

# ALTERAZIONI DEL NORMALE SVILUPPO E DELLA INVOLUZIONE DELLA MAMMELLA (ANDI)

*A cura del Dr.G.Antonini*

## **INTRODUZIONE**

ANDI è un termine anglosassone che viene utilizzato per la descrizione della maggior parte delle malattie benigne della mammella. È basato sul fatto che la maggior parte dei disturbi benigni relativamente minori della mammella sono alterazioni dei normali e fisiologici processi dello sviluppo, della risposta ormonale ciclica e della involuzione della ghiandola mammaria.

Le alterazioni benigne della mammella sono praticamente un fenomeno universalmente diffuso tra le donne. Fino a pochi anni fa, tuttavia, le informazioni sulla valutazione e la diagnosi delle malattie benigne della mammella erano limitate e poco note. Gli stati patologici benigni rendono della mammella costituiscono approssimativamente il 90% delle manifestazioni cliniche mammarie. Queste malattie sono più comuni nelle donne di età compresa tra i 30 e i 50 anni e sono sostanzialmente legate ad alterazioni ormonali.

Un tempo c'era una tendenza di accomunare tutti questi disturbi benigni e gli stati patologici della mammella con il termine "malattia fibrocistica". Questo termine, quando utilizzato per descrivere una biopsia o una tumefazione mammaria palpabile, è aspecifico e spesso comprende le normali variazioni fisiologiche e morfologiche della mammella associandole ad un processo di malattia benigna specifico. Un altro termine usato a questo riguardo è la "displasia mammaria".

Lo scopo dell'impiego del termine ANDI è quello di riportare allo stato fisiologico ciò che veniva considerato patologico e di eliminare il concetto di malattia evitando così una confusione concettuale.

## **ANATOMIA/ISTOLOGIA**

I costituenti del tessuto mammario comprendono il tessuto adiposo sottocutaneo, lo stroma e il tessuto del parenchima sostenuti dalla fascia fibrosa noti come i legamenti sospensori (legamento di Cooper e creste del Duret), i vasi sanguigni, i nervi, e i linfatici.

Il tessuto di areolare pigmentato contiene i follicoli piliferi, ghiandole sudoripare di apocrine, e piccole strutture nodulari note con il termine di tubercoli di Morgagni, che definiscono le aperture delle minute ghiandole (sebee) di Montgomery.

Il capezzolo contiene i fini nervi sensoriali e fasci di muscolatura liscia, con 8-20 dotti che si aprono alla sua superficie. Questi dotti si estendono prossimalmente ai seni lattiferi arrivando poi ai dotti terminali che si continuano dentro un lobo composto da da 20 a 40 lobuli.

Il tessuto adiposo sottocutaneo circonda i lobi ed è trovato prevalentemente nelle regioni superficiali e periferiche del mammella.

La "nodularità" ghiandolare del tessuto della mammella è più pronunciata nei quadranti supero-esterni della mammella. Durante la fase estrogenica viene aumentata dall'attività proliferativa dovuta al ciclo mestruale, la "nodularità" e consistenza delle mammelle possono aumentare o diminuire mentre il tessuto stromale diventa edematoso associato ad una congestione venosa complessiva.

## **SVILUPPO E INVOLUZIONE**

Nell'adolescenza il tessuto mammario è costituito dallo stroma fibroso e da rari dotti. A circa 12 anni avviene la maturazione della ghiandola e dei tessuti di sostegno dovuta all'età (e al nuovo stato ormonale). Si assiste anche ad un aumento del deposito del tessuto adiposo, alla formazione di nuovi dotti che si ramificano e si allungano e allo sviluppo delle unità lobulari; il tutto è responsabile dell'aumento del volume delle mammella.

La mammella matura o a riposo contiene tessuto adiposo, stroma, dotti lattiferi e le unità lobulari.

Stimolazione ciclica con l'ipertrofia è responsabile dei cambi clinicamente osservati nella morfologia della mammella durante mestruazioni ed amministrazione degli ormoni esogeni.

