

I carcinomi in situ della mammella: inquadramento clinico ed attualità terapeutiche



Ann. Ital. Chir., 2006; 77: 3-12

Federico Attene, Fabrizio Scognamillo, Emilio Trignano, Giovanni Battista Meloni*, Corrado Rubino**, Mario Trignano

Università degli Studi di Sassari, Istituto di Patologia Chirurgica (Direttore: Prof. M. Trignano); *Istituto di Scienze Radiologiche (Direttore: Prof. G.C. Canalis); **Cattedra di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva (Direttore: Prof. G.V. Campus)

In situ carcinomas of the breast: Clinic features and therapeutic strategies

INTRODUCTION: Lobular and ductal carcinomas in situ of the breast (LCIS and DCIS) origin from the ductal-lobular unit of mammary gland, but they are characterized for different morphologic patterns and evolution. In 1980 they represent 1.4% of diagnosis in breast biopsy, less of 5% of carcinomas of the breast. Actually in 7.5% of breast biopsy an in situ carcinoma is recognized (approximating 40% of breast cancers). Our purpose is to evaluate the different available strategies in the clinic management of DCIS and LCIS and, in case of surgical treatment, which reconstructive approach obtains satisfactory breast conformation.

MATERIALS AND METHODS: The study enclose 125 patients: 40 of them presented LCIS (32%) and 85 DCIS (68%). In 40 patients (32%) underposed to mastectomy was performed a reconstruction in cooperation with aesthetic surgeons. 35 of 40 women with LCIS are included in a follow-up programme, 5 of them had a bilateral mastectomy and reconstruction.

RESULTS: No recurrences were observed in patients affected by LCIS. Six patients underposed to wide excision for DCIS developed local recurrence, treated by mastectomy. No recurrences were observed in patients treated initially with mastectomy. Some complications correlated to reconstruction were detected.

CONCLUSIONS: One of most controversial sights in breast pathology is the understanding of biological meaning of CLIS: in facts CDIS can be considered a pre-invasive cancer, CLIS is reasonably considerable only a risk indicator for developing breast cancer but it isn't a pre-neoplastic lesion. Very important is the reconstruction of the breast to improve the quality life of patients.

KEY WORDS: Ductal carcinoma, Lobular carcinoma, Lymphadenectomy, Mammary gland, Mastectomy, Quadrantectomy.

Introduzione

Il carcinoma lobulare in situ (CLIS) e il carcinoma duttale in situ (CDIS) pur presentando una origine comune in corrispondenza dell'unità duttulo-lobulare della ghiandola mammaria, si caratterizzano per quadri morfologici e storia naturale sostanzialmente differenti. Nonostante le prime descrizioni del CLIS e del CDIS ad opera di Foote e Stewart siano avvenute in tempi diversi (rispettivamente nel 1941 e 1946), queste due neoplasie sono state affrontate per circa 3 decenni come una uni-

ca entità sotto la definizione di carcinoma in situ (CIS) e trattate esclusivamente con la mastectomia monolaterale.

A partire dalla seconda metà degli anni 70 le acquisizioni in campo istopatologico e biologico, ma soprattutto i dati derivati dai follow-up e dai primi studi prospettici, hanno permesso di definire non solo gli aspetti peculiari del CLIS rispetto al CDIS, ma anche l'eterogenea gamma di quadri cellulari, modalità di crescita e aggressività che queste due definizioni sottendono. Allo stesso tempo gli sviluppi nel campo della diagnostica strumentale^{1,2}, con la diffusione della mammografia e della ecografia di screening hanno fatto sì che i carcinomi in situ della mammella, che solo nel 1980 rappresentavano l'1,4% delle diagnosi su biopsia mammaria e meno del 5% di tutti i carcinomi mammari, attualmente vengano individuati nel 7,5% delle biopsie e co-

Pervenuto in Redazione Marzo 2005. Accettato per la pubblicazione Giugno 2005.

Per la corrispondenza: Prof. Mario Trignano, Istituto di Patologia Chirurgica dell'Università, Viale S. Pietro 43, 07100 Sassari (e-mail: seggpath@uniss.it).

stituiscano ben il 40% dei carcinomi della mammella³. Considerata la rilevanza del problema appare quanto mai attuale definire l'atteggiamento chirurgico più razionale, tenendo conto delle caratteristiche del singolo tumore e delle peculiarità individuali della paziente in cui esso insorge. Con il presente lavoro ci proponiamo di individuare quale strategia terapeutica meglio si adatti alle due neoplasie e, nel caso di demolizione parziale o totale della ghiandola, quale ricostruzione, tra le numerose attualmente concretizzabili, rappresenti la soluzione ideale per il ripristino della morfologia, dell'integrità psicologica e della qualità di vita della paziente.

Materiali e metodi

È stata eseguita un'analisi retrospettiva della casistica costituita dalle pazienti operate dal 1994 al 2003 nell'Istituto di Patologia Chirurgica dell'Università di Sassari. Le ricostruzioni, quando effettuate, sono state realizzate dai chirurghi plastici della Cattedra di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva dello stesso Ateneo.

Nel periodo di tempo preso in esame sono state trattate 125 pazienti affette da Carcinoma mammario *in situ*; di queste, 40 hanno presentato un CLIS (32% del campione) ed 85 CDIS (corrispondente al 68% del gruppo di pazienti in studio). Il 32% di esse (40 pazienti) sono state sottoposte a ricostruzione mammaria. Delle 40 donne affette da CLIS, 35 sono attualmente sottoposte al solo follow-up clinico e mammografico; 5 pazienti (3 casi per la presenza di familiarità e due per la specifica richiesta della paziente) sono invece state sottoposte a mammectomia bilaterale preventiva e ricostruzione con protesi espansore. Gli 85 casi di CDIS sono stati trattati con 50 quadrantectomie semplici; 10 quadrantectomie seguite da ricostruzione con lembi dermoghiandolari locali; 21 mastectomie seguite da ricostruzione con protesi; 4 mastectomie *skin sparing* ricostruite con TRAM flap. Nessun caso è stato successivamente sottoposto al trattamento radioterapico, risultando infatti sempre rispettati degli ampi margini di resezione.

I parametri che sono stati seguiti nell'approccio ricostruttivo sono stati la grandezza della mammella, la grandezza del difetto e la sede dello stesso. I parametri utilizzati per la valutazione dell'efficacia terapeutica sono stati la ripresa di malattia locale e/o a distanza, l'insorgenza di nuovi tumori, il risultato morfologico e la soddisfazione della paziente.

