

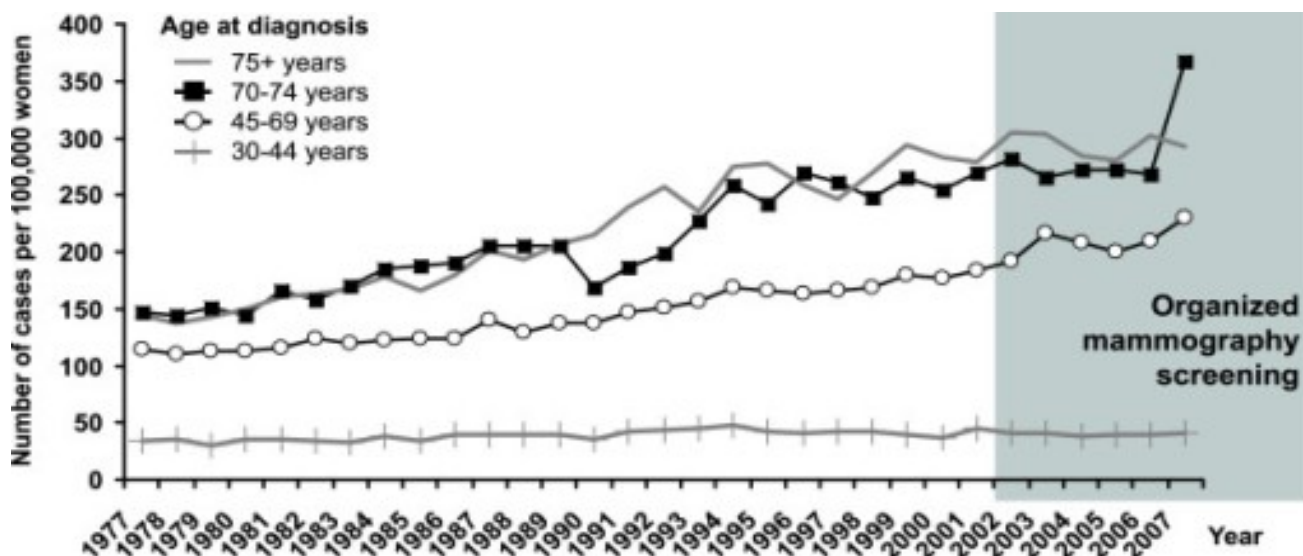
I TUMORI DELLA MAMMELLA

A cura del Dr.G.Antonini

in Italia ogni anno sopravvivono 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 ad oltre 300 000

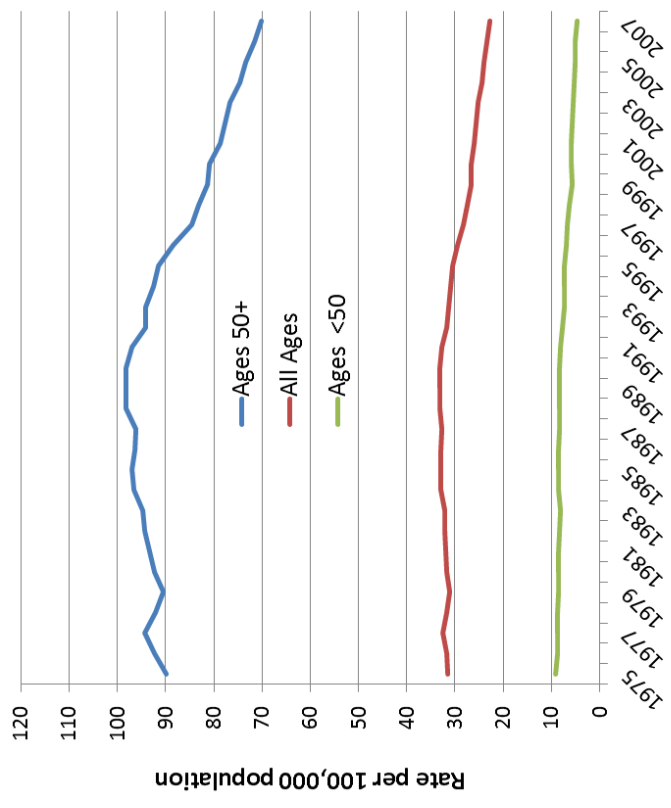
Il tasso di incidenza annuo di CM ha raggiunto l'un per mille (tasso standardizzato sulla popolazione europea) e il tasso di incidenza cumulativo fra 0 e 79 anni ha raggiunto il 10%: ciò significa che, in assenza di mortalità per altre cause, 10 donne su 100 sono destinate a contrarre la malattia nel corso della loro speranza di vita. Due donne su cento si ammalano già prima dei 50 anni.

figura 1 illustra l'andamento dei tassi specifici per età del carcinoma mammario dal 1977 al 2007: si noti come l'incidenza abbia smesso di crescere nelle età giovani ma continui a crescere dopo l'età menopausale.

