

GLOSSARIO DEI TERMINI

Interventi e trattamenti

A cura del D r.G.Antonini

RIASSUNTO

Questo capitolo tratta in maniera semplice e comprensibile i termini utilizzati dai medici, spiegando sommariamente il loro significato.

RIASSUNTO

1. Biopsia mammaria
2. Esame istologico estemporaneo
3. Diagnosi di carcinoma mammario
4. Tipi istologici, Grading
5. Stadiazione
6. Invasione linfatica/vascolare
7. Margini di resezione
8. Carcinoma intraduttale
9. Carcinoma multicentrico
10. Stato dei linfonodi ascellari
11. Le alterazioni mammarie associate
12. Gli interventi chirurgici
13. Controversie in oncologia mammaria
14. I protocolli
15. Markers tumorali

1. BIOPSIA MAMMARIA

Tutte le lesioni mammarie sospette per carcinoma devono essere considerate tali sino a conferma contraria; questa, può avvenire sia mediante un prelievo mediante ago (*agobiopsia per esame citologico o FNA dall'inglese "Fine needle aspiration"*) che mediante un piccolo intervento chirurgico in anestesia locale o generale (*biopsia a cielo aperto per esame istologico*). In genere, è meglio sottoporsi ad un intervento definitivo conoscendo la natura della lesione in oggetto. In alcuni casi, quando la lesione mammaria è palpabile, il prelievo può essere fatto direttamente, mentre in altri casi quando questa non è palpabile è possibile farsi guidare dall'ecografia (*B.ecoguidata*) o dalla mammografia; in questa ultima evenienza, il radiologo può prelevare del materiale mediante una tecnica particolare di puntamento (*B.stereotassica*). Può infine accadere che sia necessaria una biopsia a cielo aperto senza che la lesione sia palpabile: il chirurgo viene indirizzato da un filo metallico posizionato sotto guida ecografica o mammografica: la scelta dipende dalla metodica che meglio evidenzia l'area sospetta. Sia il prelievo citologico che il posizionamento di repere sono esami poco o per nulla dolorosi: il fastidio provato è simile a quello per un' iniezione in un gluteo.

2. ESAME ISTOLOGICO ESTEMPORANEO (AL CONGELATORE)

Il tessuto mammario prelevato mediante biopsia a cielo aperto può essere valutato immediatamente durante l'intervento stesso mediante un esame istologico estemporaneo al congelatore; questo è possibile se la quantità di tessuto sospetto è sufficiente per questo scopo. L'anatomo-patologo intinge il "pezzo operatorio" per marcare i margini esterni, congela tutto o parte del tessuto sospetto, lo fissa su di un vetrino, lo colora e lo esamina al microscopio. Questa procedura praticata anche per eventuali altre "zone sospette" incontrate in corso dell'intervento chirurgico, allunga di pochi minuti la durata della biopsia e permette di confermare o no una precedente diagnosi. Il chirurgo informato dell'esito, procederà in armonia agli accordi presi con la paziente prima dell'intervento (*consenso informato*). Oggi con la possibilità di una diagnosi preoperatoria attendibile, il ricorso all'esame istologico preoperatorio è sempre meno richiesta.

3. DIAGNOSI ISTOLOGICA E BIOLOGICA DI CARCINOMA MAMMARIO

L'anatomo-patologo esamina i vetrini e pone particolare attenzione ad alcuni dettagli del tumore: tipo istologico, dimensioni, grado di differenziazione "grading", componente invasiva, invasione vascolare e/o linfatica, componente "in situ", margini di resezione chirurgica, numero dei linfonodi e loro invasione, alterazioni mammarie associate.

Tipo istologico del tumore

La ghiandola mammaria vera e propria è costituita da acini e dotti (necessari alla produzione e all'escrezione del latte); gli acini sono raggruppati in lobuli (15-20 per mammella). Tutto questo insieme è immerso in un tessuto fibroso (fascia di Cooper) e adiposo. I tumori maligni della mammella prendono origine sia dai dotti (*il duttale*, il più frequente dei carcinomi mammari) che dai lobuli (*carcinoma lobulare*). Se le cellule neoplastiche rimangono confinate all'interno dei dotti o lobuli, si parla di *carcinoma "in situ"* (rispettivamente di *duttale in situ* o di *globulare in situ*). Se le cellule neoplastiche invadono strutture extra duttali/lobulari, il carcinoma viene detto *invasivo* (*D.invasivo*, *L.invasivo*).

