



Progetto Amaltea

Modelli Gestionali Interaziendali per la continuità assistenziale e la cura a domicilio orientata al paziente

ricerca finanziata dal Min. Sal. ex art. 12 bis c. 6 d.lgs 229/99

www.progettoamaltea.it



Il Tumore della Mammella

Criteri orientativi per la definizione di percorsi diagnostico terapeutici

Autore della pubblicazione ***Dr. Francesco Giotta, Dr. Antonio Guido, Prof. Francesco Schittulli***

Supervisore per i percorsi ***Dr. Evaristo Maiello, Dr. Giuseppe Colucci***

Coordinatore di Progetto ***Dr. Pietro Milella***

IRCCS Ospedale Oncologico di Bari Via Hahnemann 10, 70126 Bari

EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

Il carcinoma della mammella costituisce il tumore a maggiore incidenza nella popolazione femminile occidentale. L'incidenza del cancro della mammella presenta un'ampia variabilità geografica. L'Italia, con una stima di circa 40.000 nuovi casi annui, si pone di poco al di sotto dei valori medi europei. I dati disponibili dei registri tumori italiani evidenziano un'ampia variabilità nelle diverse aree del Paese: valori inferiori di circa il 30% nelle regioni del Sud rispetto alle regioni del Nord. Il rischio cumulativo di ammalarsi di carcinoma mammario (in assenza di mortalità per altre cause) è nel corso della vita di una donna italiana dell'8% rispetto al 12% degli Stati Uniti.

L'incidenza del carcinoma della mammella aumenta con l'età e la tendenza all'incremento dell'incidenza in Italia nelle ultime decadi è riconducibile sia a fenomeni generazionali sia alla tempestività della diagnosi in relazione a campagne di screening e/o di informazione sanitaria. Nella Relazione sullo Stato di Salute degli Italiani nel 2002 il Ministero della Salute indica che «l'incidenza e la prevalenza del tumore della mammella sono in aumento, anche a causa dell'invecchiamento della popolazione».

Alcuni fattori sono stati associati con un rischio aumentato di sviluppare questa neoplasia; si distinguono:

fattori di rischio individuali

- età
- razza
- familiarità
- età
- storia riproduttiva (numero gravidanze, età del menarca e della menopausa)
- pregressa patologia displasica o neoplastica della mammella
- obesità

fattori di rischio ambientali

- dieta
- sostanze ormonali
- radiazioni ionizzanti

Al momento attuale è difficile identificare le alterazioni biopatologiche che caratterizzano le fasi precoci dello sviluppo del carcinoma della mammella sebbene mutazioni di alcuni geni (BRCA1 e BRCA2) siano state correlate con la insorgenza di tumori in famiglie ad alto rischio.

Per una diagnosi precoce di carcinoma mammario la diagnostica strumentale assume un ruolo fondamentale. Lo screening mammografico ha permesso di effettuare diagnosi di forme sucliniche, non palpabili di carcinoma mammario. In 6 studi randomizzati, la riduzione globale di mortalità, in donne con età compresa fra i 40 e 74 anni, è stata del 22%. Gli studi hanno dimostrato una significativa riduzione di mortalità nelle donne con età uguale o superiore ai 50 anni. I vantaggi dello screening in pazienti di età inferiore ai 50 anni sono più modesti ma risultano maggiormente evidenti ad un più lungo periodo di

follow-up. E' presumibile che gli apparecchi di ultima generazione impiegati nella diagnostica per immagini possano contribuire ad aumentare la percentuale di riduzione di mortalità anche nelle pazienti giovani. Comunque, allo stato attuale ancora l'80% delle donne scopre da sé un carcinoma della mammella.

La integrazione diagnostica clinica, radiologica e citopatologica può diminuire il numero dei falsi negativi. L'approccio multidisciplinare integrato costituisce la caratteristica più rilevante dell'iter diagnostico a cui vengono sottoposte le pazienti con patologia mammaria.

PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

Paziente sintomatica

Viene definita come tale la paziente clinicamente sintomatica con tumefazione palpabile. Le tumefazioni possono essere rappresentate da un'area di addensamento, una nodularità. Qualsiasi tumefazione palpabile deve essere valutata con esame citologico (FNAB). L'ottica è quella di offrire la tripletta diagnostica per ogni nodulo rilevato. Il principio di concordanza delle tre valutazioni è alla base della decisione di sottoporre o meno la paziente alla biopsia chirurgica escissionale.