Risultati

Sia i casi di CLIS seguiti con monitoraggio semplice che quelli sottoposti a ricostruzione non hanno presentato recidive né metastasi a distanza. Le complicanze ricostruttive nelle 5 pazienti sottoposte a mammectomia sono costituite da un unico caso di contrattura capsulare (tipo

II) ed uno di deiscenza della cicatrice sottomammaria in paziente sottoposta a pessia, peraltro perfettamente guarita dopo una minima correzione chirurgica eseguita in anestesia locale.

Per quanto riguarda i casi di CDIS trattati, si sono verificate 6 recidive locali (10%) dopo quadrantectomia: di queste 4 erano insorte in presenza di comedonecrosi e due per l'impossibilità ad ottenere un margine di resezione superiore al centimetro. Tutte sono state trattate con mastectomia semplice. Non si sono verificate recidive locali nei casi trattati con mastectomia *ab initio*. Non si sono mai evidenziate metastasi a distanza.

In 15 casi (30%) trattati con una quadrantectomia semplice senza ricostruzione, si sono verificate retrazioni della cicatrice cutanea che hanno prodotto un'asimmetria di entità variabile; tra le quadrantectomie ricostruite con lembi dermoghiandolari locali in un caso è stato eseguito un adeguamento controlaterale (pessia) ed in un caso un inserimento di protesi per la correzione del volume. Tra le mastectomie trattate con inserimento di protesi si sono evidenziati 2 casi di contrattura capsulare (1 tipo III ed una tipo IV con sostituzione protesica) e tra quelle trattate con lembo TRAM si è verificata 1 deiscenza di parte della cicatrice addominale sottoposta a correzione chirurgica eseguita in anestesia locale.

Discussione

Il carcinoma lobulare *in situ* (CLIS), normalmente occulto sia alla palpazione che alla mammografia a causa delle sue piccole dimensioni e per l'assenza di un pattern mammografico peculiare, fu riconosciuto, quale entità nosologica nel 1941 ad opera di Foote e Stewart. Tale quadro patologico di pertinenza dei lobuli ghiandolari ha tendenza al coinvolgimento dei dotti terminali interponendosi al di sotto del dell'epitelio di rivestimento che risulta così appiattito sul versante del lume: tale modalità di crescita è definita come "*diffusione pagetoide*". Raramente la diffusione pagetoide si osserva al livello dei dotti galattofori e comunque non risultano in letteratura casi di coinvolgimento del capezolo con il profilo della malattia di Paget a partenza da un CLIS.

Il CLIS rappresenta una infrequente neoplasia mammaria caratterizzata dalla proliferazione neoplastica all'interno dei lobuli, che appaiono distesi e completamente occupati da una popolazione cellulare prevalentemente monomorfa, a nucleo rotondeggiante normocromico o lievemente ipercromico, generalmente a bassa attività mitotica e non associata a necrosi. La presenza abnorme di accumuli intracitoplasmatici di muco configura la variante più aggressiva definita "ad anello con castone". La stima della reale incidenza del CLIS è resa difficile dalla assenza di pattern clinico-mammografici specifici: i dati riportati in letteratura attestano una incidenza di 0,8-3,6/100.000/anno, con un insorgenza massima intor-

no ai 45 anni e comunque nel 90% dei casi in età premenopausale ³.

Nella maggioranza dei casi il riscontro di un CLIS è casuale, pertanto la sua reale incidenza rimane sconosciuta: secondo quanto emerso dalla letteratura, il CLIS ha una frequenza relativa variabile tra l'1 ed il 6% di tutti i carcinomi mammari. Due dati sono particolarmente importanti nel condizionare la tipologia dell'intervento: il CLIS è multicentrico nel 70% dei casi e nel 30-40% delle pazienti interessa entrambe le mammelle ⁴.

Nonostante la presenza di un focolaio di CLIS si correla ad un rischio 6-12 volte più alto rispetto alla popolazione generale di sviluppare un carcinoma infiltrante, numerose evidenze consentono di considerare il CLIS non già il precursore morfologico del carcinoma lobulare infiltrante ma esclusivamente un indicatore di rischio per lo sviluppo di una forma invasiva. Frederick descrive la comparsa di un carcinoma infiltrante solo in 157 (18%) degli 874 CLIS osservati per un periodo medio di 24 anni. È noto inoltre che il rischio di sviluppare un carcinoma infiltrante interessa in maniera pressoché sovrapponibile entrambe le mammelle; Soran e Vogel ⁵ descrivono un rischio per la mammella omolaterale del 4-29% contro un rischio dello 0-22,9% per la mammella controlaterale. Una gran parte (oltre il 50%) delle lesioni infiltranti che insorgono nelle pazienti con CLIS sono inoltre di tipo duttale, benché questa discrepanza sia stata variamente spiegata (errore diagnostico, trasformazione dell'istotipo, coesistenza di focolai di CLIS e CDIS e più rapida trasformazione di quest'ultimo nella forma infiltrante), questo dato contrasta con quanto ci si attenderebbe dalla storia naturale di una lesione preneoplastica. A questo riguardo occorre aggiungere che mentre il 50% dei carcinomi infiltranti insorge dopo 15 anni e il 38% dopo 20 anni dalla diagnosi di CLIS, al contrario la trasformazione del CDIS in carcinoma duttale infiltrante avviene nel 90% dei casi entro 5 anni ³. Tutti questi dati concorrono a confermare il concetto, oramai universalmente accettato, che il CLIS sia da considerare esclusivamente un indicatore di rischio per lo sviluppo di un carcinoma infiltrante. Ne deriva che l'atteggiamento più razionale nei confronti di questa neoplasia appare oggi quello della sorveglianza mediante esame clinico-mammografico annuale per tutta la vita in maniera da diagnosticare eventuali forme infiltranti in fase "early". Appaiono invece non giustificati atteggiamenti più aggressivi quali la mastectomia monolaterale (vista la bilateralità del rischio) o la mastectomia bilaterale di principio (3 donne con CLIS su 4 non svilupperanno mai un carcinoma infiltrante).

L'intervento chirurgico trova comunque indicazione nelle pazienti con CLIS ad alto rischio di sviluppare un carcinoma infiltrante; l'attenzione si volge dunque alla ricerca ed alla determinazione di fattori predittivi che possano indicare quali pazienti siano destinate a sviluppare una forma invasiva: sono considerati indicatori di alto rischio il grado nucleare elevato e la presenza di aspetti "ad anello

con castone", CLIS esteso o diffuso, storia personale o familiare di neoplasia mammaria, nulliparità. Studi genetici (delezioni del cromosoma 11) e studi molecolari (diminuzione dell'espressione dell'E-cadherina), sono tuttora in fase di elaborazione al fine di stabilire la correlazione con l'evoluzione maligna della malattia.