L'adenosi della gravidanza è incentivata dagli estrogeni, progesterone e preparano il terreno alla produzione del latte dovuta alla prolattina ed all'aumento nella dimensione della componente lobulare.

L'involuzione presente durante il climaterio è caratterizzata dalla scomparsa di queste unità lobulari. Con la somministrazione di ormoni esogeni, si incentiva l'iperplasia di epitelio duttale.

## **EZIOLOGIA DELL'ANDI**

La eziologia dell'ANDI è rilevata da cause endocrine e non endocrine.

Le cause endocrine sono dovute ad un disturbo ipotalamico - l'asse ormonopituitario induce la produzione di steroidi gonadici con un aumento dei livelli di circolanti di ormoni. L'alterazione del profilo della prolattina è responsabile in alcuni casi della galattorrea.

Le cause non endocrine includono l'ingestione di alimenti ricchi in metilxantine, di grassi saturi e carenti in iodio

## **CARATTERISTICHE CLINICHE DELLE ALTERAZIONI BENIGNE DELLA MAMMELLA**

C'è l'evidenza clinica che molte condizioni mammarie benigne, specialmente dolore, "nodularità" e le cisti abbiano la loro patogenesi nelle vicissitudini ormonali che avvengono durante la vita riproduttiva. Un tentativo fatto per concepire una terminologia accurata e comprensiva che possa aiutare a capire ha condotto gli europei a definire la terminologia compresa nell'ANDI

Una classificazione utile che illustra la varietà dei disturbi benigni della mammella che aiuta i medici è stato descritto da Love altri: è basata su sintomi e le manifestazioni cliniche e viene illustrato nella tabella seguente:

- I.** Gonfiore fisiologico e dolorabilità
- II.** "Nodularità"
- III.** Mastodinia o mastalgia (dolore della mammella)
- IV.** Massa dominante
  - a. Macrocisti
  - b. Galattocele
  - c. Fibroadenoma
- V.** Perdite dal capezzolo
  - a. Galattorrea
  - b. Secrezioni anormale dal capezzolo
- VI.** Infezioni della mammella
  - 1). Mastite vera e propria
    - a. Ingorgo postpartum
    - b. Mastite in corso di allattamento
    - c. Ascesso della mammella allattante
  - 2) Ascesso di subareolare cronico ricorrente
  - 3) La mastite acuta associata con a macrocisti mammaria
  - 4) Infezioni estrinseche

Love SM., Gelman RS., Silen W.: Fibrocystic disease of the breast – A nondisease. New England Journal of Medicine. 1982; 307: 1010 - 14

## **CLASSIFICAZIONE DELLE ALTERAZIONI BENIGNE DELLA MAMMELLA:**

### **Alterazioni dello sviluppo**

- Polimastia e politelia
- Tessuto mammario accessorio in ascella
- Inversione congenita dei capezzoli
- Macromastia
- Fibroadenoma
- Tumore di Filloide
- Ipertrofia adolescente – grossolana iperplasia dello stroma al momento dello sviluppo, di origine ignota

### **Alterazioni delle variazioni del ciclo ormonale**

- Mastodinia e "nodularità"

### **Alterazioni nel corso della involuzione**

La malattia fibrocistica / alterazioni fibrocistiche / mastite cronica cistica / disfasia mammaria. Questa include una varietà di modificazioni ghiandolari e del tessuto stromale in risposta ai livelli estrogenici e progestinici e spesso si manifestano come un dolore ciclico della mammella (mastodinia).

Alterazioni fibrocistiche:

- Cisti
- Fibrosi
- Adenosi sclerosante
- Ectasia dei dotti con mastite periduttale

## ***FIBROADENOMI***

I fibroadenomi sono i tumori benigni più comuni della mammella femminile e rappresenta il tumore della mammella benigno più comune nelle donne con un'incidenza di picco nella fascia di età compresa tra i 20 e i 30 anni. Sono composti da stroma e il tessuto ghiandolare. Spesso contengono i recettori estrogenici ed è per questo soggetto a influenza ormonale, regredendo dopo la menopausa e aumentando di dimensioni nella fase tardiva di ciclo mestruale.