Stadiazione preoperatoria

Le pazienti candidate all'intervento chirurgico per carcinoma della mammella già diagnosticato in sede-preoperatoria con valutazione multidisciplinare devono essere sottoposte ad esami ematochimici (CEA e CA 15-3 inclusi), Rx torace, ecografia epatica, scintigrafia ossea, valutazione della funzionalità cardiaca (ECG, ecocardiogramma bidimensionale).

Trattamento per stadio/tipo istologico

Gli intenti terapeutici per carcinomi della mammella allo stadio 0-III sono la cura ed il prolungamento della sopravvivenza. Gli intenti terapeutici per il carcinoma della mammella allo stadio IV sono la palliazione ed il prolungamento della sopravvivenza.

Tumori epiteliali maligni

NON INVASIVI

- Carcinoma intraduttale (idem con Paget del capezzolo)
- Carcinoma globulare in situ

INVASIVI

- Carcinoma duttale infiltrante (N.A.S.)
- Carcinoma duttale infiltrante (N.A.S.) con Paget del capezzolo
- Carcinoma duttale infiltrante con predominante componente intraduttale
- Carcinoma lobulare infiltrante
- Carcinoma midollare
- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma papillare infiltrante
- Carcinoma tubulare
- Carcinoma adenoide cistico

- Carcinoma secretoio (giovanile)
- Carcinoma apocrino
- Carcinoma con metaplasia
- Carcinoma con cellule giganti tipo osteoclasti
- Carcinoma cistico ipersecretorio invasivo
- Carcinoma con differenziazione endocrina
- Carcinoma ricco in glicogeno
- Carcinoma ricco in lipidi
- Carcinoma cribiforme invasivo

Classificazione in stadi pTN

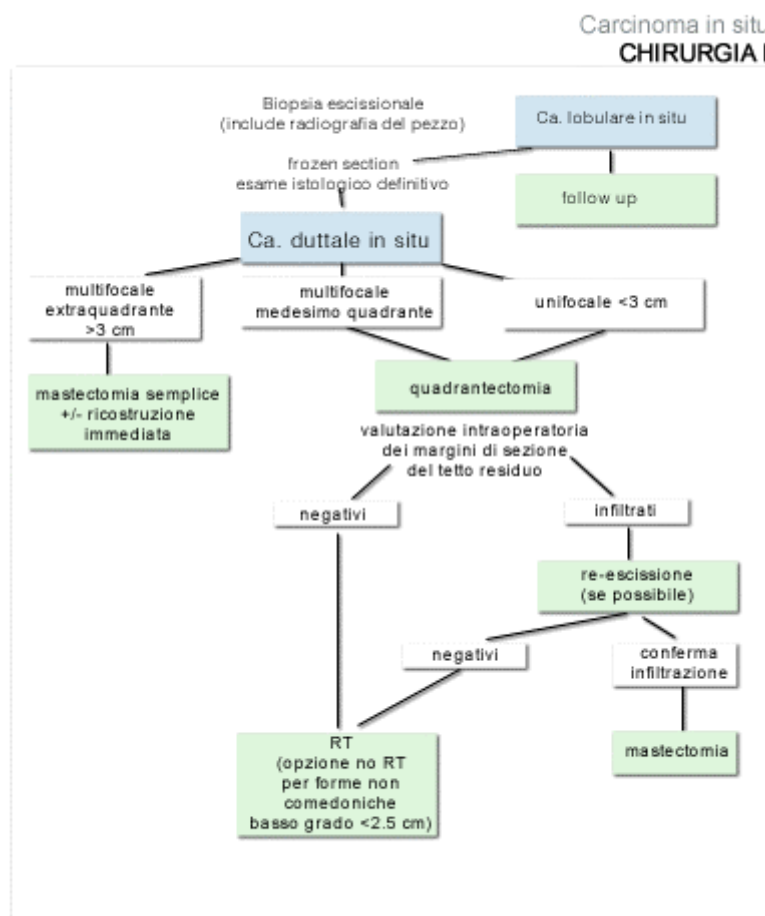
<i>Classificazione che tiene presente T (Tumore) N (Linfonodo) ed M (Metastasi)</i>	
Sigla	Descrizione
pTx	Il tumore primario non può essere valutato
pT0	Nessuna evidenza di tumore
pTis	Carcinoma in situ: intraduttale o lobulare (è compresa la malattia di Paget del capezzolo in assenza di tumore sottostante dimostrabile)
pT1	Tumore ≤ 2 cm nel diametro maggiore
<i>pT1a</i>	Tumore ≤ 0.5 cm
<i>pT1b</i>	Tumore >0.5 cm ≤ 1 cm nel suo diametro maggiore
<i>pT1c</i>	Tumore >1 cm ≤ 2 cm
pT2	Tumore > di 2 cm e ≤ di 5 cm nel suo diametro maggiore
pT3	Tumore > di 5 cm nel diametro maggiore
pT4	Tumore di qualsiasi dimensione;
<i>pT4a</i>	Con estensione alla parete toracica (la parete toracica comprende le coste, i muscoli intercostali ed il muscolo serrato anteriore, ma non comprende il muscolo pettorale)
<i>pT4b</i>	o alta cute (con edema e pelle a buccia d'arancia od ulcerazione, o noduli satelliti confinati alla stessa mammella)
<i>pT4c</i>	Se presenti entrambe le condizioni descritte in T4a e T4b
<i>pT4d</i>	Carcinoma infiammatorio
pNx	Linfonodi regionali non esaminabili
pN0	Assenza di metastasi ai linfonodi regionali
pN1	Metastasi ai linfonodi ascellari omolaterali, mobili
<i>pN1a</i>	Micrometastasi (non più grandi di 0.2 cm)
<i>pN1b</i>	Metastasi linfonodali alcune > di 0.2 cm
<i>pN1bi</i>	Metastasi da 1 a 3 linfonodi alcune > di 0.2 cm e tutte < di 2 cm
<i>pN1bij</i>	Metastasi da 4 a più linfonodi alcune > di 0.2 cm e tutte < di 2 cm
<i>pN1biii</i>	Metastasi estesa oltre la capsula di un linfonodo < di 2 cm
<i>pN1biv</i>	metastasi linfonodali => di 2 cm di diametro
pN2	Metastasi ai linfonodi ascellari onolaterali, fissi ad altre strutture o fusi in conglomerati linfonodali
pN3	Metastasi ai linfonodi della catena mammaria interna rispettiva
	<i>(N.B. linfonodi intramammari sono codificati come linfonodi ascellari. Metastasi linfonodali in altre sedi, oltre quelle elencate, sono considerate M1, incluse le stazioni sopraclavicolari, cervicali e mammaria interna controlaterale)</i>
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza

CARCINOMA IN SITU

Il carcinoma in situ della mammella viene classificato come carcinoma intraduttale in situ (DCIS) e come carcinoma lobulare in situ (LCIS). Il primo origina dall'epitelio dei dotti mammari mentre il secondo origina dall'epitelio del lobulo mammario. Dall'avvento dello screening mammografico il DCIS si presenta sempre più frequentemente con il quadro radiologico di microcalcificazioni. La presentazione come tumefazione palpabile è meno frequente rispetto al passato. In alcuni casi il DCIS può raggiungere dimensioni ragguardevoli (8.0 cm). Il DCIS viene classificato a sua volta come: micropapillare, papillare, solido, cribriforme, comedo. La forma comedonica è quella maggiormente aggressiva con più elevata probabilità di diventare infiltrante.

Tradizionalmente il trattamento del DCIS è stata la mastectomia radicale. Solo recentemente è stata valutata nell'ambito di uno studio clinico randomizzato la possibilità di effettuare una chirurgia conservativa con o senza radioterapia (RT). Le pazienti che optano per il trattamento conservativo devono seguire un regolare follow-up clinico e mammografico. Per le pazienti sottoposte a mastectomia è ragionevole proporre una ricostruzione immediata attraverso il posizionamento di espansore in sede sottopettorale. Il DCIS raramente metastatizza ai linfonodi ascellari; pertanto non esiste una indicazione alla linfadenectomia ascellare in questi casi.

Alla mastectomia radicale ed alla chirurgia conservativa segue la terapia medica. Lo studio NSABP B-24 ha dimostrato che le pazienti con carcinoma in situ trattate successivamente all'intervento con tamoxifene presentavano un beneficio significativo in termini di sopravvivenza libera da malattia.



