



C. Amodeo*, P. Caglià*, L. Gandolfo*,
P. Cardillo*, M. Veroux**

Università degli Studi di Catania
Dipartimento Scienze Chirurgiche, Trapianti e Tecnologie
Avanzate

*Chirurgia Generale

**I^a Clinica Chirurgica

Introduzione

Il cancro della mammella rappresenta oggi il tumore di più frequente riscontro nel sesso femminile con oltre 30.000 nuovi casi per anno in Italia. Rappresenta il 40% di tutti i carcinomi diagnosticati nella popolazione femminile ed è responsabile di circa il 20% delle morti per cancro nella donna (15). La distribuzione per fascia anagrafica vede interessati in oltre il 50% dei casi soggetti di età superiore a 65 anni (11, 22). Sono dati ormai acquisiti quelli relativi al costante incremento della popolazione "anziana" sia in Italia che in tutti i paesi industrializzati. Tale evento corrisponde di fatto ad un allungamento della vita media che, dai 49.2 anni per i nati ad inizio secolo, sarà di 74.1 anni per i nati nel 2000 (9). La crescita percentuale della popolazione senile è in parte dovuta al decremento delle nascite, ma l'aumento della aspettativa di vita è strettamente correlato al miglioramento delle condizioni sanitarie ed assistenziali. È comunemente ritenuto "anziano" il paziente che ha superato i 65 anni di età, ma le suddette considerazioni epidemiologiche e demografiche, inducono a considerare superato il limite dei 65 anni spostandolo tendenzialmente ai 70 anni. I progressi conseguiti negli ultimi decenni in ambito chirurgico ed anestesilogico consentono di sottoporre ad interventi di chirurgia maggiore anche pazienti molto anziani, prevalendo nella valutazione prognostica più la condizione di comorbilità che

Abstract

PRIMARY BREAST CANCER IN THE ELDERLY

Breast cancer represents 40% of all carcinomas and is responsible for the 20% of deaths due to a cancer in female population. Patients in more of 50% age over 65 years. 150 patients with breast cancer older then 65 years underwent surgery. T1 and T2 <2 cm patients were treated with quadrantectomy and radiotherapy. T2 >2 cm and T3 patients underwent radical mastectomy. T4 patients were treated with neoadjuvant chemotherapy before surgery. Mean follow up was 48 (range 12-78) months. 43 patients (28.6%) had a progression of the neoplasia. Five years mortality rate was 18.6%. Surgery nowadays represents the treatment of choice for breast cancer even in elderly woman. Associated diseases in these patients shouldn't always considered an absolute contraindication for surgery.

Key words: Breast cancer, elderly patients, associated disease, surgical risk evaluation.

l'età anagrafica del paziente stesso (10, 17, 19, 20). Ferma restando la doverosa valutazione preoperatoria effettuata con l'impiego dei più utilizzati "scoring-systems" quali TISS (Therapeutic Intervention Scoring System), HIS (Hannover Intensive System), APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) ed ASA (American Society of Anesthesiologists) (12, 13), è comunque da prendere in considerazione anche il particolare comportamento biologico della neoplasia mammaria nell'anziano. La storia naturale di questa neoplasia in età avanzata è infatti influenzata da numerosi fattori, responsabili generalmente di una evoluzione più lenta del tumore, la cui conoscenza è di notevole importanza per l'attuazione di una corretta pianificazione terapeutica. Le concentrazioni di IL-6 (interleuchina 6), una glicoproteina che inibisce la crescita di diversi tumori, aumentano di fatto con l'età (6). Anche gli elevati livelli riscontrabili nell'età avanzata di TGF- β (transforming growth factor), proteina di produzione stromale, peraltro stimolata dalla somministrazione di tamoxifene, inibiscono la proliferazione tissutale (19). Contrariamente

IGF-1 (insulin like growth factor), importante fattore di crescita tumorale, diminuisce con l'età (4).

La naturale diminuzione di ormoni sessuali in età avanzata può rallentare la crescita di tumori ormonodipendenti e persino la ridotta sintesi proteica, presente per esempio nello stato di malnutrizione riscontrabile nel 40-50% dei pazienti oncologici e nell'80% dei pazienti anziani (3), riduce il livello di IGF-1 circolante con conseguente rallentamento della crescita tumorale (1). Una ulteriore considerazione va fatta sulle forme istologiche di più frequente riscontro nel paziente di età avanzata. Sono infatti spesso rappresentati istotipi definiti a migliore prognosi, quali il carcinoma mucinoso, con una frequente espressione tissutale di recettori ormonali e basso grading cellulare.