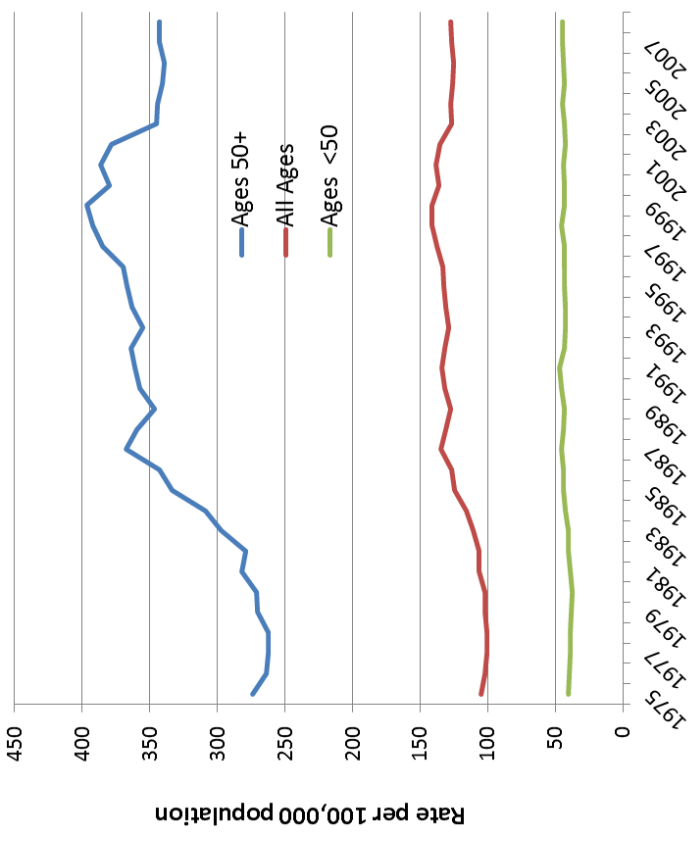


TAB. 1 - Percentuale di sopravvivenza relativa delle pazienti con carcinoma mammario registrate dai registri tumori italiani e diagnosticate negli anni

	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



Andamento per mortalità



Andamento per incidenza

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: studi che segnalano eccessi di tumori mammari nelle lavoratrici dell'**industria chimica, farmaceutica 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'esistenza 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.

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 alti livelli hanno un rischio di ammalarsi 3-7 volte superiore rispetto a quelle con bassi livelli (Tab. 2).

TAB. 2 - Rischio di carcinoma mammario in rapporto alla biodisponibilità degli ormoni sessuali
Testosterone Estradiolo Ormoni liberi SHBG

	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

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, FISIOLOGICI 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 ipercalorica specie in età prepubere o puberale, Dieta povera di frutta e verdura
Scarsa attività fisica, specie in età giovane

Dieta povera di frutta e verdura, dieta povera di fitoestrogeni; gli studi sulla 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.

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

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

Si osserva una modesta associazione del CM tre il **consumo di bevande alcoliche**, mentre non vi è nessuna relazione fra l'incidenza di CM ed il consumo di grassi

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, FISIOLÓGICI 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.

IN CONCLUSIONE, PER PREVENIRE IL CARCINOMA MAMMARIO 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).

ACCERTAMENTI

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

Pazienti con familiarità per carcinoma mammario e ovarico

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

TRATTAMENTO CHIRURGICO

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.

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 regola d'oro deve essere quella di mettere sul letto operatorio sapendo esattamente ciò che si deve fare: tutto deve essere minuziosamente programmato, condiviso con l'équipe multidisciplinare e con la paziente *prima* del ricovero.

La biopsia chirurgica è riservata ai casi nei quali questi accertamenti non siano stati eseguiti (per motivi tecnici) o non abbiano risolto il dubbio diagnostico.

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

ESAME ISTOLOGICO ESTEMPORANEO

indicazioni all'esame istologico estemporaneo

- Citologia altamente sospetta per lesione di $\varnothing > 5$ mm
- Esami coerenti per carcinoma ove non sia stato possibile effettuare un prelievo

controindicazioni all'esame istologico estemporaneo

- Possibilità di effettuare accertamenti utili alla definizione della lesione
- Lesioni di $\varnothing < 5$ mm
- Sospetto di carcinoma intraduttale
- Scar lesion
- Lesione non definita
- Distorsione mammaria
- Microcalcificazioni isolate o sparse, senza nodulo

TRATTAMENTO DEL PEZZO OPERATORIO

- Appartenenza: dati del paziente, data del prelievo, struttura di provenienza
- Definizione della sede
- Orientamento
- Controllo: Rxgrafico del pezzo (per lesioni non palpabili), valutazione intraoperatoria dei margini (controllo adeguatezza della resezione)
- Registrazione dell'invio (pezzo + materiale inviato)
- Invio a fresco con iconografia
- Tracciabilità

CHIRURGIA MAMMARIA CONSERVATIVA

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.