CARCINOMI INFILTRANTI PRECOCI T1-2, N0-1, M0 (stadio I, IIa, IIb) e LOCALMENTE AVANZATI OPERABILI T3, N0-1, M0 (stadio III) [Consulta qui gli stadi](#)

Terapia chirurgica

Diverse sono le opzioni chirurgiche per il carcinoma della mammella operabile: mastectomia radicale modificata, mastectomia radicale modificata con ricostruzione, quadrantectomia, resezione ampia.

Le ultime due opzioni vengono identificate come procedure chirurgiche conservative e necessitano di una radioterapia complementare. Studi randomizzati hanno inequivocabilmente dimostrato che la sopravvivenza delle pazienti sottoposte a chirurgia radicale è uguale a quella delle pazienti sottoposte a chirurgia conservativa (Breast Conserving Surgery, BCS). La selezione dell'approccio chirurgico dipende da una serie di variabili che includono: sede della lesione, volume del tumore, volume della mammella, aspetto mammografico, desiderio della paziente di sottoporsi al trattamento conservativo. Il vantaggio principale della BCS + RT è prevalentemente estetico e psicologico permettendo alla paziente di mantenere la propria integrità somatica.

La quadrantectomia, condotta generalmente attraverso incisioni radiali, prevede una exeresi di 2-3 cm di parenchima mammario circostante il nodulo neoplastico offrendo maggiori garanzie in termini di controllo della diffusione intraduttale, perineurale,

intralinfatica mammaria della malattia. L'asportazione ampia prevede invece la resezione di solo 1-2 cm di parenchima circostante.

Sebbene la chirurgia conservativa costituisca una valida opzione terapeutica per le pazienti con carcinoma della mammella, questa risulta fattibile solo in pazienti con favorevole rapporto volume tumore/volume mammella. La grande maggioranza dei tumori con dimensioni superiori ai 3-4 cm (T2 maggiori, T3) non risultano eleggibili per una BCS esteticamente accettabile e competitiva con una mastectomia radicale seguita dalla ricostruzione immediata. Per queste pazienti è ipotizzabile una ulteriore opzione terapeutica che consiste nella somministrazione primaria di 3 cicli di chemioterapia contenente antracicline. L'eventuale riduzione delle dimensioni della neoplasia primaria a seguito del trattamento sistemico induttivo dovrebbe ripristinare le condizioni favorevoli per un trattamento chirurgico conservativo. La scelta di questa opzione terapeutica sarà il risultato della decisione comune del medico e della paziente, dopo ampio chiarimento alla paziente sui vantaggi e svantaggi di ambedue le opzioni.

Dissezione linfonodale ascellare

La dissezione ascellare completa la procedura conservativa. Questa deve comprendere i tre livelli anche se molti ritengono sufficiente una dissezione dei primi 2 livelli. Anche l'enucleazione del linfonodo sentinella può essere considerata una terapia standard ma deve essere eseguita solo in centri con adeguate strumentazioni.

Radioterapia

Non esiste indicazione al trattamento radiante dei linfonodi ascellari a meno di un coinvolgimento massivo extracapsulare del grasso della loggia ascellare con possibile residuo neoplastico. Questa opzione terapeutica, così come la irradiazione profilattica della regione sopraclaveare e della catena della mammaria interna va discussa nel caso singolo in funzione di alcune variabili anatomo-patologiche (oltre 4 linfonodi ascellari coinvolti, emboli neoplastici linfatici intramammari, sede della neoplasia primitiva in quadranti interni della mammella, esteso coinvolgimento del terzo livello ascellare). Analogamente per le pazienti sottoposte a mastectomia radicale modificata la radioterapia non dovrebbe essere somministrata routinariamente. Trovano indicazione al trattamento radiante postoperatorio le pazienti con tumore superiore ai 5 cm e con infiltrazione della fascia del muscolo grande pettorale.

Terapia medica adiuvante

La terapia medica adiuvante consiste nella somministrazione di sostanze antiblastiche e/o sostanze ormonali dopo il trattamento locoregionale (chirurgia o radioterapia) del focolaio neoplastico mammario. Il suo scopo è quello di eradicare le micrometastasi eventualmente presenti già al momento della diagnosi e responsabili della ripresa di malattia. L'analisi combinata dei dati derivanti da numerosi studi clinici ha confermato che la terapia adiuvante è in grado di migliorare in maniera significativa la sopravvivenza libera da malattia, e la sopravvivenza globale delle pazienti con cancro della mammella operabile. I criteri utilizzati per la pianificazione della terapia medica adiuvante trovano riscontro nei fattori prognostici impiegati per valutare il rischio di ricaduta e sono rappresentati da: stato menopausale della paziente, stato dei linfonodi ascellari, dimensioni del tumore primario, stato recettoriale, grading istologico di malignità, cinetica proliferativa del tumore