Clinicamente i fibroadenomi sono indolori, ben circoscritti, masse liberamente mobili con un aspetto lobulato, rotondo, o discoidale. Sono di solito duro-elastici, ma quando contengono calcificazioni, possono essere duro-lignei.

I fibroadenomi giganti si definiscono quelli più grandi di 10 cm, mentre altri

autori considerano giganti quelli più grandi di 5cm.

Questi tumori sono multipli nel 10-15 % dei casi.

### **Come comportarsi di fronte ad un fibroadenoma**

Potere essere trattato conservativamente o chirurgicamente.

La gestione conservativa richiede comunque una citologia/istologia (FNA o una microbiopsia), l'esame clinico e l'approfondimento iconografico (US o mammografia). Non vi deve essere una storia familiare di cancro della mammella. Alla paziente deve essere illustrata la patologia e sottoporsi a controlli longitudinali, in genere annuali.

La gestione chirurgica comporta la nodulectomia (sempre con l'istologia) o la crioablazione o distruzione tissutale con ultrasuoni o con RMN.

I criteri seguenti sono necessari per stabilire se la paziente è candidata potenziale per crioablazione o distruzione tissutale con ultrasuoni o con RMN:

- La lesione deve essere visibile all'ecografia
- La diagnosi deve essere confermato istologicamente
- La massa deve essere di dimensioni inferiori ai 3cm nel suo diametro massimo

Criteri di esclusione:

- Istologia di Cistosarcoma Filloide o altra malignità
- La scarsa visualizzazione del tumore all'ecografia.
- una microbiopsia del fibroadenoma non concordante con la clinica o con le immagini strumentali.

Crioablazione: viene posizionato un ago sotto guida ecografica al centro della lesione in anestesia locale. La punta dell'ago veicola la bassa temperatura per due volte, con un congruo intervallo tra le due applicazioni di bassa temperatura. La massa ghiacciata può essere vista all'ecografia. Si ottiene una riduzione media del 92% della dimensione di tumore. Questa procedura può essere fatta ambulatoriamente.

Simili risultati si ottengono con le altre due metodiche: distruzione tissutale con ultrasuoni o con RMN.

## CARCINOMA NEL FIBROADENOMA

Il carcinoma infiltrante può coinvolgere secondariamente i fibroadenomi. Questo accade ad un'età media di 43 anni. Esso varia da un piccolo focolaio all'interno di un fibroadenoma per poi sostituire completamente la componente epiteliale con il carcinoma lobulare in situ più comune del carcinoma duttale in situ. Il cancro di intraduttale che nasce in un fibroadenoma di solito è un comedo carcinoma con il comportamento di un cribriforme.

### **Come comportarsi di fronte ad un filloide**

Questi sono di solito i tumori epiteliale benigni di grandi dimensioni, di origine di mesechimale che si ritrovano primariamente in età perimenopausale. Comunque possono essere osservati in ogni età.

I tumori di filloidi si manifestano clinicamente in maniera e hanno un comportamento istologico aggressivo, sebbene di solito esibiscono un comportamento clinico benigno.

La conferma istologica è necessaria; l'exeresi radicale con margini di tessuto normale rappresenta il trattamento di prima scelta. Per la recidiva locale, la mastectomia semplice può essere il trattamento da intraprendere di necessità. Scarsi risultati si hanno con la chemio e con la radioterapia per la recidiva o per le metastasi.

## **MASTODINIA O MASTODINIA**

Questa è la causa più frequentemente lamentata dalle donne che afferiscono all'ambulatorio senologico. Denota il sintomo di dolore mammario in mancanza di ogni anomalia fisica o patologica specifica. Può essere ciclico o non ciclico. Il tipo ciclico è spesso associato con la presenza di "nodularità".

### **Eziologia**

*Il dolore ciclico* è causato da livelli estrogenici relativamente alti, con il progesterone basso e per la ipersensibilità dell'organo bersaglio a questi ormoni.