Sono considerate controindicazioni: mastite carcinomatosa, microcalcificazioni diffuse, lesione di Ø 5cm, gravidanza in atto, lesioni multiple in quadranti distanti, pregressa radioterapia, persistenza di margini positivi dopo ampliamento, collagenopatie.

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.

NOMENCLATURA

La **RESEZIONE MAMMARIA LIMITATA (biopsia/tumorectomia)** consiste nell'asportazione di una piccola porzione di tessuto mammario comprendente il tumore.

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

Per **QUADRANTECTOMIA** si intende l'asportazione di un ampio settore di ghiandola mammaria con la cute soprastante e la fascia del muscolo grande pettorale.

MARGINI SICURI 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. 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.

Nella **MASTECTOMIA SOTTOCUTANEA**, l'intervento prevede l'asportazione dell'intera ghiandola mammaria preservando la cute della mammella e il complesso areola-capezzolo. Lo spessore dei lembi cutanei 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.

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.

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

La **MASTECTOMIA RADICALE** prevede l'asportazione della ghiandola mammaria con il complesso areola-capezzolo rispettando completamente o in parte la cute soprastante.

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 con asportazione di entrambi i muscoli pettorali (detta 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 **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.

DISSEZIONE ASCELLARE I LIVELLO: L'asportazione dei linfonodi lateralmente al margine del muscolo piccolo pettorale.

IDENTIFICAZIONE E TRACCIABILITÀ del pezzo operatorio contrassegnandolo con reperi metallici o fili di sutura così da permetterne un corretto orientamento in accordo con il patologo

SEQUELE

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**(nervo di Bell): 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 difficile e costosa procedura di isolamento del nervo.
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 in genere gradualmente.
6. **Pericondriti e osteite sternale:** dovute all'eccessivo uso dell'elettrobisturi e alla presenza di sierosità ed infezioni dopo l'intervento, comportano dolore localizzato che si accentua alla pressione costale o sternale.
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 scapoloomerale, nell'edema del braccio o nella "frozen shoulder" se non viene trattata precocemente.
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.

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.

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 premenstruale.

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.

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.

LINFONODO SENTINELLA

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.

Razionale

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 negatività del linfonodo sentinella ha come finalità quelle di ridurre la morbilità e la disabilità legata alla dissezione ascellare nella pazienti N0 pur permettendo una corretta stadiazione della malattia neoplastica mammaria. La dissezione ascellare con N0 rappresenta allo stato attuale delle conoscenze un overtreatment.

Criteria di inclusione

carcinoma infiltrante della mammella accertato biopicamente
già sottoposte a tumorectomia o quadrantectomia per carcinoma infiltrante
esame citologico aspirativo positivo o sospetto, con quadro strumentale suggestivo di carcinoma invasivo, può anche essere indicazione sufficiente per effettuare la biopsia del linfonodo sentinella.

linfonodi ascellari devono essere clinicamente negativi.

la metodica può essere utilizzata anche nel corso della mastectomia.

Criteria di esclusione

con lesioni radiologicamente e/o clinicamente multicentriche

stato di gravidanza o di allattamento

carcinomi mammari di voluminose dimensioni ($\varnothing > 3$ cm)

linfadenopatia ascellare sospetta per metastasi

Problemi non ancora completamente risolti

doppia lesione nello stesso quadrante dopo chirurgia conservativa

lesioni in quadranti differenti dopo mastectomia radicale

lesione di $\varnothing > 3$ cm all'istologia definitiva

Classificazione istologica del carcinoma mammario. Il carcinoma duttale infiltrante è la lesione più frequente, rappresenta dal 70% al 80% di tutti i casi

1. Carcinoma, NOS (not otherwise specified).
2. Duttale.
 - Intraduttale (Cdis).
 - Invasivo con componente prevalentemente intraduttale.
 - Invasivo, NOS.
 - Comedo.
 - Infiammatorio.
 - Midollare con infiltrati linfocitari.
 - Mucinoso (colloide).
 - Papillare.
 - Scirroso.
 - Tubulare.
 - altri

3. Lobulare.
 - In situ. (Clis)
 - Invasivo con componente prevalentemente in situ.
 - Invasivo

4. Capezzolo.
 - Malattia di Paget, NOS.
 - Malattia di Paget con carcinoma intraduttale
 - Malattia di Paget con carcinoma duttale infiltrante

5. Altri
 - Carcinoma indifferenziato

PROTOCOLLI TERAPEUTICI INTEGRATI NELLA PATOLOGIA MALIGNA

NEOPLASIA DUTTALE INTRAEPITELIALE (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.
3. **chirurgia conservativa senza radioterapia + tamoxifene (Trial clinico)**
4. **Chirurgia.** Quadrantectomia centrale o skin-sparing mastectomia + ricostruzione.
5. **Radioterapia** su tutta la mammella se intervento chirurgico conservativo.