I carcinomi in situ non sempre progrediscono verso quelli invasivi:

- i carcinomi duttali sono a notevole rischio di evoluzione;
- i carcinomi lobulari, indicativi di una multicentricità e bilateralità, non sono considerati come pre invasivi: molte donne non svilupperanno mai un carcinoma invasivo (il rischio è di 25% in 25 anni).

I carcinomi devono essere escissi completamente al momento della biopsia o dell'intervento definitivo: ai *margini di resezione* non vi devono essere cellule neoplastiche. Per il carcinoma lobulare quest'aspetto non è fondamentale.

L'anatomo-patologo misura le *dimensioni del carcinoma*.

• Dimensioni del tumore

Questo dato determinato dall'anatomo-patologo, macroscopicamente e/o al microscopio, è un elemento importante per la stadiazione della malattia. Viene valutata anche la componente invasiva del tumore oltre a quella in situ.

• Altri elementi caratterizzanti il tessuto tumorale:

- *Stato recettoriale*: le cellule normali della ghiandola mammaria sono "sensibili" agli ormoni presenti: questa loro peculiarità è mediata da piccole molecole (i recettori estrogenici,

progesterinici, ...) esistenti all' interno delle cellule stesse:

l' ormone per spiegare la sua azione necessita del recettore; in alcuni casi il tumore mantiene questa proprietà ed è così in grado di rispondere allo stimolo ormonale: la presenza di recettori viene impiegata per "bloccare" la crescita del carcinoma (*ormonoterapia*).

- la *citometria a flusso* permette di valutare sia la quantità di DNA presente nelle cellule tumorali che la percentuale di cellule in riproduzione: questi dati, assieme agli altri possono fornire elementi per la prognosi e indirizzare la terapia.

4. GRADO DI DIFFERENZIAZIONE " GRADING "

Le caratteristiche delle cellule che compongono e le modalità di invasione sono differenti in ogni tumore: gli aspetti che ricalcano il tessuto normale appartengono ad un tumore a *basso grado di malignità (G1)*, quelli che se ne discostano molto sono di un carcinoma ad *alto grado di malignità o indifferenziati (G3)*, esistono infine neoplasie con aspetti intermedi (detti *G2*). Il carcinoma intraduttale è a sua volta sotto-classificato in relazione ai seguenti aspetti: *cribriforme, papillare, micropapillare, solido, comedocarcinoma*. Quest ultimo è ad elevato grado di malignità.

5. STADIAZIONE

Tutte le informazioni che caratterizzano il carcinoma mammario, vengono raggruppate in una formula concordata a livello internazionale: nel sistema *TNM*, viene misurato il tumore (*T*), viene valutato l' interessamento linfonodale (*N*) e la presenza di eventuali metastasi (*M*); la combinazione di questi dati costituisce lo stadio della malattia.

Carcinoma in situ: 15-20% dei carcinomi.

Stadio I: - tumore di dimensioni inferiori a 2 cm con linfonodi indenni

Stadio II: - tumore di dimensioni inferiori a 2 cm con linfonodi metastatici
- tumore con dimensioni tra i 2 e 5 cm con linfonodi indenni

Stadio III: - tumore di dimensioni inferiori a 2 cm con linfonodi metastatici conglobati tra loro
- tumore con dimensioni tra i 2 e 5 cm con linfonodi metastatici e con un tumore che ha invaso le strutture vicine (cute, parete toracica, coste, ...)

Stadio IV: presenza di metastasi a distanza, linfonodi sovraclavari invasivi.

Carcinoma infiammatorio: è un tipo carcinoma particolare, raro, caratterizzato da una notevole componente infiammatoria, tanto da simulare una mastite acuta.