Materiali e metodi

Delle 652 pazienti sottoposte ad intervento chirurgico per carcinoma della mammella presso l'Istituto di Patologia Chirurgica III dell'Università degli Studi di Catania dal Gennaio 1980 al Giugno 1996, 150 (23%) avevano un'età superiore ai 65 anni con una età media di 74.1 anni (range 65-87).

Lo studio della neoplasia è stato effettuato con ecografia e mammografia e la stadiazione del tumore completata con ecografia epatobiliare, radiografia standard del torace ed eventuale integrazione di esame TC e scintigrafia ossea total-body.

L'iter terapeutico è stato stabilito dopo valutazione dello stadio della neoplasia, secondo la classificazione TNM. Delle 150 pazienti 30 appartenevano allo stadio I, 37 allo stadio II, 65 allo stadio III e 18 allo stadio IV. Per neoplasie T1 o T2 <2 cm abbiamo eseguito una chirurgia conservativa (quadrantectomia) in donne che manifestavano una precisa richiesta in tal senso e che apparivano particolarmente motivate a mantenere una cosmesi accettabile. In alternativa, soprattutto di fronte a donne molto anziane o di livello socio-culturale basso, abbiamo eseguito una mastectomia radicale modificata. Nei casi di quadrantectomia abbiamo fatto seguire al tempo chirurgico il trattamento radioterapico sulla mammella residua. Per neoplasie T2 >2 cm e per T3 abbiamo sempre effettuato la mastectomia radicale modificata, mentre nei casi di T4 abbiamo optato per una chemioterapia primaria fino alla massima regressione tumorale, seguita da mastectomia radicale modificata per i soggetti M0, oppure da mastectomia semplice per soggetti M1. Durante l'intervento abbiamo sempre eseguito l'esame estemporaneo della neoformazione.

Risultati

Gli istotipi riscontrati hanno dimostrato una maggiore incidenza di carcinomi lobulari tubulari e mucinosi, non-

ché forme miste duttali-lobulari. La positività per i recettori ormonali (ER) è stata del 74 % (111 pazienti).

Sulla base delle caratteristiche patologiche (N+) e biologiche (entità del grading, DNA index, positività recettoriale, ecc.), dopo valutazione oncologica, le pazienti sono state sottoposte a terapia medica adiuvante chemioterapica (CMF, FEC, ecc) e/o ormonale (tamoxifene). Negli ultimi due anni la terapia ormonale è stata eseguita a tutte le pazienti N+ o N- ad alto rischio, indipendentemente dall'assetto recettoriale.

Tutte le pazienti sono state sottoposte a follow-up clinico-strumentale a cadenza trimestrale nel primo anno e semestrale fino al 5° anno; successivamente annuale.

Il follow-up medio è stato di 48 mesi (range 12-78). Ad oggi abbiamo rilevato una ripresa di malattia in 43 pazienti (28.6%), con una media di intervallo libero di 17 mesi. Sono state rilevate 10 recidive locali tutte in pazienti che erano state sottoposte a quadrantectomia. In 3 pazienti la recidiva locale ha coinciso con la presenza di metastasi polmonari. Non abbiamo rilevato recidiva ascellare nelle pazienti sottoposte a linfadenectomia. La mortalità a 5 anni è stata del 18.6 % paria 28 pazienti. Altre 9 pazienti ultrasettantacinquenni sono decedute per cause non correlate alla malattia neoplastica.

Discussione

Nonostante sia possibile affermare sulla base delle precedenti considerazioni che la neoplasia mammaria nel paziente anziano ha generalmente una evoluzione più lenta ed una minore aggressività, parecchi studi hanno indicato una sopravvivenza inferiore tra le donne anziane rispetto alle fasce di età più giovani (25).

