

# Concetti informativi la moderna chirurgia del cancro mammario



Ann. Ital. Chir., LXX, 3, 1999

N. PICARDI

Direttore I Div. Clinicizzata di Chirurgia – Università  
“G.D’Annunzio” di Chieti

## Introduzione

Già nel XVI secolo Barthelemy CABROL, allievo di Parè, allargava la mastectomia all'asportazione del muscolo pettorale, e Severino nel XVII secolo associava ad una mastectomia l'asportazione di linfonodi ascellari, evidentemente patologici. Nel XVIII secolo Angelo Nannoni individuava nell'intervento precoce, nei margini di sicurezza, nell'asportazione della fascia muscolare e dello strato muscolare superficiale e dei linfonodi prossimali, le linee guida per l'intervento chirurgico (36).

Su questa linea, in tempi a noi molto più vicini – alla fine del secolo scorso (1892) – la codifica di W.S. Halsted dell'intervento di mastectomia radicale (MR) costituì, per i sostanziali miglioramenti dei suoi risultati, l'indiscutibile punto di riferimento per l'ammmodernamento della chirurgia del cancro della mammella. Dai risultati conseguiti, la MR si era infatti dimostrata l'intervento di gran lunga migliore, con cui dover quindi confrontare in futuro qualsiasi altra proposta operatoria – un vero “gold standard” per la chirurgia del cancro mammario. Con essa era stato possibile passare nell'arco di soli 20 anni dal 82% di recidive locali e 4% di sopravvivenza a 3 anni nell'esperienza di A.von Winiwarter a Liegi (1878) al 10% di recidive locali e 41% di sopravvivenza a 3 anni nell'esperienza di Halsted (1894-95). È importante sottolineare peraltro che la diagnosi era all'epoca sempre ed esclusivamente clinica, per lo più con tumori a sviluppo già avanzato e con linfonodi ascellari costantemente positivi.

A fronte di una incidenza rilevante in Italia del cancro della mammella, valutata nel 1997 dalla Fo.N.Ca.M. in 25-30 mila nuovi casi diagnosticati annualmente, è di grande interesse il fatto che la sopravvivenza globale a

## Abstract

### GUIDELINE CONCEPTS OF THE MODERN BREAST CANCER SURGERY

*The more important trends of nowadays surgery for breast cancer are those of an advanced razionalization of combined strategies in a multidisciplinary view. Moreover it takes advantages from the availability of an extremely modern diagnostic instrumentation used in search of a truly early diagnosis, based on scheduled screening and surveillance criteria both for general population and particularly for that at risk. In this way it is easier and possible to adopt less radical and more conservative surgical techniques, whose effectiveness is well demonstrated in association with adjuvant treatment thanks to the convergence of multiple competences. The better results of the last years are certainly related to the collaboration of surgeons with oncologists, thanks to the ever more effectiveness of adjuvant chemotherapy and radiotherapy, that make more acceptable the attitude for the reconstructive and the conservative surgery whenever possible. This interpretation of the actual positive results of breast cancer surgery point the way to follow, and are the basis for hoping further improvement in the treatment of this disease, ever more efficacious whilst that diagnostic precisions be more and more.*

Key words: Breast surgery trends.

## Riassunto

*I cambiamenti più importanti della chirurgia nei confronti del cancro della mammella sono fondati sull'estrema razionalizzazione delle strategie e modernizzazione dei mezzi diagnostici, sui criteri di sorveglianza nei confronti della popolazione in generale e di quella a rischio in particolare alla ricerca di un'anticipazione diagnostica, e sulla introduzione di strategie chirurgiche meno demolitive e di provata efficacia in associazione con trattamenti adiuvanti che vedono l'impegno multidisciplinare di numerose competenze. Il miglioramento dei risultati è infatti frutto dell'adozione di razionali strategie di sorveglianza e controllo nei confronti della popolazione femminile, ma sono anche da mettere in relazione con l'atteggiamento terapeutico multidisciplinare chemioterapico, endocrino e radioterapico che si è andato affermando come veramente efficace in quest'ultimo trentennio, ad onta di una riduzione delle caratteristiche demolitive degli interventi chirurgici quando possibile. Questa chiave di lettura dei successi raggiunti indicano la via da perseguire, ed autorizzano a sperare ulteriori miglioramenti se si riusciranno a realizzare diagnosi sempre più precoci.*