Uno degli aspetti più controversi in patologia mammaria rimane dunque la comprensione del significato biologico del CLIS: la probabilità di sviluppare un carcinoma infiltrante in seguito all'asportazione biotica di un CLIS senza ulteriori trattamenti.

Deve essere considerato che tra le pazienti affette da CLIS il rischio di sviluppare una neoplasia infiltrante, che può essere sia lobulare che duttale, aumenta di circa 12 volte. Tale rischio scende a 4 dopo 15 anni dalla diagnosi di CLIS. Dato ancora più importante è che tale rischio è da riferirsi ad entrambe le mammelle (15-20% per quella ipsilaterale e 10-15% per quella controlaterale). Questi dati concorrono a dimostrare che il CLIS non è un diretto precursore del carcinoma mammario infiltrante, ma è da considerarsi un indicatore di rischio per neoplasia infiltrante; poiché tale rischio è da attribuirsi ad entrambe le mammelle non è riportata in letteratura una chiara indicazione alla chirurgia demolitiva, ma piuttosto ad un accurato follow-up. Alla luce di tali considerazioni è stata proposta una variante della sua denominazione in "neoplasia lobulare" piuttosto che di carcinoma lobulare in situ ⁶.

Alla luce dei dati emersi dal nostro studio, concordiamo sul fatto che il CLIS debba essere sottoposto a semplice sorveglianza clinica. La mastectomia di principio infatti non determina una riduzione della mortalità rispetto alla semplice sorveglianza e 3 donne su 4 con CLIS non svilupperanno mai un carcinoma invasivo, come è riportato in letteratura. Inoltre è dimostrato che l'esecuzione di biopsie random sulla mammella controlaterale ha la facoltà di individuare un bassissimo numero di lesioni e che la negatività dei reperti non riduce il rischio di sviluppare un carcinoma. Poiché l'esame clinico e la mammografia eseguiti per tutta la vita permettono di individuare l'eventuale carcinoma invasivo in fase precoce, riteniamo che l'atteggiamento più razionale nei confronti del CLIS sia il follow-up clinico-strumentale stretto.

Occorre non dimenticare che, spesso, è la paziente stessa che, non riuscendo a convivere con l'idea del rischio potenziale di sviluppare un carcinoma invasivo, chiede di essere sottoposta ad intervento chirurgico demolitivo. In tali casi, la terapia chirurgica è rappresentata da un intervento di mastectomia tipo *skin-sparing*, ovvero con ampio risparmio cutaneo: essa consiste nell'escissione di un'area cutanea comprendente il complesso areola-capezzolo ed il sito della biopsia e nell'asportazione sottocutanea di tutto il parenchima mammario. È talvolta possibile eseguire una mastectomia *nipple-sparing* che si realizza con l'asportazione di tutto il parenchima mammario e con risparmio della cute e del complesso areola-capezzolo.

Il carcinoma duttale in situ costituisce una lesione tumorale rara della mammella, ma la sua incidenza sembra essere in aumento in epoca recente, in rapporto alla migliore definizione istopatologica ed allo screening mammografico di popolazione. Anch'esso origina dall'epitelio dell'unità duttulo-lobulare della ghiandola e, almeno inizialmente, non tende ad infiltrare la membrana basale e lo stroma circostante. La diagnosi di carcinoma intraduttale avviene talvolta casualmente nel corso di un esame istologico per interventi di iperplasia benigna. Il carcinoma duttale in situ ha un'incidenza del 17,5/100000⁷ e rappresenta oggi il 25-30% di tutti i nuovi carcinomi mammari individuati mammograficamente. È un tumore raro al di sotto dei 40 anni ed ha il suo picco di incidenza nella VI decade; la probabilità di evoluzione in carcinoma duttale infiltrante è stata calcolata attorno al 40% dei casi.

Istologicamente il carcinoma intraduttale è caratterizzato da almeno cinque differenti varianti: la variante "solida" è caratterizzata dalla presenza di un ammasso cellulare compatto. Una crescita di cellule epiteliali pleomorfe che tendono ad ammassarsi in papille lasciando intatta la membrana basale caratterizza la forma "papillare", di difficile differenziazione rispetto alla papillomatosi benigna atipica: la perdita della polarità cellulare ed il rapporto delle varie cellule fra loro sono dirimenti ai fini della diagnosi; sua ulteriore variante può essere considerata la forma micropapillare. Il CDIS "cribriforme" si caratterizza per la presenza di lacune intercellulari che attribuiscono un caratteristico aspetto spongioso alla lesione. Un'altra variante istologica di DCIS è il cosiddetto "comedocarcinoma", contraddistinto da una crescita cellulare dall'aspetto solido e zaffi neoplastici intraduttali; tali agglomerati cellulari risultano caratterizzati da aree di necrosi centrale (comedonecrosi). I detriti cellulari intraduttali vanno incontro a calcificazione che conferisce un aspetto mammografico definito da una fine punteggiatura di un'area parenchimale oppure da raggruppamenti di calcificazioni lineari; tali calcificazioni possono essere visualizzate alla mammografia molto precocemente rispetto all'evidenza clinica di una massa mammaria palpabile. A tale proposito è opportuno rammentare che la diagnosi di CDIS eseguita grazie allo screening mammografico su lesioni non palpabili, determina una significativa riduzione del rischio di trasformazione infiltrante de una prognosi migliore rispetto a quella eseguita su lesioni clinicamente palpabili.

Le cellule della variante "comedo" risultano maggiormente anaplastiche rispetto a quelle degli altri istotipi non invasivi e di solito originano dai dotti minori. La sezione di queste neoformazioni determina la fuoriuscita di un materiale necrotico simile sebaceo: tale caratteristica vale appunto l'appellativo di comedocarcinoma. La classificazione del CDIS è solitamente semplificata operando una distinzione fra forme "non-comedo" (cribriforme, papillare, micropapillare e solido) e "comedo". La presenza di pleomorfismo cellulare, in genere ad ele-

vata attività mitotica, associata a necrosi intraduttale, configura il CDIS tipo comedo. Questo istotipo ha una maggiore aggressività ed un maggior rischio di recidiva e, secondo Harris e coll. (16) nel 25% dei casi concomita un carcinoma invasivo occulto.

Il grado nucleare elevato, ovvero la scarsa differenziazione cellulare della neoplasia, sono alla base di caratteristiche citologiche e biologiche di maggior aggressività. Sarebbe dimostrato come un grado nucleare elevato (G3, con basso grado di differenziazione) possa rappresentare un fattore prognosticamente sfavorevole, associato a recidiva nel 50% dei casi⁸. Una maggiore aggressività con relativa peggior prognosi può essere indicata da un alto indice di proliferazione, alta espressione dell'oncogene c-herB-2/neu, c-ras e di p53, neoangiogenesi, assenza di recettori estrogenici, più alta frequenza di microinvasione¹⁰. La ridotta sintesi di e-caderina, molecola di adesione intercellulare, potrebbe caratterizzare una maggiore aggressività biologica con tendenza ad una maggiore invasività.

