

IL CARCINOMA INFRACLINICO DELLA MAMMELLA

A cura del Dr. G. Antonini

RIASSUNTO:

Il carcinoma non palpabile della mammella rappresenta un riscontro sempre più attuale e di frequente riscontro dovuta alla sempre più ampia diffusione a livello nazionale dei programmi di screening mammografico in donne con età compresa tra i 50 e 69 anni, si assiste inoltre alla sensibilizzazione della popolazione femminile al controllo del proprio seno. Vengono illustrati sinteticamente gli aspetti radioclinici e, le indicazioni agli accertamenti successivi alla luce delle attuali conoscenze; al termine è sintetizzato all' algoritmo diagnostico proposto.

LE LESIONI MAMMARIE INFRACLINICHE

Dal momento che una prevenzione reale del carcinoma mammario è poco proponibile e considerato il modesto guadagno della durata della sopravvivenza delle pazienti con carcinoma mammario negli ultimi 50 anni a parità di stadio, la scommessa dei prossimi anni è rappresentata dalla diagnosi precoce. Dai tempi di Halsted è noto il rapporto tra il T e l' N ed è intuitivo che una diagnosi precocissima - quando la lesione non ha ancora dato segni clinici di sé- rappresenta l' obiettivo diagnostico più significativo in quanto rappresenta di fatto la premessa per un intervento realmente curativo con risultati che vanno ben oltre la possibilità di una chirurgia conservativa della mammella per carcinoma mammario

Valutando i dati della letteratura ed in particolare quelli di esperienze fatte da alcuni centri di screening, e' evidente che la percentuale di carcinomi infraclinici è in progressivo aumento: 5-10 % di tutti i carcinomi; il 50% delle lesioni neoplastiche scoperte con lo screening mammografico non è palpabile e, di queste il 43% ha un diametro inferiore ai 5 mm.

Tabar in un suo lavoro ha mostrato che la mortalità si riduce del 24-30% in donne di età superiore ai 50 anni sottoposte a screening e che la sopravvivenza è superiore al 95% se il diametro della lesione è inferiore al centimetro: la scoperta di carcinomi in fase preclinica rappresenta dunque un reale vantaggio soprattutto per la rara presenza di metastasi ascellari (<5%).

Nella pratica clinica la diagnosi avviene per donne in premenopausa in seguito ad una mammografia eseguita per:

- secrezione del capezzolo
- donne ad alto rischio sottoposte ad indagini "precauzionali";
- In postmenopausa è soprattutto in corso dei programmi di screening per le pazienti sopra i 50 anni di età che si trovano piccole lesioni!

La mammografia rappresenta di fatto la carta vincente in questa fase: senza entrare nel merito della semeiotica radiologica delle lesioni mammografiche, la predittività del quadro rxgrafico è estremamente variabile: dal 10 al 80%: d' altra parte è noto che il tasso diagnostico atteso è dipendente oltre che dalla esperienza del radiologo ("specializzato" per lo screening mammografico) dipende dall' età della paziente, dalla struttura della ghiandola mammaria e dalle caratteristiche densimetriche della lesione; a parte alcuni quadri chiari, molti aspetti mammografici sono aspecifici e queste alterazioni devono indurre ad ulteriori approfondimenti (fig.2). Le microcalcificazioni, le lesioni nodulari e le deformazioni parenchimali da sole o variamente associate vengono rilevate e rappresentano spesso una sfida diagnostica per il radiologo il quale, di fronte ad una mammografia sospetta per carcinoma deve andare oltre e non rimandare la diagnosi a mammografie successive.