10 anni dopo trattamento è passata dal 52% della fine degli anni '70, all'attuale 64%, dunque con un miglioramento relativo del 23% (32). Questi miglioramenti sostanziali della situazione si sono verificati non casualmente a partire dagli anni '70, quando la mammografia si afferma come indagine strumentale "leader" di questa patologia, presto affiancata dall'ecografia, e quando vengono a precisarsi e consolidarsi i protocolli del trattamento adiuvante postoperatorio. Contemporaneamente prende sviluppo la chirurgia restaurativa dopo demolizione e soprattutto l'introduzione e poi l'affermazione della chirurgia conservativa. Questi miglioramenti dei risultati non sono dunque da attribuire ad ulteriori allargamenti demolitivi bensì ad una modernizzazione e razionalizzazione delle strategie di indagine diagnostica e delle scelte di trattamento che vedono il convergere di competenze chirurgiche con quelle dell'oncologia medica. Attualmente dunque la terapia del cancro della mammella non ha più certo le caratteristiche di quella che si era affermata per tutta la prima metà del secolo e fino agli anni '70, forte peraltro di certezze sostenute dagli innegabili successi conseguiti rispetto al periodo precedente. Facendo riferimento ai positivi risultati di ormai numerose esperienze cliniche controllate, ci si propone quindi di analizzare i nuovi concetti su cui si vanno attualmente orientando le moderne strategie per migliorare l'efficacia del trattamento del cancro della mammella, ben consci che la situazione è tutt'ora in piena evoluzione, ed è quindi corretto e più prudente parlare di linee guida della chirurgia del cancro mammario, che non di protocolli del tutto consolidati.

### Concetti chirurgici di base

Per circa 80 anni, e per i primi 70 di questo secolo, la MR secondo Halsted ha rappresentato il tipo di tecnica di scelta per un trattamento esclusivamente chirurgico del cancro della mammella, fondata su due presupposti anatomico-temporali largamente accettati sulla propagazione organo-regionale del tumore:

- a) meccanismo di diffusione metastatica progressiva, a tipo "permeazione linfatica" o "a colata";
- b) possibilità di diffusione all'intera ghiandola mammaria per via linfatica di cellule neoplastiche, per la presenza di una ricca rete anastomotica intraghiandolare, connessa con i muscoli pettorali sottostanti.

Poiché le recidive locali venivano all'epoca attribuite ad insuccesso tecnico nella realizzazione dell'intervento chirurgico (26), su tali convinzioni Halsted (39) propugnò la necessità di comprendere nell'exeresi – ed in blocco – l'intera mammella con i suoi rivestimenti cutanei, tutto il tessuto areolare ascellare ed entrambi i muscoli pettorali, per poter poi accedere largamente e comodamente alla regione ascellare profonda. Così l'intero "organo" veniva asportato insieme con le sue vie linfatiche in continuità, fino a comprendere le stazioni linfonodali

dell'ascella (4). Negli anni '60 si accreditò inoltre la moda di allargare la linfadenectomia alla stazione mammaria interna secondo la strategia proposta da Urban (67), dato che il 25% di questi linfonodi risulterebbero comunque sede di micrometastasi, e la percentuale si innalzerebbe al 40-45% in caso di positività metastatica dei linfonodi ascellari (68). Studi clinici successivi non hanno però confermato i vantaggi di questo ulteriore allargamento della tecnica, nonostante l'interessamento linfonodale della stazione mammaria interna confermato nel 9% dei casi con negatività clinica dei linfonodi ascellari, e nel 30% dei casi invece positivi, ed essa pertanto ha avuto vita breve (69).