Il CDIS si presenta nel 20% come forma multicentrica e nell'80% come forma unicentrica. La forma multicentrica è più frequente nei carcinomi intraduttali di grandi dimensioni e nel tipo micropapillare¹¹. La forma unicentrica, a seconda del tipo di crescita, può essere unifocale, con crescita continua, e multifocale, con crescita discontinua. Una accurata valutazione dei margini nel CDIS multifocale si esegue valutando la disposizione irregolare dei foci e la distanza tra i singoli foci, che di solito risulta inferiore ad 1 cm (80% dei casi).

Il coinvolgimento del capezzolo da parte della neoplasia viene riportato fino al 49% dei tumori sintomatici e nel 20% di quelli diagnosticati mammograficamente⁴. La possibilità di microinvasione è riportata con una frequenza variabile tra 0 e 26%, appare anch'essa direttamente proporzionale alle dimensioni del tumore, così come la frequenza di metastasi linfonodali descritte nello 0-7% dei casi di CDIS. Nei carcinomi duttali in situ l'invasione metastatica dei linfonodi viene descritta mediamente nell'1-2% dei casi per cui la prognosi è generalmente buona.

L'approccio terapeutico può prevedere sia il solo trattamento escissionale sia la mastectomia. Secondo quanto riportato in letteratura negli Stati Uniti, nel corso del 1995 i CDIS sono stati trattati secondo tre differenti modalità: il 31% con sola escissione, il 32% con un'escissione più radioterapia, il 37% con una mastectomia¹². In termini di radicalità la mastectomia rappresenta il gold standard con un rischio di recidiva inferiore all'1%, ma secondo Silverstein¹³, in oltre il 75% delle pazienti la mastectomia rappresenterebbe un *overtreatment*: il tasso di recidiva a 5 anni dopo la sola escissione locale e dopo escissione locale con radioterapia è, infatti, rispettivamente del 21 e del 10%.

I fattori che condizionano la comparsa di recidiva possono essere classificati come tumore-dipendenti (dimensioni, necrosi, grado nucleare, modalità di crescita), trat-

tamento-dipendenti (marginii di resezione) e paziente-dipendenti (familiarità per carcinoma mammario, nulliparità, prima gravidanza in età avanzata, precedente biopsia mammaria)¹⁴.

Nel 1996 Silverstein¹³ ha pubblicato i risultati di uno studio dopo trattamento conservativo eseguito su 333 CDIS; tutti i tumori erano stati raggruppati in tre diverse categorie in base al diametro: le lesioni di 1-15 mm hanno presentato un tasso di recidiva del 10%, quelle comprese tra 16 e 40 mm del 25% e quelle con diametro superiore ai 40 mm nel 60%. Gli stessi 333 casi sono stati analizzati anche dal punto di vista dei marginii di escissione¹⁵: con marginii inferiori ad 1 mm la percentuale di recidiva a 5 anni è risultata essere del 30%; con marginii di 1-9 mm del 14%; con marginii superiori a 10 mm del 5%, evidenziando così anche in questo caso l'importanza del fattore trattamento-dipendente. Solin e coll.¹⁶ sostengono che il fattore più importante nel determinare il rischio di recidiva e quindi nel guidare verso l'eventuale conservazione della mammella è costituito dal margine di sezione chirurgica, riportando una percentuale di recidiva del 37% con marginii inferiori ai 5 mm e del 7% con marginii superiori a 5 mm. Marginii indenni ampi almeno 10 mm rappresentano un buon compromesso tra esigenze estetiche e radicalità¹⁷. Il trattamento elettivo del CDIS è stato rappresentato per lunghi anni dalla mastectomia radicale che, indubbiamente, offre la garanzia quasi assoluta di guarigione definitiva. Tuttavia l'affermarsi della chirurgia conservativa per neoplasie infiltranti di dimensioni contenute, ha imposto prepotentemente un interrogativo circa l'efficacia del trattamento conservativo per neoplasie che non hanno ancora i caratteri della malignità.

Anche per il CDIS sono opportune, prima di esprimere un parere sulle modalità di trattamento, alcune considerazioni. Innanzi tutto, sebbene esso sia un precursore del carcinoma duttale infiltrante, non sempre, almeno nel corso dell'esistenza dei singoli individui, si trasforma in un carcinoma infiltrante, e comunque tale evoluzione avviene nel volgere di anni o decenni. La frequenza di trasformazione in senso invasivo è proporzionale al grado nucleare: maggiore la differenziazione minore il rischio e viceversa. Vale la pena ricordare che la sequenza CDIS carcinoma duttale infiltrante è possibile ma non obbligatoria, infatti alcuni carcinomi potrebbero essere infiltranti *ab initio*. Nel 20% circa dei casi inoltre vi è una associazione con CDIS e carcinoma duttale infiltrante sincrono. Il carcinoma infiltrante ed il CDIS sono comunque da considerarsi due patologie differenti e, mentre il carcinoma infiltrante è da considerarsi una patologia sistemica, il carcinoma duttale *in situ* è sempre una patologia a diffusione locale che pertanto, richiede il solo controllo locale. L'affermarsi del trattamento chirurgico conservativo per il carcinoma duttale infiltrante ha consentito di applicare l'approccio conservativo anche al CDIS considerata meno aggressiva. A favore del trattamento demolitivo sono rappresentate dalla

possibilità di forme multicentriche e della presenza di un carcinoma infiltrante associato. Dopo la sola biopsia esiste una certa percentuale di recidive; secondo uno studio condotto da Lagios (1989), la percentuale di recidiva si è attestata al 10%, nel 92% dei casi in corrispondenza della biopsia. Il dato che più di tutti è risultato significativo però è l'aver documentato che il 50% di esse erano carcinomi duttali infiltranti. Tali dati sarebbero confermati anche da altri studi, tutti hanno posto particolare enfasi sui marginii di resezione chirurgica.

La dissezione dei linfonodi ascellari non avrebbe un significato terapeutico nel trattamento chirurgico dei carcinomi *in situ* della mammella, a causa della scarsa frequenza del coinvolgimento linfonodale nel processo patologico: per definizione infatti, le neoplasie *in situ* non danno metastasi linfonodali. Anche nella variante istologica *comedo* di DCIS, che peraltro presenta una maggiore frequenza di infiltrazione occulta, il coinvolgimento linfonodale riportato in letteratura con una frequenza dello 0.05-1%⁸. È oggi generalmente accettata dunque l'assenza di indicazione alla dissezione ascellare nelle pazienti affette da carcinoma mammario *in situ*. Il ruolo della metodica del linfonodo sentinella è oggi da considerarsi solo nel contesto di trials clinici.