CDis CLis

⊢ microcalcificazioni ⊢ opacità

CDI CLI

⊢ opacità ⊢ opacità
⊢ immagini stellari ⊢ immagini stellari
⊢ addensamenti parenchimali ⊢ addensamenti parenchimali
⊢ distorsioni parenchimali ⊢ distorsioni parenchimali
⊢ microcalcificazioni

fig.2 Il carcinoma mammario infraclinico: aspetti radio-istologici

CDis: carcinoma duttale in situ, CDI: carcinoma duttale infiltrante, CLis: carcinoma lobulare in situ, CLI: carcinoma lobulare infiltrante.

In caso di riscontro di una lesione o di una immagine sospetta, è opportuno procedere ad una sua ulteriore caratterizzazione: ogni immagine deve avere una diagnosi certa. Il passo successivo è dunque rappresentato da un prelievo di un campione di tessuto idoneo per una diagnosi: il prelievo citologico, poco invasivo, avviene sia sotto guida ecografica (per le lesioni sicuramente evidenziabili con questa metodica eseguite con sonda dedicata >7,5mhz) o con l'ausilio della stereotassi. L'esame citologico fornisce informazioni attendibili ed è indicato per soprattutto per le lesioni nodulari e gli addensamenti: la sensibilità per le lesioni nodulari è del 65-68%, ma diminuisce per tutti gli altri reperti mammografici fino ad essere poco attendibile per le aree con microcalcificazioni. Una migliore sensibilità si può ottenere con microbiopsie con aghi da 18-21 gauge. La citologia si propone di fornire informazioni circa il sospetto di benignità o di malignità; non distingue invece tra il carcinoma in situ e quello infiltrante, non è affidabile per le iperplasie atipiche e per differenziare lesioni proliferative e non.

Dal punto di vista pratico è bene avere presente che per le lesioni infracliniche non nodulari di dimensioni inferiori al centimetro di diametro, solo la risposta positiva per carcinoma è da considerarsi valida soprattutto (possibili falsi negativi in alta %); per le lesioni nodulari, invece, considerata la scarsa invasività dell'agoaspirato, è preferibile una diagnosi pre-chirurgia al fine di ridurre il numero di atti chirurgici (biopsia a cielo aperto ed eventuale intervento definitivo per il carcinoma mammario). E' pertanto spesso richiesta una biopsia mirata a cielo aperto che chiameremo "immaginetomia": il fine è quello di un intervento chirurgico minimo con una finalità diagnostica che tolga solo l'immagine mammografica risparmiando la ghiandola mammaria con accessi possibilmente poco visibili. Nella pratica sono impiegate numerose metodiche per individuare la lesione (nodulo, distorsione parenchimale, area con microcalcificazioni, ...); occorre avere ben presente che per il radiologo la mammella viene studiata con la donna in posizione seduta mentre per il chirurgo la ghiandola è adagiata fisiologicamente sul torace e questo comporta spesso molti equivoci sia sulla precisa localizzazione della lesione sospetta che sulla sua individuazione successiva; considerando che in quanto lesioni infracliniche, queste non possono essere palpate e devono quindi essere indicate al chirurgo con una o più metodiche tra loro associate:

- **disegno sulla cute della proiezione cutanea** evidenziata mammograficamente o ecograficamente: è poco precisa con il rischio di una exeresi eccessiva di tessuto mammario.
- la **polvere di carbone sterile** iniettata presso la lesione da escidere e lungo la via di accesso chirurgico; questo filo virtuale non è facile da seguire e spesso comporta un sacrificio di tessuto mammario; in alcuni casi rappresenta un elemento di disturbo per l'anatomo patologo.
- Il **filo metallico con uncino centrato sulla lesione**: rappresenta a nostro avviso il metodo migliore per raggiungere l'area sospetta senza sacrificare inutilmente tessuto mammario; questo "filo di Arianna" può venire posizionato anche 24-48 ore prima senza rischio eccessivo di

dislocarsi; il maggior rischio di dislocazione è invece rappresentato dal chirurgo soprattutto se il punto di ingresso è distante dalla punta uncinata: questo avviene con una certa frequenza per le lesioni dei quadranti inferiori e dei quadranti laterali posizionati con mammografo a guida stereotassica. Il rischio di dislocazione è minimo quando il reperi è posizionato sotto guida ecografica e quando la punta del reperi è al disotto del punto d'ingresso nella cute