Pur costituendo un problema numericamente importante, il trattamento del carcinoma della mammella in età senile non sempre è stato oggetto della dovuta attenzione. Negli anni precedenti l'età più che la comorbilità ha influenzato notevolmente l'atteggiamento di chirurghi ed oncologi nei confronti di questa patologia costituendo spesso motivo di esclusione dei protocolli diagnostici, terapeutici e di ricerca. L'assenza di studi prospettici e protocolli codificati ha spesso indotto un notevole eclettismo terapeutico tale da comportare un trattamento a volte inadeguato che secondo alcuni autori ha raggiunto, in particolare negli stadi più precoci della malattia, il 20% dei casi (24).

L'intervento chirurgico costituisce ancor oggi il trattamento di scelta del cancro della mammella anche in età avanzata. Il tipo di intervento andrebbe modulato in relazione alla presenza di altra patologia, allo stadio della neoplasia, alla possibilità e/o disponibilità ad eseguire trattamenti adiuvanti post-operatori. Se da un lato sono sempre più frequenti le richieste di trattamenti conservativi da parte di donne anziane, attente quindi all'aspetto estetico ed alla qualità di vita, rimane ancora una certa percentuale di pazienti con diverso livello sociocultu-

rale, che considerano i trattamenti chemio e/o radioterapici scomodi, difficili da eseguire, causa certa di un peggioramento della loro qualità di vita. Non è infrequente dunque sentirsi richiedere l'esecuzione di un intervento più demolitivo anche a scapito di un buon risultato estetico proprio in quei casi passibili di terapia conservativa.

Un cenno a parte merita la problematica relativa alla linfoadenectomia. Già Ficher (7) nel 1985, riportando i dati dello studio NSABP, dimostra tassi di sopravvivenza globale e libera da malattia in pazienti con cavo ascellare clinicamente negativo trattate con mastectomia e linfoadenectomia sovrapponibili a quelle trattate senza svuotamento ascellare.

L'intervento chirurgico dovrebbe, a nostro avviso, essere accompagnato dalla dissezione ascellare. Benché i limiti dello svuotamento ascellare siano ancora discussi (allargare o meno ai vari livelli linfonodali, soprattutto di fronte ad una ascella clinicamente negativa) è pur vero che l'esame dei linfonodi dà importanti informazioni stadistiche e consente di approntare con maggiore precisione il trattamento adiuvante.

Nell'anziano, in taluni casi, la presenza di importante comorbilità può rappresentare un elemento scoraggiante nei confronti della dissezione ascellare. Esistono però esperienze di procedure chirurgiche eseguite in anestesia locale e sedazione che riportano eccellenti risultati in termini di compliance intraoperatoria da parte della paziente, bassa morbilità e mortalità praticamente nulla (14, 23).

Un ulteriore impulso nella ricerca di trattamenti sempre più conservativi nella terapia del cancro della mammella si è avuto con la metodica del mappaggio linfatico e la biopsia del "linfonodo sentinella". Il routinario impiego di questa procedura, che peraltro ha evidenziato ottimi indici di affidabilità, consentirà di eseguire linfoadenectomie selettive con conseguente riduzione della morbilità (18).

L'ormonoterapia e segnatamente il tamoxifene è ormai indicato come terapia adiuvante in tutte le donne ad alto rischio con linfonodi negativi e per tutte quelle con linfonodi positivi, indipendentemente dall'assetto ormonale. Tuttavia è segnalato altresì come possibile unico trattamento del carcinoma in donne che rifiutano l'intervento o in quelle inoperabili (per la situazione locale del tumore o per grave comorbilità) anche se con risultati inferiori nel lungo termine se paragonato alla chirurgia (16).

La chemioterapia adiuvante sembra essere indicata per le donne anziane ad alto rischio con linfonodi ascellari negativi e per quelle con linfonodi positivi che siano in buona salute e che abbiano una spettanza di vita superiore a 5 anni (16). Tuttavia l'efficacia di tale trattamento per questo gruppo di pazienti non è del tutto definita e pare che non ci siano differenze statisticamente significative di sopravvivenza tra le pazienti trattate con chemio-endocrino terapia adiuvante e il solo tamoxifene in donne più anziane di 50 anni con linfonodi positivi (8). Le neoplasie localmente avanzate, ancor oggi di un cer-

to riscontro nella popolazione anziana di particolare livello socioculturale e collocazione geografica, si giovano di adeguati trattamenti neoadiuvanti, sia chemioterapici che ormonali (5).