La scelta del trattamento più opportuno per il carcinoma duttale *in situ* presenta numerosi aspetti ancora non perfettamente standardizzati che meritano il necessario approfondimento. Tale neoformazione è da ritenersi a tutti gli effetti una neoplasia *in situ*, capace di evoluzione infiltrante e come tale deve essere trattata.

Anche la scelta di completare il trattamento chirurgico con la radioterapia o meno è attualmente tema di discussione. Sarebbe infatti dimostrato un ruolo significativo della radioterapia dopo trattamento chirurgico conservativo, con un rischio relativo di sviluppare una recidiva locale di 3 volte inferiore rispetto alle pazienti non trattate; tuttavia altri fattori influiscono sul rischio di recidiva locale, tra questi i più importanti sono rappresentati dal *grading* istologico, dai marginii di resezione. Nel corso degli anni si sono affermate le tecniche conservative seguite da radioterapia, gravate da recidiva locale nel 7-10% dei casi mediamente 43-92 mesi dopo l'intervento¹⁵. Più recentemente, in gruppi selezionati in base a criteri prognostici favorevoli quali dimensioni contenute, focolaio confinato ad un quadrante, unicentricità, exeresi completa delle microcalcificazioni, basso *grading* nucleare e soprattutto marginii indenni di almeno 1 cm, sono stati proposti gli interventi conservativi senza radioterapia sequenziale. I migliori risultati ottenuti con questo trattamento sono quelli ottenuti dal gruppo di Silverstein che riporta un tasso di recidive locali pari al 3%¹⁵.

Circa il 50% delle ricadute dopo chirurgia conservativa, seguita o meno da radioterapia, è costituito da carcinomi infiltranti che, comunque, se sottoposti a radicalizzazione mediante mastectomia, vanno incontro ad un

intervallo libero da malattia a 10 anni dell'85% ed una sopravvivenza del 95%.

Contributo cruciale alla scelta è fornito da alcuni dati della letteratura (34): è stato cercato infatti un indice che consentisse di stratificare le pazienti in base al proprio rischio di recidiva locale, attraverso la valutazione dei fattori prognostici che si sono dimostrati clinicamente significativi¹⁸. Il Van Nuys Prognostic Index (VNPI) considera tre differenti variabili: estensione della lesione, ampiezza dei margini (maggiori o minori di 10 mm) e la classificazione istopatologica (*grading* e presenza di comedo-necrosi). A ciascun indicatore è attribuito un valore variabile da 1 a 3, in senso peggiorativo: ne consegue che ogni paziente può ottenere un punteggio che varia tra 3 e 9. I valori ottenuti vengono poi raggruppati in tre classi di rischio: pazienti con punteggio 3-4, pazienti con punteggio 5-6-7 e infine pazienti con punteggio 8-9. Le pazienti della prima classe non hanno alcun beneficio dal trattamento radioterapico mentre tale il beneficio cresce all'aumentare della classe di rischio. Il VNPI tuttavia non può essere considerato l'unico criterio di scelta, ma rimane una solida base sulla quale progettare l'intervento terapeutico. Infatti il beneficio dovuto al trattamento radioterapico, in termini di riduzione del tasso di recidive locali, è apparso fortemente condizionato dall'adeguatezza o meno dei margini di resezione (Tabella I).

TABELLA I – Il beneficio dovuto al trattamento radioterapico risulta influenzato dall'ampiezza dei margini di resezione e dal *grading* della neoplasia

Ampiezza dei margini di resezione	Grado basso-intermedio	Grado alto
>10 mm	Nessun beneficio	8% (non signif.)
1-9 mm	Nessun beneficio	11%
<1 mm	Nessun beneficio	Nessun beneficio

È pertanto difficile stabilire quando demolire *in toto* o risparmiare la ghiandola, rimanendo l'argomento fonte di discussione in ambito scientifico. Nella nostra più recente attività clinica ci siamo attenuti ai dettami indicativi che emergono in "The Consensus Conference on the treatment of *in situ* ductal carcinoma of the breast, The Bull Cancer 2000"¹⁹, ovvero l'intervento radicale è da eseguirsi quando siamo di fronte a:

- DCIS diffuso o multicentrico
- DCIS con diametro superiore a 3 cm o di diametro tale da non permettere un'escissione locale con buoni risultati estetici
- DCIS con margini di escissione positivi o inferiori a 10 mm (caso in cui è opportuno valutare la possibilità di una riescissione)
- DCIS in pazienti che non possono essere sottoposte a radioterapia DCIS insorto in pazienti già sottoposte a

radioterapia DCIS in pazienti che richiedano espressamente la mastectomia.

L'intervento conservativo con un'ampia escissione è indicato quando sussistono i seguenti parametri: i margini dopo l'escissione sono superiori ai 10 millimetri, il diametro della lesione sia inferiore a 1 centimetro (in casi selezionati <2cm), il grado nucleare sia basso-intermedio, il tumore sia unicentrico-unifocale, e sia verificata l'assenza di comedo-necrosi.

All'ampia escissione è opportuno associare la radioterapia quando: i margini liberi da neoplasia dopo escissione siano inferiori a 10 millimetri, il suo diametro superiore 1 centimetro (oppure al massimo i 3 cm in casi selezionati), il grado nucleare risulti elevato. Particolare considerazione deve essere rivolta ai casi in cui non sia rispettata la condizione di unicentricità/unifocalità o vi sia l'evidenza di comedo-necrosi.

L'analisi delle ricostruzioni effettuate e delle pazienti non sottoposte a ricostruzione ha messo in evidenza come l'esigenza della ricostruzione sia imperativa. Infatti le pazienti non sottoposte a ricostruzione più facilmente sviluppano sindromi ansioso depressive⁵⁻⁶⁻²⁶⁻²⁹⁻³². Il valore definitivo, oncologico ed estetico, di una quadrantectomia sussiste solo se la forma della mammella risulta simile a quella originaria oppure a quella controlaterale. Una retrazione imponente, una distorsione del complesso areola-capezzolo, una discrepanza eccessiva di volume sono tutte evenienze che possono inficiare l'ottimo risultato terapeutico derivante dalla quadrantectomia.

In determinate condizioni cliniche, come nel caso di mammelle piccole o medio-piccole, l'asportazione di neoplasie grandi anche solo 2 cm può completamente stravolgere la forma originaria. Ciò può condurre alla riflessione se non valga in questi casi la pena di eseguire una bonifica totale dell'area e ricostruire un seno simile al controlaterale con una tecnica di lembo a distanza o con protesi.

