una carrozzella, l'evacuare una comoda) o socio-sanitarie (indicazione e riconoscimento dei possibili sussidi assistenziali ed economici).

Interventi assistenziali sono rappresentati da tutto quanto richieda un'ammalata durante la sua giornata: è assistenza nutrirla, lavarla, farle compagnia, rispondere alle sue domande, sedare le sue ansie e paure, sbrigare le faccende domestiche, risolvere i numerosi problemi burocratici che l'inabilità crea. È assistenza occuparsi dei familiari, trovare vie per aiutarli economicamente nelle spese di assistenza; stare loro vicini nel momento del decesso e nella fase del lutto. Per questi motivi l'intervento domiciliare si concretizza nel coordinamento e nell'interazione di figure diverse (medici, infermieri, assistenti sanitarie e sociali, terapisti della riabilitazione, psicologi, volontari) in un lavoro di équipe che si affianca ai Servizi Ospedalieri competenti. Il compito dell'équipe è prima di tutto quello di contattare il medico della paziente ed organizzare insieme a lui l'intervento domiciliare costituito da visite settimanali o con una frequenza maggiore a seconda della necessità. L'infermiere svolge le prestazioni di competenza e controlla l'efficacia delle terapie prescritte, rileva la presenza di nuovi sintomi e le necessità della paziente, parla con i familiari dei problemi che di volta in volta emergono e valuta la necessità di

inserire i volontari. Solo l'esperienza, la profonda motivazione a questo lavoro, la specializzazione professionale, l'ampio margine di autonomia decisionale ed organizzativa ed il costante impegno formativo e di aggiornamento fa sì che gli infermieri riescano a portare avanti questo complesso lavoro. Il volontario che entra nella équipe di assistenza domiciliare deve avere una genuina e profonda motivazione personale, disponibilità e capacità comunicativa. I volontari sono selezionati in base a criteri di personalità e motivazione e partecipano a corsi di formazione per l'educazione al lavoro di gruppo e per usare tecniche diversionali ed occupazionali che facilitino le relazioni interpersonali. Il loro ruolo è quello di tenere compagnia alla malata e di aiutare i familiari nel disbrigo di commissioni e pratiche burocratiche. L'attività dello psicologo nell'ambito della medicina palliativa costituisce uno strumento di supporto e di terapia essenziale per i familiari e per gli operatori coinvolti nell'assistenza i quali, a loro volta, potranno maturare anche un approccio psicologico nei confronti della malata. L'intervento dello psicologo si sviluppa in quattro settori: controllo delle dinamiche dell'équipe (il contatto quotidiano con malate che evocano costantemente l'immagine della morte personale, l'inevitabile loro morire, la sofferenza e la disperazione loro e dei familiari provocano in tempi più o meno brevi usura, attenuazione dell'impegno, crisi depressive, aggressività); supervisione dei volontari (il volontario può essere oggetto e causa di stress e necessita di particolare protezione poiché deve confrontarsi con la morte di una persona con cui può instaurare rapporti affettivi con inevitabili sindromi da lutto); colloqui con i familiari (che spesso si sentono inadeguati o impotenti di fronte alla malattia divenuta inguaribile e hanno difficoltà di comunicazione con la malata e tra di loro); colloqui con la malata (talvolta un colloquio tra psicologo e malata è in grado di rivelare aspetti e problemi sfuggiti ad altri componenti dell'équipe permettendo una migliore comprensione e facilitando, in ultima analisi, i rapporti di cura ed assistenza). È importante che tutti i membri dell'équipe si riuniscano settimanalmente per discutere sotto ogni profilo l'assistenza alla malata.

Gli interventi domiciliari sono supportati dal Servizio Sanitario Nazionale e da enti privati quali la Fondazione Floriani, la Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori, la Vidas.

Finito di stampare nel
mese di novembre 2003
per conto della Scientific Press s.r.l.
Riedizione 2013
Riccardo Faggiana