- **metodiche associate:** per le lesioni con ingresso cutaneo distante dalla punta, ci accordiamo con il radiologo per segnare sulla cute con un pennarello la proiezione cutanea della lesione sospetta/punta del reperi posizionato.
- Utilizzo di **biopsia mini invasiva** ecoguidata o guidata da mammografo stereotassico: sistema MAMMOTOME, sistema ABBI (vedi file specifico)

Dal momento che l'intervento bioptico ha finalità diagnostica è di fondamentale importanza la radiografia del pezzo operatorio per avere la conferma della exeresi della immagine individuata con la mammografia: questo aumenta l'accuratezza diagnostica a oltre il 95%.

Un quesito frequente che ci viene posto è quello relativo alla indicazione di un esame estemporaneo del prelievo chirurgico; anche in questo caso è bene sapere che l'esame al congelatore non è sufficientemente attendibile per le piccole lesioni soprattutto se non nodulari e di diametro inferiore al centimetro; inoltre viene perso materiale utile per una ulteriore caratterizzazione della neoplasia (grading, ploidia, stato recettoriale, fase S, ...).

LA CHIRURGIA DEL CARCINOMA INFRACLINICO

Una volta fatta la biopsia, ci si può trovare di fronte ai seguenti casi:

- ⊕ patologia benigna
- ⊕ carcinoma duttale in situ (Cdis)
- ⊕ carcinoma lobulare in situ (Clis)
- ⊕ carcinomi invasivi

In relazione al reperto istologico, seguono comportamenti ben differenziati che si caratterizzano tutti con un approccio chirurgico definitivo di tipo conservativo per il trattamento loco-regionale del carcinoma mammario; anche se ancora molti comportamenti non sono definitivamente accettati, le implicazioni terapeutiche vengono schematicamente illustrati nella figura 4.

REPERTO ISTOLOGICO IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE

- **LESIONI BENIGNE** ⊕ solo biopsia
- **CLis** ⊕ solo biopsia
- **CDis** ⊕ exeresi ampia + TCT
- **CDis > 25mm** di diametro (in piccole mammelle): ⊕ mastectomia + biopsia di linfonodo sentinella? + ricostruzione
- **CDis > 30mm** di diametro (in grosse mammelle): ⊕ mastectomia? + ricostruzione? + biopsia di linfonodo sentinella?
- **CDis** a grandi cellule ? come gli altri Cdis?

- **Carcinomi microinvasivi?** ⊕ exeresi ampia + biopsia di linfonodo sentinella + TCT
- **CLI/CDI < 25 mm** di diametro
- **CI > 25 mm** (in grosse mammelle) ⊕ exeresi ampia + biopsia di linfonodo sentinella + TCT
- **CI > 25 mm < 30mm** (in piccole mammelle): mastectomia + ricostruzione + biopsia di linfonodo sentinella + TCT

- **carcinoma centrale** ? quadrantectomia centrale - biopsia di linfonodo sentinella + TCT
- **carcinoma multifocale/multicentrico** ⊕ mastectomia radicale + linfectomia ascellare

CI: carcinomi invasivi; Cdis: carcinoma duttale in situ; Clis: carcinoma lobulare in situ; CDI: carcinoma duttale infiltrante; CLI: carcinoma lobulare infiltrante.

Un ultimo dato relativo alla distanza tra carcinoma e margini di resezione ghiandolare deve essere preso in considerazione (soprattutto per quanto concerne eventuali trattamenti successivi: anche qui non vi è consenso unanime e spesso le distanze tra le varie scuole sono notevoli e il dibattito è tutt' ora ampiamente aperto.