Conclusioni

La nostra indagine retrospettiva conferma sostanzialmente i dati riportati in letteratura. Possiamo pertanto concordare sul principio secondo cui mentre il CLIS sarebbe da considerare un indicatore di rischio per l'insorgenza di un carcinoma infiltrante, il CDIS è da trattare come una vera e propria neoplasia *in situ*.

La terapia conservativa, che si è dimostrata eseguibile in caso di tumori allo stadio precoce, può talvolta esitare in distorsioni anatomiche importanti, spesso aggravate dalla successiva terapia radiante.

La possibilità di ricorrere a tecniche ricostruttive rappresenta un punto nodale nella gestione di queste forme neoplastiche poiché consente la correzione delle deformità nel rispetto della radicalità oncologica. I risultati del nostro studio confermano come le tecniche rico-

struttive siano ormai in grado di produrre ottimi risultati se idoneamente utilizzate.

In accordo con quanto riportato in letteratura, il nostro studio ha evidenziato che le mastectomie parziali, quando siano realizzabili, permettono un risparmio di parte della ghiandola mammaria, nel rispetto della radicalità oncologica²⁰; che la ricostruzione di difetti parziali può essere eseguita immediatamente o differita, fornendo risultati migliori se eseguita immediatamente dopo la demolizione; le strategie ricostruttive si basano sull'utilizzo di materiale alloplastico, lembi dermo-ghiandolari o tecniche di riduzione mammaria, talvolta bilaterali per il conseguimento della simmetria. La scelta di tali strategie è strettamente dipendente dal rapporto tra sede e grandezza del difetto, nonché dalla volontà della paziente, che deve imperativamente e minuziosamente essere informata e coinvolta nelle scelte chirurgiche ricostruttive, al fine di attenuare il disagio derivante dalla nuova immagine corporea e risolvere la sintomatologia psicopatologica derivata dal trauma²¹. Il fine ultimo della ricostruzione deve infatti essere quello di consentire alla donna di riappropriarsi della propria immagine e dell'equilibrio psico-fisico il più possibile vicino a quelli originali, onde consentirle un ritorno alla vita normale.

Le ricerche e i numerosi trials hanno permesso di conoscere gli aspetti morfologici e la differente storia naturale del CLIS e del CDIS. Ricerche già in corso focalizzano l'attenzione sulla caratterizzazione molecolare di queste neoplasie, in maniera da permettere in un prossimo futuro di mettere a punto trattamenti personalizzati. Nuovi *markers* biologici (espressione dell'oncogene, in attivazione gene soppressore) potranno rappresentare l'obiettivo della terapia del futuro.

Concludendo possiamo affermare che la strategia da perseguire nel trattamento delle neoplasie non infiltranti della mammella, deve sempre mirare alla valutazione dei fattori prognostici clinicamente significativi, quali dimensione della lesione, margini di resezione, *grading* istologico, ma non può trascurare un approfondito colloquio con la paziente: la scelta ultima di trattamento e della eventuale ricostruzione deve tenere conto delle sue aspettative e non può prescindere da esse.

Riassunto

I carcinomi *in situ* della mammella, lobulare (CLIS) e duttale (CDIS), pur presentando una origine comune in corrispondenza dell'unità duttulo-lobulare della ghiandola mammaria, si caratterizzano per quadri morfologici e storia naturale differenti. Nel 1980 rappresentavano l'1,4% delle diagnosi su biopsia mammaria e meno del 5% di tutti i carcinomi mammari, attualmente vengono individuati nel 7,5% delle biopsie e costituiscono ben il 40% dei carcinomi della mammella.

Considerata la rilevanza del problema ci siamo proposti di individuare quale strategia terapeutica meglio si adat-

ti alle due neoplasie e, nel caso di demolizione della mammella, quale modalità ricostruttiva rappresenti la soluzione ideale per il ripristino della morfologia, dell'integrità psicologica e della qualità di vita della paziente.

Sono state considerate 125 pazienti affette da carcinoma mammario *in situ*; 40 presentavano un CLIS (32% del campione) ed 85 un CDIS (68%). Nel 32% è stata eseguita una ricostruzione mammaria post mastectomia. Delle 40 donne affette da CLIS, 35 sono attualmente sottoposte al solo follow-up clinico e mammografico; 5 pazienti sono invece state sottoposte a mammectomia bilaterale preventiva e ricostruzione.

Sia i casi di CLIS seguiti con monitoraggio semplice che quelli sottoposti a ricostruzione non hanno presentato recidive né metastasi a distanza. Sono state rilevate invece alcune complicanze post-ricostruttive. Per quanto riguarda i casi di CDIS, si sono verificate 6 recidive locali (10%) dopo quadrantectomia, trattate con mastectomia semplice. Non si sono verificate recidive locali nei casi trattati con mastectomia *ab initio*. Non si sono mai evidenziate metastasi a distanza.

Uno degli aspetti più controversi in patologia mammaria rimane la comprensione del significato biologico del CLIS e la valutazione della probabilità di sviluppare un carcinoma infiltrante in seguito all'asportazione biptica di un CLIS senza ulteriori trattamenti. Anche per il CDIS sono opportune alcune considerazioni, ricordando che la sequenza CDIS carcinoma duttale infiltrante è possibile ma non obbligatoria. Il carcinoma infiltrante ed il CDIS sono comunque da considerarsi due patologie differenti e, mentre il carcinoma infiltrante è da considerarsi una patologia sistemica, il carcinoma duttale *in situ* è una patologia a diffusione locale che pertanto, richiede il solo controllo locale. È necessario ricordare il principio secondo cui mentre il CLIS sarebbe da considerare un indicatore di rischio per l'insorgenza di un carcinoma infiltrante, il CDIS è da trattare come una vera e propria neoplasia *in situ*. La dissezione dei linfonodi ascellari non avrebbe un significato terapeutico nel trattamento chirurgico dei carcinomi *in situ* della mammella, a causa della scarsa frequenza del coinvolgimento linfonodale nel processo patologico. Anche la scelta di completare il trattamento chirurgico con la radioterapia o meno è tema di discussione.

L'analisi delle ricostruzioni effettuate e delle pazienti non sottoposte a ricostruzione ha messo in evidenza come l'esigenza della ricostruzione sia imperativa. Infatti le pazienti non sottoposte a ricostruzione più facilmente sviluppano sindromi ansioso depressive. Il valore definitivo di una quadrantectomia, oncologico ed estetico, sussiste solo se la forma della mammella risulta simile a quella originaria oppure a quella controlaterale. La possibilità di ricorrere a tecniche ricostruttive rappresenta un punto nodale nella gestione di queste forme neoplastiche poiché consente la correzione delle deformità nel rispetto della radicalità oncologica.