L'inizio degli anni '70 ha segnato per più motivi una svolta radicale negli orientamenti del trattamento del cancro della mammella. I principi su cui Halsted aveva definito i tempi e l'estensione chirurgica della demolizione mammaria si dimostrarono col tempo inesatti, dato anche che al di fuori delle forme multifocali non era mai stata evidenziata la presenza di cellule neoplastiche nel parenchima ghiandolare a distanza superiore ai 2 cm dalla neoplasia primitiva (70). Venne per contro affermandosi al loro posto la concezione propugnata da B. Fisher, secondo la quale la diffusione micrometastatica avviene prevalentemente con meccanismo embolico, per via linfatica ma soprattutto ematica, quindi con possibile diffusione sistemica fin dal momento della diagnosi clinica, e sarebbero in realtà le micrometastasi presenti precocemente a determinare i risultati negativi globali e le recidive locali (24). Inoltre a partire dallo stesso periodo la diagnosi preoperatoria di tumore non era più necessariamente e semplicemente clinica, ma cominciò ad evidenziarsi in fasi più precoci avvalendosi del valido contributo della mammografia prima e dell'ecografia, divenuta affidabile pochi anni dopo, anche per lesioni clinicamente ancora poco evidenti.

È indiscutibile che la MR secondo la codificazione di Halsted aveva modificato in maniera sostanziale i risultati della chirurgia per cancro della mammella rispetto a tutto il periodo precedente, facendo accettare gli inevitabili risvolti negativi di una mutilazione con grave deturpazione estetica, sempre profondamente sentita dalle pazienti in termini di umiliazione e di compromissione della cenestesi. Essa appariva – e probabilmente lo è tutt'ora – inevitabile per diagnosi fondate unicamente sull'evidenza clinica di un "tumore" di rilevante volume, già ben sviluppato e infiltrante, e quindi oncologicamente tutt'altro che precoce, ma anche nel caso di sproporzione tra T e volume della mammella, data la necessità dai più sostenuta di osservare un margine di "sicurezza" di almeno 2 cm nella resezione. Lo stesso vale per il cosiddetto "cancro infiammatorio" (48-62-64) la cui prognosi resta comunque problematica, e per il cui trattamento si richiede peraltro una articolata strategia neoadiuvante ed adiuvante.

Oggi la MR va dunque considerata come il tipico intervento di necessità nei confronti di una diagnosi "tardi-

va” sul piano oncologico. Essa però non è più inevitabile quando la diagnosi è invece posta in fase iniziale di sviluppo della neoplasia.

### Linee di tendenza della moderna chirurgia del cancro mammario

L'aspetto più evidente della moderna chirurgia del cancro mammario è senza dubbio la grande sensibilità che si è andata sviluppando nei confronti della *qualità di vita* della paziente, cui viene data praticamente la stessa importanza che si dà alla sopravvivenza a distanza. E questa qualità di vita, per il particolare significato genesico, estetico e simbolico della mammella, non si riferisce soltanto all'aspetto anatomico del problema ma tiene nel massimo conto anche quello cenestesico e psicologico.

Un primo segnale di attenzione all'estetica residua dopo asportazione della mammella possiamo riconoscerlo in Jean Louis Petit (1674-1710), primo presidente dell'Académie de France, che era stato il primo a dimostrare la diffusione del carcinoma mammario ai linfonodi ascellari: nel suo trattato di chirurgia egli propugnava l'asportazione del muscolo pettorale e dei linfonodi adiacenti, ma consigliava la conservazione del capezzolo per motivi estetici (36).