Recidiva: in questo caso, il tumore si ripresenta a livello della parete toracica.

6. INVASIONE VASCOLARE E/O LINFATICA

L' anatomo-patologo ricerca anche la presenza (o assenza) di cellule tumorali all' interno dei vasi ematici e linfatici della mammella sia in prossimità che a distanza dal tumore (*emboli neoplastici*). La presenza di emboli è sia elemento predittore di metastasi a distanza che di recidiva locale.

7. MARGINI DI RESEZIONE CHIRURGICA

Sempre l' anatomo-patologo, prima di sezionare il pezzo operatorio inviato dal chirurgo, ne valuta i margini di resezione tingendolo in un bagno di inchiostro.

Un volta sezionato, il colore permette di riconoscere i *margini di resezione*: questi non devono contenere cellule tumorali se il tumore è stato completamente ecisso. In alcuni casi, è opportuno reintervenire per completare il primo intervento. In altri casi, se i margini non sono liberi, occorre rivalutare i trattamenti post-chirurgici (radio/chemioterapia).

8. CARCINOMA INTRADUTTALE

I tumori con estesa componente intraduttale sono quelli a maggiore rischio di recidivare se trattati con chirurgia conservativa. Questa è un'altra informazione importante fornita al fine di un appropriato trattamento del carcinoma.

9. CARCINOMA MULTICENTRICO

Alcuni tumori hanno la caratteristica di presentarsi in più sedi nell'ambito della stessa mammella: è un dato importante fornito dall'anatomo-patologo per la pianificazione del trattamento.

10. STATO DEI LINFONODI ASCELLARI

I linfonodi ascellari vengono in genere rimossi durante l'intervento chirurgico per carcinoma: questo viene fatto per stadare la malattia (*stato linfonodale*), e vedere se il tumore è andato oltre la mammella stessa. Se i linfonodi contengono cellule del tumore mammario, si parla di *metastasi ascellari*. Le pazienti vengono ulteriormente stratificate in rapporto a: assenza di metastasi, 1-3 linfonodi interessati, 4-9 linfonodi metastatici e oltre 10 linfonodi positivi. Questo dato è importante per la pianificazione di qualsiasi trattamento (o nessuna terapia).

11. ALTERAZIONI MAMMARIE ASSOCIATE

Accanto al tumore, la ghiandola mammaria può presentare altre alterazioni rispetto alla "normalità". Queste possono rientrare - nella cosiddetta *mastopatia fibrocistica* con aumento del tessuto fibroso e presenza di cisti di dimensioni varie - in alcuni casi, lo strato di cellule che riveste i dotti, può crescere, si parla allora di *iperplasia epiteliale o papillomatosi duttale*; questa può essere tipica o atipica; quest'ultima porta un lieve aumento del rischio per un carcinoma.

In altri casi l'iperplasia interessa i lobuli (*iperplasia lobulare*): se è atipica, non rappresenta una lesione ad evoluzione neoplastica ma rappresenta un aumento del rischio per il carcinoma lobulare.

Le *microcalcificazioni*: sono piccoli depositi di sali di calcio visibili sia con la mammografia che con l'esame istologico. La presenza di microcalcificazioni non è automaticamente segno di carcinoma: esistono micro. non neoplastiche ed esistono tumori senza micro. L'aspetto mammografico di alcune di esse può fare sospettare della presenza di un carcinoma; in questo caso, dato che la lesione non è palpabile, il radiologo posiziona un *repere* sotto guida del mammografo: questo serve ad individuare al chirurgo l'area da biopsiare; è sempre utile una conferma radiologica dell'avvenuta asportazione delle microcalcificazioni e del tessuto sospetto durante l'intervento stesso (*mammografia del pezzo operatorio in corso di biopsia*).