ed eventuale iperespressione di oncogeni (il più noto di questi è l'HER-2). L'impiego della chemioterapia adiuvante associata o meno all'ormonoterapia, nelle pazienti con coinvolgimento tumorale ai linfonodi ascellari (N+), rappresenta uno dei trattamenti più codificati in oncologia medica. Per le pazienti che invece non presentano coinvolgimento tumorale dei linfonodi ascellari (N-) sono state elaborate delle categorie di rischio in base alle quali formulare la decisione terapeutica; pertanto vengono distinte pazienti a basso rischio di ripresa di malattia (età > 35 anni, dimensioni del tumore < 2 cm, recettori ormonali positivi, grading tumorale G1) e pazienti a rischio intermedio-alto di ripresa di malattia (età < 35 anni, dimensioni del tumore > 1cm, recettori ormonali positivi, grading tumorale G2-G3).

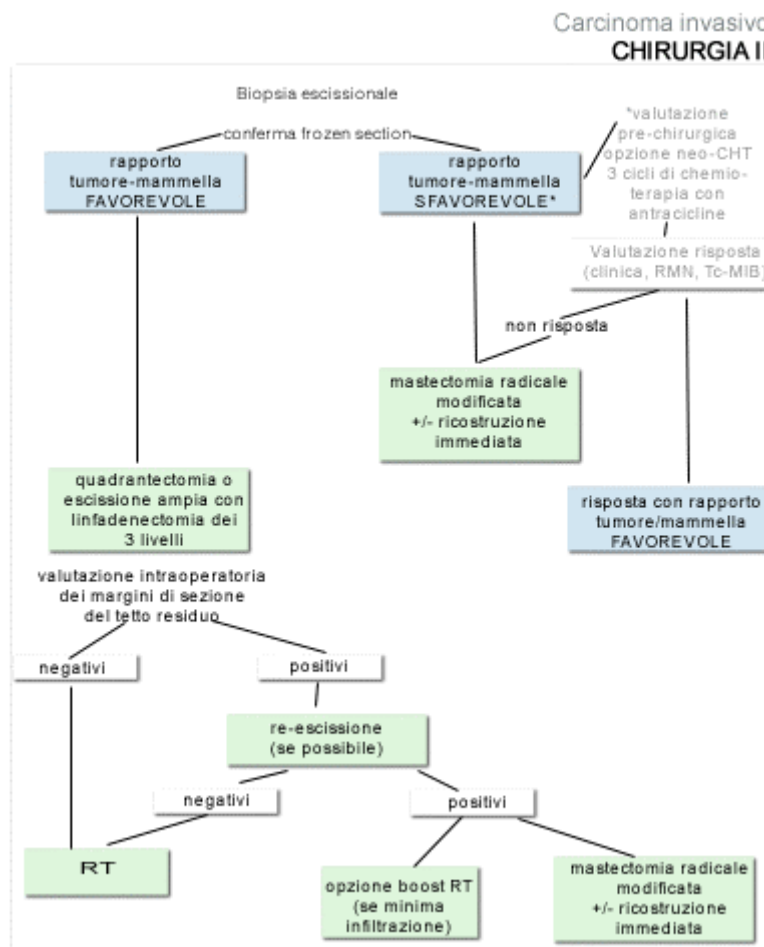


Tavola di risposta del Linfonodi

Tumori		ENDOCRINO RESPONSIVI		e NON	
		Premenopausa	Postmenopausa	Pre	Post
Linfonodi Negativi	Basso Rischio	Tamoxifene	Tamoxifene	NULLA	
	Alto Rischio	Chemioterapia TAM + ablazione ovarica	Chemioterapia + TAM	CHEMIOTERAPIA	
Linfonodi Positivi		Chemioterapia TAM + ablazione ovarica	Chemioterapia + TAM		

Gli schemi di chemioterapia adiuvante più frequentemente impiegati sono:

- Adriamicina (o Epirubicina) —> **CMF** (Ciclofosfamide, Methotrexate, Fluorouracile)
- **FAC** (*Fluorouracile, Adriamicina, Ciclofosfamide*)
- **FEC** (*Fluorouracile, Epirubicina, Ciclofosfamide*)
- **CMF** (*Ciclofosfamide, Methotrexate, Fluorouracile*)

Sono in corso numerosi studi che stanno valutando l’inserimento negli schemi di terapia adiuvante di una nuova classe di farmaci definiti taxani (*Taxolo, Taxotere*): in mancanza di dati conclusivi tuttavia l’impiego di tali farmaci in fase adiuvante non deve essere considerato lo standard.