La chemioterapia neoadiuvante e/o adiuvante dovrebbe comunque essere modulata tenendo conto delle eventuali patologie associate, anche se esistono studi controllati che non evidenziano aumento di morbilità e mortalità correlato a tali trattamenti (2).

Conclusioni

In conclusione risulta chiaro come oggi sia necessario assicurare alla donna affetta da carcinoma mammario un trattamento oncologico corretto indipendentemente dalla sua età anagrafica. L'eventuale presenza di patologia associata non deve essere considerata controindicazione assoluta al trattamento chirurgico e, quando tali patologie non dovessero rendere possibile la narcosi, va tenuta in considerazione la possibilità dell'uso dell'anestesia locale.

Sono infine auspicabili screening clinici e diagnostici da estendere anche alla popolazione anziana, che consentano così una diagnosi quanto più precoce possibile ed un trattamento meno demolitivo pur nel rispetto della radicalità oncologica.

Riassunto

Il cancro della mammella è oggi il tumore di più frequente riscontro nel sesso femminile, rappresenta il 40% di tutti i carcinomi ed il 20% delle morti dovute al cancro nella popolazione femminile. In più del 50% dei casi i soggetti colpiti hanno un'età superiore a 65 anni. 150 pazienti con età superiore ai 65 anni sono state sottoposte ad intervento per carcinoma mammario. 30 appartenevano allo stadio I, 37 allo stadio II, 65 allo stadio III e 18 allo stadio IV. Per T1 o T2 <2 cm abbiamo eseguito di preferenza una quadrantectomia seguita da trattamento radioterapico. Per T2 >2 cm e T3 una mastectomia radicale modificata; per T4 una chemioterapia primaria, seguita da mastectomia radicale modificata (M0), oppure da mastectomia semplice (M1). Il follow-up medio è stato di 48 mesi con ripresa di malattia in 43 pazienti (28.6%) e un intervallo libero di 17 mesi. La mortalità a 5 anni è stata del 18.6%. L'intervento chirurgico costituisce ancor oggi il trattamento di scelta del cancro della mammella anche in età avanzata. È necessario assicurare alla donna affetta da carcinoma mammario un trattamento oncologico corretto indipendentemente dalla sua età anagrafica e l'eventuale presenza di patologia associata non deve essere considerata controindicazione assoluta al trattamento chirurgico.

Parole chiave: Cancro mammario, paziente anziano, malattie associate, valutazione del rischio chirurgico.