*Il dolore non ciclico* può essere causato sia da fattori mammari che extramammari. Tra le cause aspecifiche, l'origine mammaria (15%) in genere riconosce la terapia ormonale sostitutiva con dolore ciclico o continuo. Le cause specifiche sono di origine benigna (8%) causate da ectasia dei dotti, ascessi da mastite (acute o croniche), trauma e la malattia di Mondor; mentre l'origine maligna rappresenta solo il 2% di tutte le mastalgie.

Tra le cause extra mammarie il dolore è di origine muscolare, neuro scheletrico

il dolore associato alla sindrome di Tietze, sopra diaframmatico (pleurite, angina, pericardite) o infra diaframmatico (esofagite, colecistite, irritazione diaframmatica).

### **Come comportarsi di fronte ad una mastodinia**

Vi è innanzitutto la necessità di escludere una patologia mammaria sottostante (tumefazioni, alterazioni della struttura) mediante accertamenti strumentali (mammografia, ecografia,...) per escludere patologia neoplastica non palpabile. È sempre necessario rassicurare la paziente che non ha il cancro.

La paziente deve essere invitata a compilare il diario del dolore per determinare se il dolore è di natura ciclica o non ciclica. Lei deve anche definire l'intensità del disturbo mediante l'utilizzo delle scale del dolore (es. VAS).

Per dolore mite, si raccomanda l'utilizzo di reggiseni contenitivi. Inoltre, è necessario consigliare una dieta povera in metilxantine (caffaina) e l'eventuale sospensione di trattamenti ormonali sostitutivi. Se la paziente comunque desidera continuare a prendere il contraccettivo orale, occorre prescrivere farmaci a contenuto progestinico più alto.

Per un dolore più intenso si può iniziare con la somministrazione di capsule di estratto di Rapunzia (*Oenothera biennis*). Se dopo 2 mesi non si ottengono risultati, è possibile prescrivere come farmaci di seconda linea:

- Danazolo (riduce i livelli di FSH e LH. Ma può provocare irsutismo come effetto collaterale)
- Tamoxifene
- Bromocriptina

### ***CISTI***

Le cisti di grosse dimensioni rappresentano le masse mammarie di più frequente riscontro nella fascia di età compresa tra i 35 e i 50 anni. Questa entità consiste in una cavità piena liquido contenuta nel contesto del tessuto mammario. Clinicamente, le cisti grosse dimensioni possono essere silenti o dolorose e possono causare le masse palpabili o essere visualizzabili solo alla mammografia o all'ecografia. La consistenza dipende dalla pressione del liquido all'interno della cisti e l'entità di tessuto mammario normale che la circonda. Sono spesso solitarie, ma possono essere multiple, a grappolo come acini d'uva alla palpazione. Vi può inoltre essere una secrezione dal capezzolo associata.

### **Come comportarsi di fronte ad una cisti mammaria**

Principalmente queste tumefazioni devono essere differenziate da una neoplasia mammaria. L'ecografia è l'indagine di prima scelta. Le "cisti complesse" possono essere di difficile differenziazione da altre lesioni se non si procede ad ago



aspirato. Con l'evacuazione del liquido contenuto nella cisti, si ottiene un immediato sollievo del dolore con la risoluzione del dubbio clinico e del dolore. L'aspirato della cisti deve essere inviato per esame citologico soprattutto se si presenta ematico.

### ***FIBROSI***

Questa può essere la conseguenza della rottura di una cisti nel contesto della mammella adiacente, causando una reazione infiammatoria con cicatrice fibrotica e la presenza di un'area di consistenza aumentata.

### ***ADENOSI SCLEROSANTE***

Si ritiene sia causata da una duplicazione degli acini con aumento del loro numero, della loro distorsione e compressione. Il numero della componente acinosa è aumentata di almeno due volte per ogni dotto terminale rispetto ai lobuli non coinvolti. La fibrosi stromale può comprimere il lume degli acini dando loro l'aspetto di cordoni solidi di doppi strati di cellule che simulano la presenza di un carcinoma.

