

PATOLOGIA BENIGNA DELLA MAMMELLA e IL RISCHIO DI CARCINOMA

A cura del Dr. G. Antonini

RIASSUNTO

In questo capitolo vengono illustrate le patologie mammarie ed il loro rapporto con il carcinoma. Il trattamento della patologia benigna della mammella è strettamente correlato alla conoscenza e alla comprensione della normalità, dei processi fisiopatologici e delle alterazioni che si rendono responsabili del quadro clinico e strumentale. Tutte le lesioni mammarie possono considerarsi come processi in evoluzione attiva, da comprendere e interpretare nel quadro di una patogenesi dinamica piuttosto che come aspetto istologico statico: es. fibroadenosi, malattia fibrocistica, sono termini istologici "temporanei", non correlati da una situazione clinica.

Occorre pertanto:

- definire il range di normalità, in termini di sintomatologia, di clinica e di istologia
- sapere che i problemi mammari possono essere di natura clinica, fisiologica o istologica e che ogni problema può riferirsi a uno o più di questi elementi
- avere presente che in ogni caso il quadro presentato dalla Pt deve essere ricostruito individualmente e interpretato nel contesto generale della donna.

I principali processi fisiopatologici a carico della mammella sono principalmente tre:

1. condizioni legate allo sviluppo: il periodo del perimenarca è caratterizzato dallo sviluppo dei lobuli a carico dei dotti presenti; questo sviluppo avviene dai 15-25 anni di età: questo spiega la frequenza dei fibroadenomi (ipertrofia grossolana di lobuli) in questa fase della vita
2. cambiamenti ciclici: lo sviluppo e la regressione delle strutture che avviene nel corso del ciclo ormonale, porta alla formazione di dilatazioni dei dotti, coesistenza di lobuli sviluppati assieme a quelli involuti,...: si tratta di "adenosi", "fibrosi" all' esame istologico.
3. involuzione delle strutture componenti la mammella: questa inizia già all' età di 35 anni e spesso anche prima; questo processo interessa principalmente i lobuli e il connettivo perilobulare. Si assiste alla permanenza di residui di acini con formazione di microcisti e alla costrizione e compressione dei dotti con la formazione di macrocisti, e se prevale il connettivo, di una adenosi sclerosante.

Da quanto sopra esposto, ne segue che la maggior parte della patologia benigna della mammella, in quanto variante della normalità, non necessita un trattamento specifico; in questi casi, qualsiasi trattamento deve scaturire dal tipo di patologia caratterizzata con accuratezza, dalle condizioni psicologiche, della qualità di vita e dalle richieste della donna.

#sviluppo dei lobuli: 15-25 anni,

#cambiamenti ciclici: 15-50 anni,

#periodo involutivo : 35-50 anni.

Maggiori dettagli sono esposti nel file patologia benigna della mammella e in quello relativo alle anomalie della involuzione

Epidemiologia delle malattie benigne della mammella e rischio per carcinoma.

L' impiego a lungo termine della pillola contraccettiva sembra mostrare una riduzione dell' incidenza della patologia benigna della mammella (*PBM*), ma non sembra avere influenza sull' incidenza del carcinoma mammario (1). Comunque, le donne affette da PBM non devono per questa sospendere il contraccettivo orale.

La causa principale che porta la donna la medico è rappresentata dal dolore (47%), seguito dalle tumefazioni (35%), e questo reperto non è modificato dalla cultura delle pazienti (2).

La maggior parte delle lesioni iperplastiche della mammella origina dalla unità dutto-lobulare (*UDL*).

RISCHIO RELATIVO PER CARCINOMA MAMMARIO INVASIVO (3).

DATI INSUFFICIENTI PER VALUTARE ED ACCERTARE IL RISCHIO

Papilloma solitario del seno lattifero # Cicatrice

RISCHIO NON

AUMENTATO

AUMENTO DEL RISCHIO

LIEVE (X 1,5-2)

AUMENTO DEL RISCHIO

MODERATO (X 5)

DATI INSUFFICIENTI PER

VALUTARE ED

ACCERTARE IL RISCHIO

Adenosi sclerosante o florida

Metaplasia apocrina

Macro e microcisti

Ectasia duttale

Fibroadenoma

Fibrosi

Iperplasia lieve (spessore 2-4 strati)

Metaplasia squamosa

Mastite periduttale

Mastite

Iperplasia moderata, florida, solida o papillare

Papilloma con asse fibrovascolare

Iperplasia atipica lobulare o duttale

Papilloma solitario del seno lattifero

Cicatrice

Qualsiasi donna che si presenta al nostro ambulatorio per dolore o per un nodulo a carico della mammella deve essere valutata per il suo rischio relativo per il carcinoma.

1. rischio non aumentato

1 / Fibroadenoma: Non sono lesioni preneoplastiche ed evolvono in degenerazione ialina quando non vengono asportati. L'evoluzione in cancro è molto rara 1/1000: sono carcinomi lobulari (4). Per questo motivo, le pazienti alle quali è stato tolto un fibroadenoma non necessitano di follow-up.

2 / Mastalgia e nodularità: Rischio non aumentato, pari a quello della popolazione generale, a meno che la una biopsia non mostri incidentalmente una lesione istologica a rischio.

3 / Macroscisti: Queste lesioni non aumentano il rischio per il carcinoma: rischio aumentato di 1,2 volte in uno studio di 4000 cisti (7); si possono infatti trovare con uguale incidenza sia in mammelle con neoplasia che in quelle senza.