Molto più modernamente, ed in controtendenza con l'ormai classica MR, a partire dagli anni '50, cominciano a fiorire in letteratura numerosi tentativi di chirurgia meno demolitiva del cancro mammario, sulla scorta della teoria micro-embolica di Fisher, che postulava l'inutilità in molti casi di un atteggiamento altamente demolitore loco-regionale ai fini del risultato sistemico finale, ritenendo che in gran parte dei casi un'estesa demolizione oltre che dannosa per l'estetica e per l'integrità psico-fisica della paziente, poteva non offrire reali vantaggi alla paziente dal punto di vista dei risultati sostanziali (58-52-53). La correttezza di questa apertura trovava via via conferma nei risultati di una serie di studi clinici prospettici (46-14-61) anche combinati con un trattamento radiante postoperatorio (15-16-49).

Allo scopo di preservare al meglio la qualità di vita soggettiva delle pazienti si andarono dunque affermando due tendenze chirurgiche complementari: quella *ricostruttiva* dell'estetica, susseguente ad una chirurgia anche se solo parzialmente demolitiva, e quella *conservativa* nei casi in cui l'asportazione del tumore diagnosticato in fasi presumibilmente precoci del suo sviluppo, consentisse di limitare l'asportazione solo alla parte di ghiandola mammaria interessata.

L'orientamento verso la *ricostruzione*, sempre a partire dagli anni '50, ha avuto corso parallelo allo sviluppo degli studi sulle possibilità di una chirurgia meno demolitiva del cancro mammario, con l'intervento di Patey in Inghilterra (58) – conservatore del muscolo grande pettorale privato della sua fascia – in sostituzione della MR

secondo Halsted, e con quello di Madden in America – conservatore di entrambi i muscoli pettorali, associate comunque entrambe le tecniche allo svuotamento linfonodale ascellare. Il nome di Tanzini è legato all'introduzione della tecnica di chirurgia plastica del lembo miocutaneo nella ricostruzione estetica dell'area mammaria, eseguibile sia con il muscolo grande dorsale che con il retto addominale. Tale tecnica, tutt'ora in evoluzione alla ricerca del migliore risultato sia funzionale che estetico (18), viene realizzata con lembi miocutanei di rotazione o con quelli liberi per trasposizione introdotti da Bostwick nel 1977, e con la ricostruzione dell'areola (40). L'altra possibilità ricostruttiva si fonda sull'impiego di protesi mammarie impiantabili, a base di gomme sintetiche e silicone, di cui l'adozione delle tecniche di espansione cutanea preliminare ha decisamente ampliato l'applicazione e migliorato i risultati (40). I materiali di confezione delle protesi sono stati oggetto di analisi critica da parte dell'autorità sanitaria degli U.S.A. (FDA) per possibili pericoli alla paziente derivanti dal suo impiego, ed è quindi in corso un assestamento dell'intera questione.

Infine le attuali strumentazioni diagnostiche per la sorveglianza postoperatoria, arricchitesi ultimamente anche della tecnica PET (55), eliminano le ultime esitazioni ad utilizzare la ricostruzione chirurgica della mammella, anche con tecnica protesica per tema che si possano creare interferenze sui controlli del follow-up. Essa quindi può essere adottata già a termine dell'intervento di bonifica iniziale, indipendentemente dallo stato di avanzamento della malattia e dell'età della paziente, condizionata allora solo dalle scelte di quest'ultima (13).

L'orientamento crescente verso la chirurgia *conservativa* del cancro mammario ha trovato la sua fondatezza negli importanti studi clinici prospettici (“*trials*”) progettati da U. Veronesi con la “*quadrantectomia*” (Qu.A.Rt.), e da B. Fisher con la “*resezione segmentaria*” (T.A.Rt.), accompagnate dallo svuotamento ascellare e dal trattamento radiante del focolaio operatorio a completamente della procedura. La ricerca di queste soluzioni conservative in funzione di un migliore risultato estetico finale offre una migliore qualità di vita alle pazienti, ma è accettabile purché sia salvo il rispetto di condizioni oncologiche di sicurezza (43).

La credibilità ed affidabilità della chirurgia conservativa trova dunque i suoi fondamenti nei risultati dei *trials* che vennero iniziati da U. Veronesi con il reclutamento delle pazienti a partire dal 1973 presso l'Istituto dei Tumori di Milano, e quasi contemporaneamente con i *trials* B-04 e poi B-06 di B. Fisher a Pittsburg, col National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP), reclutando pazienti a partire dal 1971.