### ***ECTASIA DUTTALE***

La mastite di periduttale è la condizione primaria che spesso precede l'ectasia dei dotti. Può presentarsi clinicamente con una mastodinia non ciclica, retrazione di capezzolo o secrezioni dallo stesso, ascesso periareolare, tumefazione subareolare, ombelicazione o scomparsa del capezzolo, presenza di fistola di con un dotto principale o il seno lattifero. La causa di questa mastite periduttale è molto probabilmente di origine batterica (organismi particolarmente anaerobi).

Tra gli organismi più spesso identificati emergono lo *S.aureus*. e lo streptococco. Nella evoluzione della patologia verso un ascesso di solito superficiale ed associato con la cellulite. La malattia è più comune verso la 5-6 decade della vita; le donne di solito sono multipare e tale patologia non è associata con il fumo di sigaretta. All'esame citologico si riscontrano infiltrati linfocitari e istiociti. Può seguire la con retrazione del capezzolo, che può essere confusa con carcinoma.

## **Come comportarsi di fronte ad una ectasia duttale**

Sempre da escludere il cancro: possibile effettuare un esame citologico da ogni capezzolo secernente e, in caso di dubbio una biopsia escissionale. Gli studi hanno suggerito che si tratta di un processo infiammatorio primitivo della componente periareolare ed areolare (per la presenza di sudore e le ghiandole sebacee che contaminano i dotti mammari a partire dal capezzolo).

Si può prescrivere un antibiotico orale per trattare la mastite. La duttectomy è spesso necessaria per risolvere il problema.

### ***MASTITE PERIDUTTILE / ASCESSI SUBAREOLARI RICORRENTI / METAPLASIA SQUAMOSA DEI DOTTI***

Questa di solito si verifica lontana dal periodo post-parto. Si presenta come una massa eritematosa retroareolare dolorosa frequentemente ricorrente e trattato conservativamente. La recidiva si manifesta con fistole che coinvolgono il muscolo liscio della areola si estendono fino al bordo della cute areolare. La patologia sottostante è data dalla cheratinizzazione dell'epitelio squamoso che si estende in profondità nei dotti, con cheratina intrappolata nel sistema duttale. Questo fa sì che la dilatazione dei dotti che porta alla loro rottura provocando una intensa risposta infiammatoria granulomatosa cronica.

Il trattamento coinvolge la rimozione dell'epitelio che ne è causa.

## ***MALATTIA PROLIFERATIVA DELLA MAMMELLA***

L'iperplasia epiteliale è costituita da un aumento degli strati cellulari causata dalla aumentata proliferazione o o da fallimenti della loro apoptosi.

Si tratta di metaplasia apocrina, metaplasia duttale e displasia lobulare. La displasia duttale e lobulare si può presentare anche come una displasia atipica simile carcinoma in situ.

## **CONCLUSIONE**

- Le malattie benigne della mammella sono molto comuni
- Non tralasciare mai di sottoporre ad esame citologico ogni tumefazione
- Molte incertezze esistono ancora sulla eziologia
- Porre un'attenzione speciale per le pazienti con malattia benigna e storia familiare di malignità
- Istruire le donne per un efficace autoesame e per la consapevolezza delle loro mammelle al fine di non trascurare anche i più minuti indizi
- Essere consapevoli della possibile coesistenza di una malattia benigna con il carcinoma.

## **BIBLIOGRAFIA:**

- Isaacs JH, Benign Neoplasms. W.B Saunders Company, 1997, pages 66-7
- Cant PJ, Madden MV. Non-operative management of breast masses diagnosed as fibroadenoma. Br J Surg 1995; 82: 792-4
- Dixon JM , Dobie V. Assessment of the acceptability of conservative management of fibroadenoma of the breast. Br J Surg, 1996, vol 83, nr 2, pp 264-5
- O'Grady, Lois et al. A practical approach to breast disease. L Brown and company, 1995, 186-187
- Cotran, Kumar, Collins. Pathologic basis of disease. Robbins, 1999, pages 1093-1104
- The Breast, Comprehensive management of benign and malignant disorders, pg 223-5
- Current Surgical Diagnosis and Treatment, Lawrence W. Way and Gerard M. Doherty, 11th edition