La scelta di tali strategie è strettamente dipendente dal rapporto tra sede e grandezza del difetto, nonché dalla volontà della paziente, che deve minuziosamente essere informata e coinvolta nelle scelte chirurgiche ricostruttive. Il fine ultimo della ricostruzione deve essere quello di consentire alla donna di riappropriarsi della propria immagine e dell'equilibrio psico-fisico il più possibile vicino a quelli originari, onde consentire un ritorno alla vita normale.

Bibliografia

- 1) Peters MV: *Wedge resection and irradiation, and effective treatment in early breast cancer*. JAMA, 2004; 196:134-35.
- 2) Pinder SE, Evans AJ, Ellis IO: *Ductal carcinoma in situ of the human breast: Clinicopathological aspects*. Ann Ital Chir, 1999; 70(3):343-47.
- 3) Frykberg: *Lobular carcinoma in situ of the breast*. The Breast Journal, 1999; 5:5293-302.
- 4) Veronesi U: *Senologia oncologica*. Milano: Masson Italia, 1999.
- 5) Soran A, Vogel VG: *Optimal management of primary breast cancer*. The Breast Journal, 1999; 5(2):81-93.
- 6) Haagensen CD, Lane D, Lattes R, Bodian C: *Lobular neoplasia (called lobular carcinoma in situ) of the breast*. Cancer, 1978; 42(2):767-69.
- 7) Harris ER, Morrow M, Schnitt SJ: *In situ carcinoma*. In Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S (eds): *Disease of the breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2000; 335-68.
- 8) Harris ER, Solin LJ: *The diagnosis and treatment of ductal carcinoma in situ of the breast*. The Breast Journal, 2000; 6(2):78-95.
- 9) Lagios MD: *Lagios experience*. In Silverstein MJ, Lagios MD, Poller DN, Recht A (eds): *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1997; 361-65.
- 10) Silverstein MJ, Waisman JR, Gamagami P, Gierson ED, Colburn WJ, Rosser RJ, Gordon PS, Lewinsky BS, Fingerhut A: *Intraductal carcinoma of the breast 208 cases; Clinical factors influencing treatment choice*. Cancer, 1990; 66:108-8.
- 11) Trignano M, Masia S, Sanna F, Carboni G, Loi V, Meloni GB, Tanda F, Cossu Rocca P: *Displasie mammarie e cancro*. In: *Endocrinocirurgia. Verso il III millennio*. Napoli: Giuseppe de Nicola editore; 37-42.
- 12) *Summary Staging Guide for the Cancer Surveillance Epidemiology, End Results reporting 1998*.
- 13) Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, Poller DN: *A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast*. American Cancer Society, 1996; 77(11):2267-274.
- 14) Schwartz GF: *Treatment of subclinical ductal carcinoma in situ by local excision and surveillance; A personal experience*. In Silverstein MJ, Lagios MD, Poller DN, Recht A (eds): *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1997; 353-60.
- 15) Silverstein MJ: *Van Nuys experience by treatment*. In Silverstein MJ, Lagios MD, Poller DN, Recht A (eds): *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1997.
- 16) Solin LJ, Fowble BL, Scultz DJ, Yeh IT, Kowalshyn MJ, Goodman RL: *Definitive irradiation for intraductal carcinoma of the breast*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1990; 19(4):842-50.
- 17) Schwartz FG: *The current treatment of ductal carcinoma in situ*. The Breast Journal, 2001; 7(5):308-10.
- 18) Friedman D, Sorice G, Baccini P, Varcada M, Percoco P, Nivoli GC, Rubino C: *Immediate breast reconstruction: Is it always psychologically indicated?* Atti del 9th Congress ESPRAS, Roma, 16-20 Settembre 2001.
- 19) Gordon Schwartz F, Solin JL, Olivetto IA, Ernster VL, Pressman PI: *The consensus conference on the treatment of in situ ductal carcinoma of the breast*. The Bull Cancer, 2000.
- 20) Gangi S, Costanzo MP, Furci M, Khansa K, Basile F: *Surgical treatment of carcinoma in situ of the breast*. Ann Ital Cir, 1995; 66(1):47-50.
- 21) Spitzer WO, Dobson AJ, Hall J, Chesterman E, Levi J, Shepherd R, Battista RN, Catchlove BR: *Measuring the quality of life of cancer patients. A concise QL-Index for use by physicians*, J Chronic Dis, 1981; 35:584.

Commento

Commentary

Proff. VALERIA COSTAMAGNA, ANNA SAPINO, BANDOLINO MUSSA, SIMONA BEVILACQUA, ROBERTO CIANCI, FRANCO PISCHEDDU, CLAUDIO COSUCCIA
S.C. Chirurgia Esofagea ed Oncologica
Università degli Studi di Torino

Gli Autori descrivono una serie di 125 carcinomi in situ osservati tra il 1994 ed il 2003 presso l'Istituto di patologia Chirurgica dell'Università di Sassari.

Dal punto di vista istologico i casi sono raggruppati in 32% di carcinomi lobulari e 68% di duttali, 35 su 40 carcinomi lobulari in situ vennero sottoposti a semplice follow-up mammografico, mentre 5 vennero sottoposti a mastectomia bilaterale. Nel gruppo degli 85 carcinomi duttali in situ, in 50 casi venne effettuata una quadrantectomia; gli altri (32%) vennero sottoposti a quadrantectomia e mastectomia con ricostruzione. Per questo gli Autori esibiscono una bibliografia estesa, aggiornata e completa.

Riteniamo utile sottolineare che fin dalla sua origine il termine di carcinoma lobulare in situ fu a lungo dibattuto, perché non considerati aderente all'evoluzione clinica della lesione. Fu dimostrato, infatti, da molti Autori ¹ che questa lesione dovrebbe essere considerata a rischio più di una lesione pre-neoplastica. Ciò portò ad una nuova classificazione da parte del WHO, che include tutte le lesioni proliferanti dei lobuli ghiandolari in un unico gruppo di neoplasie lobulari.

Travassoli et al ² affermano che la neoplasia lobulare (LN) rappresenta un gruppo di accrescimento epiteliale anomalo che si origina dall'unità terminale del dotto lobulare (TDLU). La LN rappresenta un fattore di rischio per un successivo sviluppo di altri tumori nella mammella omolaterale o in quella controlaterale.