MARGINI IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE DEI MARGINI

Negativo: distanza > 5mm ⊕ nessuna

Vicino: distanza 2-5mm ⊕ ampliamento della exeresi? TCT Boost supplementare?

Positivo: distanza < 2mm ⊕ quadrantectomia/mastectomia? ampliamento della exeresi? TCT Boost supplementare

CONCLUSIONI:

L' iter diagnostico e terapeutico per i carcinomi mammari palpabile sembra ben tracciato, allo stato attuale delle conoscenze lo stesso non si può dire per il carcinoma infraclinico. Anche se molti aspetti per quanto concerne l' approccio delle lesioni infracliniche della mammella, e del carcinoma in particolare, siano state focalizzate, molte altre problematiche emergono per le quali sono necessari ulteriori studi: è pertanto consigliabile per questi casi particolari un approccio multidisciplinare oltre ad una cooperazione policentrica secondo protocolli terapeutici idonei a validare o modificare comportamenti.

BIBLIOGRAFIA:

1. Coopmans De Yoldy G., Viganotti G., Bergonzi S., Ferranti C., Piragine G. & Coll.: Microcalcifications in non palpable breast carcinoma. Radiol.Med (Torino). 1993 (may). 85(5), 611-4.
2. Burrel H.C., Pinder S.E., Wilson A.R., Evans A.J., Yeoman L.J., Elston C.W.& Coll.: The positive predictive value of mammographic signs: a review of 425 non-palpable breast lesions. Clin.Radiol. 1996 Apr.51(\$) 277-81.
3. Farris A.: Il tumore infraclinico: *In* I TUMORI DELLA MAMMELLA Smit Edizioni 1996, p66-70
4. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, et al.: Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography. Journal of the American Medical Association 276(1): 1996; 33-38.
5. Kurtzman S.H., MacGillivray D.C., Deckers P.J.: Evolving strategies for the management of non-palpable breast abnormalities. Surg.Oncol. 1995 Feb. 4(1). 1-14.
6. Mueller X; Amery A., Lallemand R.C.: Biopsy of mammographically-detected breast lesions in a district hospital. Eur.J.Surg. Oncol 1993, oct 19 (5), 415-19.
7. Morrison AS, Brisson J, Khalid H: Breast cancer incidence and mortality in the Breast Cancer Detection Demonstration Project. Journal of the National Cancer Institute 80(14): 1988, 1540-1547.
8. Manuale F.ON.Ca.M: i tumori della mammella. Ed 2003
9. National Cancer Institute: Working Guidelines for Early Detection: Rationale and Supporting

Evidence to Decrease Mortality. Bethesda, Maryland: National Cancer Institute Press Office, 1987.

10. Palli D, Del Turco MR, Buiatti E, et al.: A case-control study of the efficacy of a non-randomized breast cancer screening program in Florence (Italy). *International Journal of Cancer* 38(4): 1986; 501-504.

11. Smart CR.: The role of mammography in the prevention of mortality from breast cancer. In: *Cancer Prevention*. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1990, pp 1-16.

12. Tabar L, Fagerberg CJ, Gad A, et al.: Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography: randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1(8433): 1985; 829-832.

13. Tabar L., Fagerberger G., Day N.E. et al: Breast cancer treatment and natural history: new insight from results of screening. *The Lancet* Feb.1., 1992; 339-41.

14. UK Trial of Early Detection of Breast Cancer Group: First results on mortality reduction in the UK trial of early detection of breast cancer. *Lancet* 8608(2): 1988; 411-418.

15. Verbeek AI, Holland R, Sturmans F, et al.: Reduction of breast cancer mortality through mass screening with modern mammography. *Lancet* 8388(1): 1984; 1222-1226.

16. Veronesi U., Salvadori B., Luini A. et al: Conservative treatment of early breast cancer. Long term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy. *Am.Surg.*:211; 1990: 250-259.

17. Senologia on line: <http://www.senologia.net>