Grazie ai controlli effettuati dopo ormai oltre 25 anni di osservazione (67) secondo i “*trials*” di Milano sembra dimostrato che se il T è riferito ad un diametro non superiore a 2,5 cm, la neoplasia non infila la cute né la fascia del muscolo grande pettorale, è accettabile la

sua asportazione dalla mammella, peraltro indenne, con adeguato margine di 2 cm secondo la tecnica della "quadrantectomia", accompagnata dallo svuotamento del cavo ascellare e quindi seguita da un trattamento radioterapico dell'area operatoria e del tessuto mammario residuo (50 Gy + 10 Gy sul focolaio operatorio). Il limite convenzionale dei 2,5 cm di diametro del tumore venne assunto come soglia di una presunta "precocità" oncologica di diagnosi. A fronte di un risultato estetico a distanza molto più accettabile non furono infatti rilevate penalizzazioni sostanziali per quanto riguarda la sopravvivenza a distanza, anche se più rilevante era l'incidenza di recidive locali.

Per tumori con  $T > 2,5$  sembra però più corretto far ricorso per prudenza ad interventi più radicali (mastectomia modificata secondo Patey o secondo Madden), seguiti eventualmente da una tecnica di ricostruzione mammaria. La posizione della Scuola di Pittsburgh è a questo proposito ancora più radicalmente conservativa (25): "tumorectomia" (o "lumpectomy") sempre e comunque, anche per tumori fino a 3-4 cm di diametro, localizzati in sede retroareolare, accettando anche minimi margini di sicurezza (1 mm !), ed eventualmente anticipando un trattamento chemioterapico neoadiuvante preoperatorio (30), onde ottenere una riduzione in caso di neoplasie di diametro maggiore di 3-4 cm. Naturalmente la procedura prevede anche qui il trattamento radiante postoperatorio dell'area operatoria e della mammella residua. Questa posizione è sostenuta perché si ritiene mancare una conferma biologica e clinica della maggiore validità della mastectomia di qualunque tipo nei confronti della sopravvivenza a distanza (12). Nel sostenere questa posizione viene accettata l'eventualità della recidiva locale, che ha decisamente un'incidenza più significativa dopo "tumorectomia" che dopo "quadrantectomia", perché la si ritiene proponibile ancora per un nuovo trattamento chirurgico e chemioterapico, nella convinzione provata dagli studi prospettici che la durata della sopravvivenza non ne sarà comunque modificata, sia che essa sia priva di risorgenza della malattia o caratterizzata da recidive omolaterali.

Non concorda pienamente con queste opinioni l'epicrisi dopo 25 anni dei "trials" di Milano, che fa rilevare una incidenza triplicata delle recidive locali nella tumorectomia (T.A.Rt.) paragonata a quella conseguente alla Qu.A.Rt., sempre però a parità della sopravvivenza a distanza e limitatamente ad un  $T < 2,5$  cm. Si ritiene infatti inaccettabile esporre la paziente ai risvolti psicologici, organizzativi ed economici della necessità di ulteriori trattamenti chirurgici ed oncologici.

La chirurgia conservativa è dunque entrata con piena legittimità nell'ambito del trattamento moderno della chirurgia del cancro precoce della mammella, nel rispetto però delle regole confermate dalle ormai numerose esperienze (10-47). Permane tutt'ora un confronto di opinioni circa la selezione delle pazienti da sottoporre a chirurgia conservativa (50), e gli elementi del confronto

sono rappresentati dal  $T (> 2$  o  $< 2$ ) – beninteso sempre in rapporto al volume globale della mammella, in considerazione dei margini di sicurezza riconosciuti necessari dai più – e la disponibilità ad accettare, anche sul piano psicologico da parte della paziente, una certa incidenza di recidive locali come prezzo della scelta conservativa avanzata, dato che queste non sembrano condizionare la sopravvivenza globale (12). L'orientamento in diverse istituzioni chirurgiche degli U.S.A. propende per quest'ultima scelta, fino alla "lumpectomy", con ristretti margini di sicurezza e per  $T > 2$  (fino a 4 cm); in Italia l'atteggiamento generale segue le indicazioni leader dell'Istituto dei Tumori di Milano, con scelta di chirurgia della QuARt per  $T$  fino a 2,5 cm, previa resezione con margini di sicurezza adeguati (12-47).