Essi propongono di suddividere la LN in due sottotipi dipendenti dal tipo di cellule presenti nella lesione: tipo A, composto da cellule con scarso citoplasma e nuclei rotondi e scialbi, e tipo B, con grandi cellule, più atipiche e con nucleoli cospicui. Questi due citotipi possono coesistere nello stesso TDLU. Comunque, un altro studio ³ propose un sistema stratificato in tre gradi sulla base della distensione globulare ed atipica citologica. Gli Autori classificarono come lesioni LIN1 quelle precedentemente indicate come iperplasia globulare atipica (ALH), come lesioni LIN2 quelle formate da piccole cellule, ma con scarsa distensione dei lobuli, e lesioni LIN3 quelle caratterizzate da marcata distensione lobulare e duttare.

In uno studio di follow-up per 5 anni LIN3, ed in minor grado LIN2, vennero associate con un accresciuto rischio, al contrario della LIN1 ⁴. Successivamente, Sapino et al ⁵ descrissero una forma di carcinoma lobulare in situ che era riconoscibile alla mammografia per la presenza di calcificazioni all'interno di aree di necrosi centrale presenti in casi di LIN3. Il follow-up in questi casi dimostrò un comportamento altamente aggressivo ⁵. Sulla base di questi e di altri studi ⁶ la classificazione WHO ^{7,8} suggerì che una nuova resezione andava considerata in casi di LIN con distensione macinare massiva e quando vengano identificate cellule pleomorfe a castone o varianti necrotiche, al margine o vicino al margine dell'escissione chirurgica.

La nostra esperienza in chirurgia mammaria venne iniziata nel 1972 (fino al 2000) come Gruppo Senologico guidato dal Prof. Napoleone Massaioli con una serie di 900 casi di carcinomi della mammella nel Dipartimento di Fisiopatologia Clinica di Torino. Dal 2000 ad oggi, l'unità di Senologia è sotto la direzione del Prof. Antonio Mussa nel Dipartimento di Chirurgia Oncologica di Torino. Inoltre, fin dal 1992, rappresentiamo una delle équipes chirurgiche del programma di Screening Mammografico per la patologia mammaria di Torino.

Dal 1992 al 2004 con programma di screening sono stati diagnosticati 1929 casi di carcinomi invasivi e 429 casi di carcinomi in situ, più specificamente 348 carcinomi invasivi e 100 in situ, vennero diagnosticati dell'unità mammografia dell'Ospedale delle Molinette. Dei 100 carcinomi in situ 14 erano lobulari e 86 del tipo duttale.

La maggioranza delle neoplasie lobulare ¹¹ venne trattata con tumorectomia, 2 mediante quadrantectomia e 1 con mastectomia (su richiesta della paziente, che era stata mastectomizzata controlateralmente. Tra gli 86 carcinomi duttali in situ, in 15 vi fu chirurgia demolitiva con 8 ricostruzioni e 71 di chirurgia conservativa.

In conclusione, vorremmo sottolineare l'alta incidenza di chirurgia ricostruttiva dichiarata dagli Autori, una tendenza sempre più seguita dai chirurghi senologi e plastici, sempre più sensibili ai canoni dell'estetica femminile e soprattutto alle corrette esigenze della donna moderna.

La neoplasia lobulare deve essere considerata con particolare attenzione perché è confermato il suo valore di marker di rischio per il carcinoma, quantunque la sua quantificazione sia ancora difficile. I correnti orientamenti inducono ad una conoscenza meticolosa ed esatta del cancro lobulare in situ, anche al fine di pianificare un semplice follow-up clinico-radiologico oppure un intervento conservativo o, infine, più raramente demolitore.

The Authors report on a series of 125 in situ mammary carcinomas collected from 1994 to 2003 at the Institute of Surgical Pathology of the University of Sassari, Italy.

Histologically the cases were grouped in 32% lobular and 68% ductal carcinoma in situ. Thirty five out of 40 lobular carcinoma in situ received only mammography follow-up, while 5 underwent bilateral mastectomy. In the group of 85 ductal carcinoma in situ, quadrantectomy was performed in 50 cases: the other cases (32%) underwent quadrantectomy and mastectomy with reconstruction.

The Authors show an extended, updated and comprehensive bibliography.

We reckon useful to underline that, from its birth, the term lobular carcinoma in situ was greatly debated, because considered not adherent to the clinical evolution of the lesions. It was in fact demonstrated by many Authors ¹, that these lesions should be considered a risk factor more than a pre-neoplastic lesion. This led to a new classification by WHO, which included all proliferative lesions of lobules in the group of lobular neoplasia.

Tavassoli et al ² state the lobular neoplasia (LN) represents a group of atypical epithelial growth originating from the terminal ductal lobular unit (TDLU). The LN represents a risk factor, for the subsequent development of other tumors in the omo- or in the contro-lateral breast. They propose to subdivide LN in two subtypes depending on the type of cells present in the lesion: type A composed by cells with scant cytoplasm and round bland nuclei and type B with larger cells, more atypical with conspicuous nuclei. These two cellular types can be present in the same TDLU. However, another study ³ proposed a three tiered grading system on the base of the lobular distension and cytological atypia. The Authors classified as LIN1 lesion previously designated as atypical lobular hyperplasia (ALH), LIN2 lesions formed by small cells, but slightly distending the lobules, and LIN3 lesions characterized by marked ductular and lobular distension. In a follow-up study of 5 years LIN3 and, to a lesser extent to LIN2, were associated with an increase risk, but LIN1 was not ⁴. Later on Sapino et al. ⁵ described a form of lobular carcinoma in situ, that was detectable by mammography, because of the presence of calcification within area of central necrosis present in cases of LIN3. The follow-up of these cases showed a higher aggressive behaviour ⁵. On the bases of this and other studies ⁶ the WHO classification ^{7,8} suggested that re-excision should

be considered in cases of LIN with massive acinar distension and when pleomorphic signet ring or necrotic variants are identified at or close to margin in the surgical specimen.

Bibliografia

- 1) Fisher ER, et al: *Clinicopathology of LCIS*. Cancer, 2004; 2:238-44.
- 2) Tavassoli FA, Millis RR, Boecker W, Lakani SR: *Lobular neoplasia*. Tumor of the breast, 2003; 60-64.
- 3) Fisher ER, et al: *Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project, protocol B17*. Cancer, 1996; 78:1403-416.
- 4) Brathauer GL, Tavassoli FA: *Lobular neoplasia: Previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications*. Virchows Arch, 2002; 440:134-38.
- 5) Sapino A, Friferio A, Coluccia C, et al: *Mammographically detected in situ lobular carcinoma of the breast*. Virchows Arch, 2000; 436:421-30.
- 6) Sneige N, et al: *Clinical, histopathological, and biologic features of pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast: A report of 24 cases*. Modern Pathology, 2002; 15:1044-50.
- 7) *European guidance for non operative procedures for breast lesion* (in press).
- 8) *Operative diagnostic procedures for breast lesion* (in press).