Le *lesioni non palpabili*: con il diffondersi dell'indagine mammografica, vengono sempre più individuate immagini degne di un ulteriore studio: non essendo

12. GLI INTERVENTI CHIRURGICI

La biopsia: vedi sopra

La mastectomia: è un intervento che comporta l'asportazione di tutta la mammella: cute, areola-capuzzolo, ghiandola mammaria. Esistono differenti tipi di mastectomie:

- *radicale secondo Halsted*: prevede l'asportazione anche dei due muscoli pettorali: quest'intervento non è più praticato se non per casi molto particolari quando i muscoli sono grossolanamente invasi.
- *radicale secondo Patey*: viene tolto solamente il piccolo pettorale.

- *radicale secondo Madden*: senza asportare i muscoli pettorali; questo intervento è la mastectomia sempre più praticata perché meno invalidante. L'asportazione dei muscoli viene fatta per agevolare l'asportazione dei linfonodi ascellari (*linfektomia ascellare*).
- La quadrantectomia: questo intervento, praticato per tumori singoli monofocali di dimensioni inferiori ai 2-3 cm di diametro, prevede l'asportazione di una porzione della ghiandola mammaria con la cute sovrastante; i margini di resezione devono essere a almeno 2 cm dal bordo del tumore. Viene in genere associata all'asportazione dei linfonodi ascellari. La quadrantectomia eseguita a scopo oncologico viene sempre seguita da una radioterapia allo scopo di "sterilizzare" la residua mammella: il trattamento quadrantectomia + linfektomia + radioterapia (*QUART*) ha la stessa valenza della mastectomia + linfektomia ascellare: infatti la sopravvivenza è pressoché identica e le recidive locali sono sovrapponibili (o appena superiori). La *QUART*, quando possibile, è l'opzione terapeutica di scelta.
- La *mammetomia* prevede l'asportazione della sola ghiandola mammaria con conservazione della cute, areola-capezzolo. Non viene praticata per il carcinoma.
- La linfektomia ascellare: è l'asportazione di tutti i linfonodi ascellari (*linfektomia ascellare radicale*); in altri casi ne vengono asportati solo alcuni (*sampling ascellare*). Lo scopo di questa procedura è quello di stadiare la malattia per pianificare i trattamenti successivi.
- La biopsia del linfonodi sentinella: questa prevede l'asportazione di 1 (ma anche di 2 o 3) linfonodo specifico; questo raccoglie la linfa proveniente direttamente dalla neoplasia. Il linfonodo viene prima marcato con un tracciante radioattivo (e anche con un colorante) e successivamente individuato nel corso dell'intervento chirurgico con una apposita sonda.

13. CONTROVERSIE IN ONCOLOGIA MAMMARIA.

Non tutti gli aspetti della patologia neoplastica sono chiari, definiti e condivisi da tutti gli addetti ai lavori: questo è spesso fonte di "discordanze" che possono mettere in crisi la donna. Oggi, sempre di più la diagnosi, la pianificazione del trattamento per carcinoma mammario viene condivisa tra più specialisti: radiologo, oncologo medico, chirurgo con specifica competenza, anatomo-patologo, chirurgo plastico, psichiatra/psicologo, fisioterapista,...

14. I PROTOCOLLI

I *protocolli* sono delle modalità di trattamento per una data patologia; costituiscono uno schema la cui validità è conosciuta da tutti gli operatori e il cui contenuto è condiviso. I protocolli riguardano sia la diagnosi che il trattamento: possono costituire sia un comportamento standard che ipotesi di lavoro (es. Protocolli per l'impiego di nuove modalità di trattamento). Il trattamento del carcinoma mammario è ormai standardizzato in protocolli "tagliati su misura" per ogni singola paziente: questi assicurano il migliore risultato ottenibile per le conoscenze di cui si dispone al momento del trattamento. I protocolli sono continuamente sottoposti a verifica e, se necessario, modificati.

15. I MARKERS TUMORALI

Normalmente nell'organismo sano vengono secrete alcune sostanze che vengono prodotte anche da alcuni tumori: sono i *markers tumorali* (CEA, MCA, CA15-3, ...). Non tutti i tumori mammari le producono e tumori che le elaborano possono smettere di farlo. Il dosaggio di queste sostanze nel sangue può permettere di valutare la ripresa di malattia e anticipare la diagnosi clinica.