Analoghe considerazioni devono essere fatte per un farmaco biologico (*Trastuzumab*) impiegato in quel sottogruppo di pazienti il cui tumore esprime il recettore per una fattore di crescita (HER-2).

Per quanto riguarda la terapia ormonale il farmaco di riferimento è rappresenta da un antiestrogeno (*tamoxifene*); mentre una nuova classe di farmaci appartenenti alla categoria degli inibitori delle aromatasi in numerosi studi internazionali ha dimostrato di garantire almeno gli stessi risultati del tamoxifene.

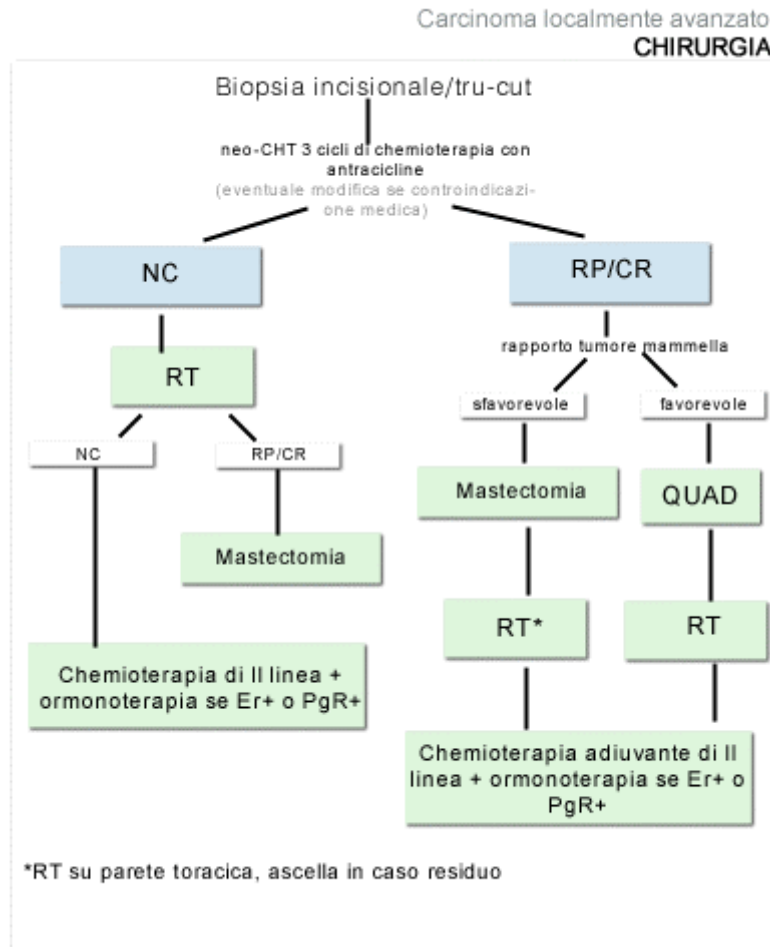
CARCINOMA LOCALMENTE AVANZATO INOPERABILE (T4 e/o N2, M0, stadio IIIB) [Consulta qui gli stadi](#)

Essendo per definizioni queste forme non operabili all’esordio clinico, la chemioterapia cosiddetta «primaria» con 3-5 cicli di regimi contenenti antracicline costituisce il primo passo terapeutico nell’approccio integrato a tali forme di carcinoma mammario. In caso di risposta al trattamento con conseguente operabilità della lesione si procede a mastectomia radicale modificata seguita da radioterapia e successivi cicli di chemioterapia. E’ possibile effettuare un intervento conservativo in casi di risposta patologica evidente con ripristino di un adeguato rapporto volume tumore/volume mammella favorevole in una paziente fortemente motivata. La ormonoterapia viene sequenzialmente somministrata in caso di recettori ormonali positivi per i 5 anni successivi. In casi di neoplasie di piccole dimensioni (1-2 cm) (small T4) infiltranti la cute osservate in donne anziane si può procedere direttamente all’intervento chirurgico radicale.