Bibliografia

- 1) Armbrecht H.: *Protein phosphorylation: change with age and age-related disease*. J Am Geriatr Soc, 41:873-79, 1993.
- 2) Balducci L., Extermann M.: *Cancer chemotherapy in the older patients: what the medical oncologist needs to know*. Cancer, 80:1317-23, 1997.
- 3) Caglià P., Luca S., Gandolfo L., Amodeo C.: *Enteral Nutrition in patients with chronic neurological disease*. Minerva Gastroenterol Dietol, 45:199-206, 2000.
- 4) Corpas E.: *Human Growth Hormon and human aging*. Endocrine Reviews, 14:20-39, 1993.
- 5) Dixon J.: *Letrazolo as primary medical therapy for locally advanced and large operable breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 46:213-18, 1997.
- 6) Ershler WB.: *Interleukin 6 a cytokine for gerontologists*. J Am Geriatr Soc, 41:176-181, 1993.
- 7) Ficher B., Redmend C.: *Ten years results of a randomised clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation*. NEJM, 312:674-81, 1985.
- 8) Gelber R.D., Cole B.F., Goldhirsch A., Rose C., Fisher B., Osborne C.K., Boccardo F., Gray R., Gordon N.H., Bengtsson N.O., Sevela P.: *Adjuvant chemotherapy plus tamoxifen compared with tamoxifen alone for postmenopausal breast cancer: meta-analysis of quality-adjusted survival*. Lancet, 347:1066-71, 1996.
- 9) Istat, Annario statistico italiano, Roma, Istat 1996.
- 10) Ivi-Mai S., Svante A.: *Surgery in patients aged 80 years and over*. Eur J Surg, 157:251-5, 1991.
- 11) Kimmick G., Muss H.B.: *Brest cancer in older women*. Clin Geriatr Med, 13:265-82, 1997.
- 12) Leardi S., De Sanctis C., Ciccarelli O., Valenti M., D'Alessandro A., Pietroletti R., Simi M.: *Rischio chirurgico in età geriatria: valutazione prospettica d'indici di rischio*. Ann Ital Chir, 68:575-9, 1998.
- 13) Lehmkuhl P., Jeck-Thol S., Pichlmayr I.: *A new scoring system for disease intensity in a surgical intensive care unit*. World J Surg, 13:252-8, 1989.
- 14) Lickley H.L.: *Primary breast cancer in the elderly*. Can J Surg, 40:341-51, 1997.
- 15) Marshall E.: *Epidemiology. Search for a killer: focus shifts from fats to hormones*. Science, 259:618-21, 1993.
- 16) Muss H.B.: *Breast cancer in older women*. Semin Oncol, 23:82-8, 1996.
- 17) Picardi N.: *Concetti informativi la moderna chirurgia del cancro mammario*. Ann Ital Chir, 70:321-33, 1999.
- 18) Picciocchi A., Terribile D., Franceschini G.: *La linfadenectomia ascellare*. Ann Ital Chir, 70:349-53, 1999.
- 19) Roberts A.B., Sporn M.B.: *Physiological action and clinical applications of transforming growth factor beta*. Growth Factors, 8:1-9, 1993.
- 20) Rorbaek-Madsen M., Dupont G., Kristensen K., Holm T., Sorensen J., Dahger H.: *General surgery in patients aged 80 years and older*. Br J Surg, 79:1216-8, 1992.
- 21) Roseano M., Calligaris L., Eramo R., Sandri P., Bortul M.: *La terapia del cancro della mammella in età geriatria: considerazioni su 164 casi osservati*. Ann Ital Chir, 68:587-94, 1998.
- 22) Sener S.F.: *Breast cancer in older women: screening and selection of locoregional therapy*. Semin Surg Oncol, 12:328-31, 1996.
- 23) Terranova O., Nistri R.: *Trattamento chirurgico in anestesia locale del carcinoma mammario dell'anziana*. Acta Chir It, 4:46-50, 1990.
- 24) Wanebo H.J., Cole B., Chung M., Vezeridis M., Schepps B., Fulton J., Bland K.: *Is surgical management compromised in elderly patients with breast cancer?* Ann Surg, 225:579-86, 1997.
- 25) Yancik R., Ries L.A.: *Aging and cancer in America: demographic and epidemiologic prospectives*. Hematol Oncol Clin North Am, 14:17-23, 2000.

Commento

Commentary

Prof. Ercole CIRINO

Ordinario Chirurgia d'Urgenza

Pronto Soccorso

Università degli Studi di Catania

Il carcinoma della mammella rappresenta indubbiamente ancora oggi un problema che suscita il vivo interesse di chi è chiamato ad affrontarlo. Peraltro il costante incremento della popolazione cosiddetta "anziana" ed il conseguente aumento della aspettativa di vita, induce a particolari riflessioni sull'atteggiamento diagnostico e terapeutico da rivolgere al paziente anziano. In quest'ottica Il lavoro di Amodeo e Coll. appare di notevole interesse e si inserisce, apportando un valido contributo, in un panorama dove l'assenza di studi prospettici e protocolli codificati ha per lungo tempo indotto ad un certo eclettismo terapeutico. Risulta infatti chiaro come oggi sia necessario assicurare alla donna affetta da carcinoma della mammella un trattamento oncologicamente corretto, indipendentemente dalla sua età anagrafica, non considerando le eventuali patologie associate come controindicazioni assolute in senso stretto ad una indicazione chirurgica.

Breast cancer nowadays represents an important challenge. The increase of the elderly population and the growth of the life expectancy induces to think over the diagnostic and therapeutic aspects of the breast cancer in the elderly. The paper by Amodeo and Coll. Gives a valid contribute in a field where the absence of prospective studies and standardized proctols led up to differentiated treatments. In fact is to day necessary to give also to the elderly patients affected by breast cancer a correct oncological treatment. Associated diseases in this patients shouldn't always considered an absolute contraindication for surgery.

Autore corrispondente:

Prof. C. AMODEO
Università degli Studi di Catania
Dipartimento di Scienze Chirurgiche,
Trapianti e Tecnologie Avanzate
Chirurgia Generale
Via Santa Sofia, 78
95123 CATANIA