4 / Metaplasia apocrina: E' una lesione di frequente riscontro nelle cisti, e non aumenta il rischio per carcinoma. Secondo alcuni AA. vi è un aumento del rischio di 2,7 volte per la trasformazione in papilloma apocrino e di 7 volte per la metaplasia a cellule rosa: queste lesioni sono a rischio per trasformazione maligna ma solo per le donne di età superiore ai 45 anni (7,1). Le donne affette da semplice metaplasma apocrina non necessitano di follow-up a meno che la una biopsia non mostri incidentalmente altra lesione

istologica a rischio.

5 / Ectasia duttale/Mastite periduttale: non è una lesione a rischio, e non necessita pertanto di un followup.

6 / Iperplasia epiteliale semplice: *Focale - Papilloma so litario*: la lesione si presenta con una massa periareolare

accompagnata da una perdita dal capezzolo: questa affezione non presenta un aumento del rischio per cancro, a meno che non presenti in asse fibrovascolare (rischio per 1,5-2 volte). Nella diagnostica differenziale occorre pertanto escludere la più rara (10 volte) papillomatosi dei dotti la quale presenta un lieve aumento del rischio. Se l' exeresi è completa, non necessita, salvo il caso particolare, di un follow-up. ***Iperplasia epiteliale non focale*** : l' iperplasia con non più di 4 strati di epitelio non aumenta il rischio per cancro.

2. aumento del rischio lieve (x 1,5-2)

L' iperplasia di grado medio o quella florida, per la possibile evoluzione verso forme di displasia e di carcinoma *in situ* aumentano, seppur di poco, il rischio per il carcinoma mammario. La presenza di iperplasia di grado II-III° o superiore in donne con precedenti familiari di 1° (positivi per Ca. mammario), aumenta il rischio per cancro da 5 a 11 volte !!

TAB.2 Classificazione delle iperplasie sec. Page (42, 2)

GRADO LESIONE RISCHIO

Minima Nessuno

Iperplasia lieve + atipia Nessuno

Iperplasia moderata + florida ma senza atipia Aumento lieve

Iperplasia florida con atipia Aumento moderato

Carcinoma *in situ* Elevato

3. aumento del rischio moderato (x 5)

Questo gruppo comprende le iperplasie duttali o lobulari con atipia (IV°): il rischio nella displasia lobulare per Ca. è di 6 volte in donne di età inferiore ai 45 anni, e di 3 volte in quelle di età superiore; nella iperplasia duttale con atipia, il rischio valutato è aumentato di 2,6 volte; nella displasia papillare con cellule apocrine è aumentato di 2 volte.

4. Lesioni mammarie associate a rischio elevato:

Queste sono principalmente il Carcinoma lobulare (CLIS, presente nello 0.8% delle biopsie per patologia benigna) e quello duttale (CDIS) *in situ*. In effetti queste lesioni non sono propriamente classificabili come appartenenti a quelle benigne, ma possono essere riscontrate occasionalmente e trattate con escissione semplice e follow-up stretto.

Il **CDIS** rappresenta il grado estremo di displasia con atipia intraduttale; è un reperto istologico multicentrico di frequente riscontro in concomitanza con il carcinoma invasivo.

Il **CLIS** è considerata una lesione a rischio di malignità; è multicentrica e bilaterale: infatti, il 15% sviluppa un Ca. ipsilaterale, e il 9% controlaterale dopo 10 anni di follow-up. Alcuni AA pongono per questo l' indicazione alla **mastectomia bilaterale sottocutanea profilattica** (non esiste convergenza su questo

punti!) ma questa ha i seguenti inconvenienti:

almeno 10% di tessuto mammario residuo

il seno non offre maggiori rischi se il follow-up è stretto

i benefici promessi sono inferiori alla morbilità chirurgica

si sottopongono a mastectomia donne che non necessitano questo intervento (5).

5. Fattori di rischio non istologici

E' difficile dimostrare quali siano e quale peso possano avere i diversi fattori di rischio; tra quelli esaminati, solo due hanno mostrato avere un certo peso:

1] Storia familiare di carcinoma mammario bilaterale in premenopausa.

2] Precedente carcinoma controlaterale in anamnesi.

Gli altri fattori (razza, livello socioeconomico, età, ..) non sono attentibili nella previsione di un carcinoma. Per quanto riguarda gli aspetti mammografici, questi non sono attendibili per una previsione.

Il dosaggio del rapporto $Na^+/k^+ > 1$ (basso) mostra che l'epitelio è attivo (apocrino).

Il dosaggio di glicoproteine (mediante tecnica di immuno-citochimica) con p.m > 15.000 nel liquido della cisti sembrerebbe evidenziare un carcinoma apocrino o un carcinoma lobulare.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Assher A.W. Oral contraceptives and Breast Cancer. Lancet 1987, ii: 1267.
- 2- Roberts M.M., Elton R.A., Robinson S.E., French K.: Consultations for breast disease in general practice and referral patterns. British Journal of Surgery 1987, 74: 1020-1022.
- 3- Page D.L., Vander Zwaag R., Rogers L.W., Williams L.T., Walker W.E., Hartmann W.H.: Relation between component parts of fibrocystic disease complex and breast cancer. Journal of the National Cancer Institute 1978, 61: 1055-1063.
- 4- Azzopardi J.G.: Major Problems in Pathology Vol.II, Problems in breast pathology. London, W.B.Saunders, 1979.
- 5- Donegan WL, Spratt JS.: Multiple primary cancers in mammary and extramammary sites and cancers metastatic to the breast. pages 632-647 *In* Cancer of the Breast, Spratt & Donegan 3rd Ed. WB Saunders Co, 1988.
- 6- Roberts M.M., Jones V., Elton R.A., Fortt R.W., Williams S., Gravelle I.H.: Risk of breast cancer in women with a history of benign disease of the breast. British Medical Journal 1984, 288: 275- 278.
- 7- Dupont W.D., Page D.L.: Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease: New England Journal of Medicine 1985, 312: 146-151.