CARCINOMA INFIAMMATORIO O MASTITE CARCINOMATOSA

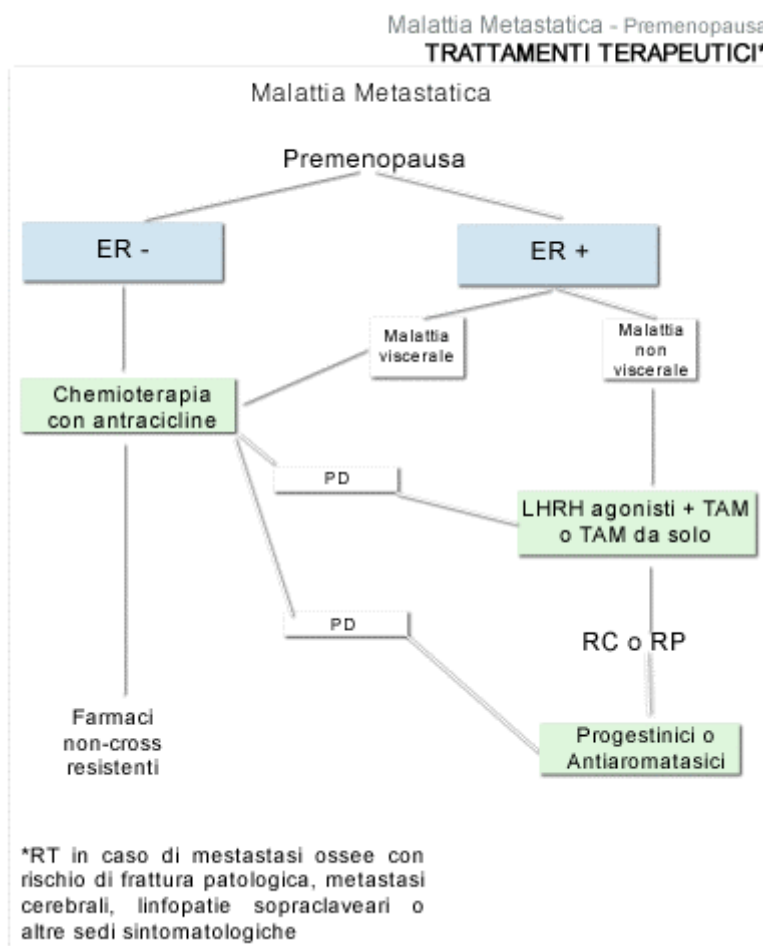
E’ un’entità clinico-patologica distinta con caratteristiche peculiari. Rappresenta l’1-5% dei carcinomi mammari e generalmente insorge in età precoce con esordio acuto e

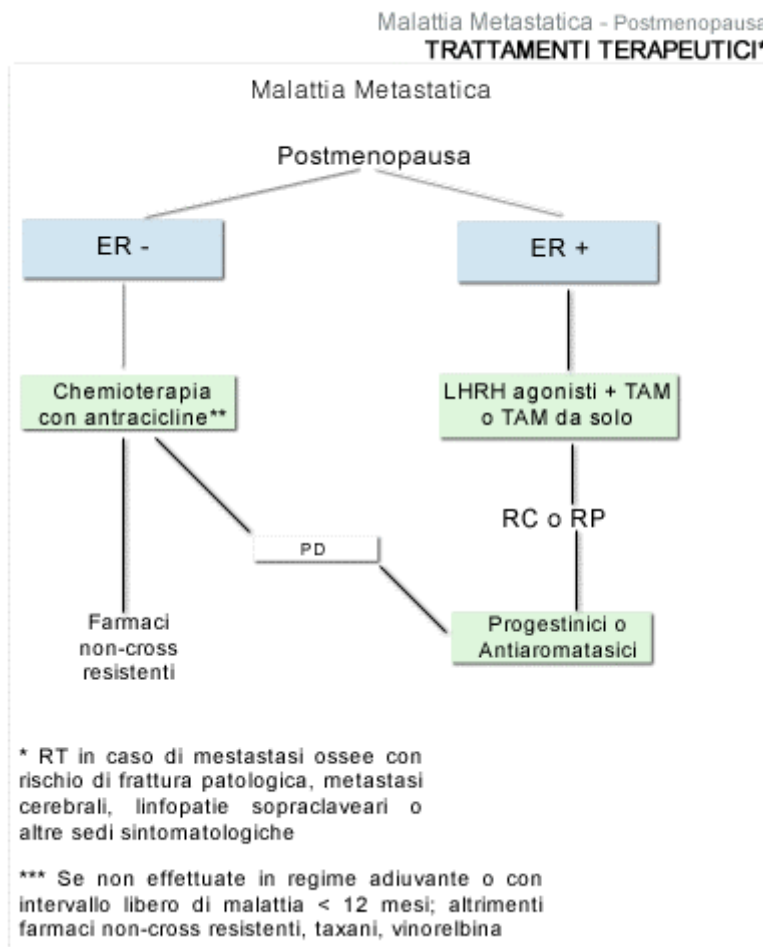
andamento aggressivo. Clinicamente è definita dalla presenza di edema ed eritema estesi alla cute spesso senza una massa palpabile sottostante ma con un diffuso aumento di consistenza del parenchima mammario. Da un punto di vista anatomico-patologico si caratterizza per una estesa embolizzazione dei vasi linfatici del derma. L'approccio terapeutico sostanzialmente ricalca quello delle forme di [carcinoma localmente avanzato inoperabile](#).