Altro motivo attuale di confronto di opinioni nell'ambito della chirurgia conservativa sono il trattamento del cavo ascellare (37) ed il tipo di trattamento adiuvante postoperatorio da intraprendere.

Per quanto riguarda il trattamento del cavo ascellare, argomento trattato più esaurientemente in altra parte del Simposio Editoriale, va accennato brevemente che sembra ormai dimostrato il suo ruolo preminente in senso prognostico per lo studio del N, ma certamente non in senso curativo. Dai dati concordi della letteratura, e dall'esperienza personale, i fattori  $pT$  e  $pN$  rappresentano gli unici riferimenti certi per formulare con discreta attendibilità la previsione prognostica (65). Di significato problematico è inoltre il loro ruolo nel determinare le scelte della susseguente terapia adiuvante (37) che hanno altri punti di riferimento nell'età e nei rapporti col climaterio dato che i risultati a distanza non ne sembrerebbero influenzati.

Anche la strategia di recente introduzione che indaga sul "nodulo sentinella" in ambito ascellare, studiato con linfangiografia peroperatoria, con linfoscintigrafia e con FNAB ecoguidata preoperatoria (1-2), merita attenzione, ma non incondizionata, anche se è in grado di fornire a prezzo di una tecnica chirurgica meno demolitiva, utili dati di stadiazione. Infatti tra le osservazioni critiche che emergono in letteratura possiamo rilevare la significativa incidenza dei falsi negativi nel caso della FNAB ecoguidata (6), e l'elevato numero degli N indenni (56%) ma captanti alla scintigrafia (7), dunque con un costo/risultato piuttosto elevato. La linfangiografia può daltronde "saltare" un linfonodo impegnato per deviazione del flusso linfatico sulle vie libere al deflusso, e viene quindi a mancare l'identificazione dei focolai metastatici. Ma è soprattutto da valutare se, in una fase in cui il trattamento adiuvante (17) radioterapico (31-33) e chemioterapico (29) va affermandosi come sostanziale nella strategia del trattamento del cancro mammario, indipendentemente dall'impegno linfonodale ascellare e con unici riferimenti per le scelte farmacologiche nell'età endocrino-ginecologiche della paziente, quale ruolo residuo rimanga a questa fase della tecnica chirurgica, gravata di per sé da un basso grado di morbilità.

L'altra frontiera di studio è rappresentata dalle problematiche poste dalla possibilità molto aumentata di diagnosticare in fase preoperatoria il Cancro in Situ (CIS) sia di tipo duttale, per la presenza di microcalcificazioni evidenziabili con la mammografia, che lobulare per osservazioni biotipiche occasionali (28), e l'iperplasia atipica (56) peraltro analizzate in altro settore di questo Simposio Editoriale. Si accenna qui semplicemente come le opzioni di strategia del trattamento per il Carcinoma Duttale In Situ (DCIS), prevedono la delega all'irradiazione post-escissione l'efficacia e la stabilità della bonifica loco-regionale (34).