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

la dissezione ascellare non è indicata: metastasi nei linfonodi ascellari si riscontrano molto raramente nel DCIS. La dissezione ascellare deve essere effettuata solo nel caso in cui l'esame istologico definitivo dimostri trattarsi di carcinoma invasivo

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

NEOPLASIA LOBULARE INTRAEPITELIALE (LIN) O CARCINOMA LOBULARE IN SITU

1. Chirurgia: resezione mammaria limitata.
2. stretto follow-up dopo la biopsia diagnostica.
3. tamoxifene per 5 anni (livello I).
4. mastectomia bilaterale profilattica (senza linfectomia ascellare) se presente elevata familiarità o una mutazione genetica (livello III). L'effettivo rischio personale e familiare va valutato all'interno di una consulenza genetica.

MALATTIA DI PAGET SENZA NODULO SOTTOSTANTE

1. Chirurgia. Quadrantectomia centrale o skin-sparing mastectomia (con asportazione del capezzolo!) + ricostruzione.
2. Radioterapia su tutta la mammella se intervento chirurgico conservativo.

CARCINOMA MICROINVASIVO

Poiché fondamentalmente si presenta come la neoplasia intraduttale il trattamento analogo.

CARCINOMA INVASIVO T1 e T2 ($\varnothing > 3\text{cm}$)

T1 e T2 (la cui dimensione in rapporto al volume mammario consente un intervento conservativo)

1. Ampia exeresi, BLS o dissezione ascellare e RT (Livello I).
2. 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.
3. Qualora non fosse possibile eseguire la BLS, per un'accurata stadiazione o riduzione di rischio di recidiva la dissezione ascellare completa considerata l'intervento standard (livello I).
4. 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).

CARCINOMA INVASIVO T2 $\varnothing > 3\text{cm}$, T3, FORME MULTIFOCALI o ESTESE

Mastectomia radicale con linfectomia ascellare ± ricostruzione

FORME INOPERABILI STADIO III B O FORME 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.

Stadio 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.

RIASSUNTO DELLE OPZIONI TERAPEUTICHE

Chirurgia conservativa: exeresi mammaria ampia, Quadrantectomia:

Carcinoma duttale: Tutti i T0 sicuramente monofocali e T1 monofocali (o bifocali nello stesso quadrante), con margini indenni, risultati cosmetici buoni, consenso informato

- evidenza della raccomandazione **A, B, C, D**

Carcinoma lobulare: Tutti i T1 monofocali (o bifocali nello stesso quadrante), con margini indenni, risultati cosmetici buoni, consenso informato

- evidenza della raccomandazione **A, B, C, D**

mastectomia e ricostruzione

carcinoma duttale: T0 diffusi, T1 plurifocali, T2-3, seno di piccole dimensioni in rapporto alla neoplasia, risultati cosmetici inadeguati con resezioni mammarie, consenso informato, recidiva neoplastica dopo conservazione

carcinoma lobulare: T1 plurifocali, T2-3, seno di piccole dimensioni in rapporto alla neoplasia, risultati cosmetici inadeguati con resezioni mammarie, consenso informato; volontà della paziente, mammella non controllabile, recidiva neoplastica dopo conservazione

- evidenza della raccomandazione **A, B, C, D**

linfonodi ascellari

biopsia di linfonodo sentinella: lesioni di $\emptyset < 3\text{cm}$, ascella clinicamente indenne, Cdis monolocale, lesione isolata

dissezione ascellare: lesioni di $\emptyset > 3\text{cm}$, lesioni multifocali, ascella con linfoadenopatia, pregresso sentinella positivo

BIBLIOGRAFIA

1. Practice Guideline for Breast Conservation Therapy in the Management of Invasive Breast Carcinoma: American College of Radiology, American College of Surgeons ACR Practice guideline, 2002
2. F.O.Ca.M edizione novembre 2003
3. PDQ Breast cancer: National Cancer Institute, Health Professional Version Date Last Modified 03/19/2004
4. AIOM linee guida mammella 2012.
<http://www.aiom.it/area+pubblica/area+medica/prodotti+scientifici/linee+guida/Neoplasie+della+mammella/1,1982,0>,
5. **Breast Cancer Treatment (PDQ®) 2013.**
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/Patient/page1>