MALATTIA METASTATICA (stadio IV)

Per il carcinoma della mammella metastatico non esiste uno vero e proprio standard terapeutico. Gli obiettivi del trattamento sistemico sono rappresentati dalla palliazione dei sintomi e possibilmente dall'aumento della sopravvivenza. Al momento si dispone di numerosi farmaci impiegati singolarmente o nell'ambito di associazioni polichemioterapiche che anche di recentemente hanno ottenuto l'indicazione per l'impiego nella malattia avanzata (taxani, vinorelbina, gemcitabina, capecitabina, doxorubicina liposomiale ecc.). Procedure chirurgiche solo generalmente limitate a singole metastasi di facile accessibilità per la determinazione istologica della ripresa di malattia e dell'assetto recettoriale. La radioterapia assume un ruolo fondamentale nella palliazione dei sintomi specialmente per quanto concerne le metastasi ossee. Le recidive sopraclaveari sono anche esse preferibilmente trattate con radioterapia. La exeresi chirurgica di queste ultime è indicata in caso di fallimento terapeutico della radioterapia. Fattori determinanti per la scelta del trattamento del carcinoma mammario metastatico sono l'assetto recettoriale ed i pregressi trattamenti.





FOLLOW-UP

Non esiste alcuna evidenza scientifica che una diagnosi precoce delle metastasi a distanza migliori la prognosi delle pazienti. La presenza di un team multidisciplinare rassicura fortemente la paziente ed offre una qualità di prestazione medica superiore.

Si può considerare il seguente timing dei controlli di controlli clinici:

dal 1° al 3° anno ogni 3-6 mesi

4°- 5° anno ogni 6-12 mesi

dopo il 5° anno ogni 12 mesi.

BIBLIOGRAFIA

1. American College of Obstetrics and Gynecology. Carcinoma of the breast. *Int J Gynecol Obstet* 1992;39:327-243.
2. Fletcher SW, Black W, Harris R et al. Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1644-1656.
3. Lannin DR, Harris R, Swanson FH, Pories WJ. Difficulties in diagnosis of carcinoma of the breast in patients less than fifty years of age. *Surg Gyn Obstet* 1993;177:457-462.
4. Kaufman Z, Shpitz B, Shapiro M et al. Triple approach in the diagnosis of dominant breast masses: combined physical examination, mammography and fine needle aspiration. *J Surg Oncol* 1994;56:254-257.
5. Fisher B, Costantino J, Redmonf C, Fisher E et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993;328(22):1581-1586.
6. Rubin P, O'Hanlon D, Browell D et al. Tumor bed biopsy detects the presence of multifocal disease in patients undergoing breast conservation therapy for primary breast carcinoma. *Eur J Sur Oncol* 1996;22:23-26.
7. Fisher B, Anderson S, Redmond CK et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456-1461.
8. Veronesi U, Salvadori B, Luni A et al. Conservative treatment of early breast cancer. Long term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy. *Ann Surg* 1990;211(3):250-259.
9. Morrow M, Harris JR, Schnitt SJ. Local control following breast-conserving surgery for invasive cancer: results of clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1669-1673.
10. Goldhirsh A, Wood WC, Senn HJ, Glick JH, Gelber RD. Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1441-1445.