Fin dalle prime mosse della chirurgia conservativa, presuntivamente su diagnosi precoce, veniva associato anche un trattamento locale affidato prevalentemente all'energia radiante (52-49). Con l'accrescersi dell'esperienza, con schemi che prevedevano per lo più un trattamento radioterapico locale iniziale ed un trattamento allargato successivo, si è visto che il trattamento adiuvante andava modulato secondo il tipo di tumore, adottando una varietà di protocolli di chemio – ed ormonoterapia secondo l'età anagrafica, ed endocrino-ginecologica delle pazienti, tenendo conto anche dello stato generale (5). L'attuale strategia prevede l'integrazione del trattamento chirurgico con quello farmacologico e radioterapico adiuvante in un collegamento multidisciplinare di chirurghi, oncologi e radioterapisti. Fondamentale si è dimostrata infatti l'adozione di prolungati periodi di trattamenti adiuvanti, dopo irradiazione del focolaio operatorio secondo varie modalità, anche se risulta attualmente difficile formulare un messaggio unico, e si possono indicare solo linee di tendenza (13).

La scelta del trattamento radioterapico viene adottata per lo più nei casi N + del cavo ascellare (42-71-31), mentre nei casi N – spesso il trattamento adiuvante fa ricorso solo alla chemio – ed all'ormonoterapia (27-29) facendosi guidare per il criterio di successione, ed entro certi limiti, dallo stato recettoriale. Un orientamento attualmente emergente è quello del trattamento adiuvante scelto in rapporto allo stato linfonodale per pazienti al di sotto dei 50 anni anche in caso di tumore non palpabile, ed al di sopra dei 50 anni in caso di tumore palpabile. Lo stesso criterio viene meno seguito nelle donne di età superiore a 50 anni e con tumore non palpabile, in cui lo stato linfonodale è quasi sempre negativo (37).

L'Unità di biostatistica di Oxford diretta da Richard Peto (19-20) verificò peraltro che sia la chemioterapia che gli antiestrogeni in regime adiuvante prolungato sono in grado di ridurre significativamente sia il rischio di ripresa di malattia che di aumentare la sopravvivenza nel caso di cancro mammario operabile. Lo stesso tipo di risultati si ha con l'ovariectomia in premenopausa (21). La chemioterapia dimostra maggiore efficacia in premenopausa; gli antiestrogeni dimostrano invece maggiore efficacia in postmenopausa. Inoltre gli aspetti positivi dei trattamenti adiuvanti si dimostrano più evidenti nelle pazienti prognosticamente sfavorite (T, N), mentre in

quelle prognosticamente a basso rischio potrebbero configurarsi come sovratrattamento.

La linea attualmente prevalente prevede dunque differenze di trattamento tra pazienti in premenopausa e pazienti in menopausa: per le prime il trattamento adiuvante inizia con la chemioterapia, ed è seguita eventualmente dal trattamento antiestrogenico in caso di recettorialità positiva. In post-menopausa il trattamento antiestrogenico andrebbe sempre adottato, anche indipendentemente dallo stato della recettorialità, passando alla chemioterapia in caso di recidiva (13). Gli inconvenienti di un trattamento antiestrogenico prolungato, soprattutto per il pericolo di sviluppo del carcinoma endometriale, vengono ad attenuarsi dopo l'osservazione (27) che il beneficio ottenibile con un trattamento per soli 5 anni in pazienti operate e senza impegno dei linfonodi ascellari persiste dopo un follow-up di 10 anni. Non sembra dunque che ci siano ulteriori vantaggi a proseguire il trattamento oltre questo periodo in questo tipo di pazienti.

### Diagnosi precoce e anticipazione diagnostica

Senza dubbio la formulazione di diagnosi sempre più spesso in fase pre-clinica e con tumore non ancora evidente né palpabile costituisce un fattore di rilievo nel conseguimento di una migliore efficacia del trattamento<sup>(38)</sup>. Linee guida in ambito diagnostico sono rappresentati oggi dallo sviluppo di programmi di anticipazione diagnostica, sia clinica che pre-clinica, e l'approfondimento diagnostico affidato in fase di studio prechirurgico a mezzi evidentemente meno cruenti della classica biopsia.

Il solo fattore prognostico su cui attualmente è pensabile di poter incidere è infatti quello temporale, se è vero che già un tumore di 1 cm di diametro potrebbe avere avuto una latenza già di molti mesi, se non di anni, mentre al volume di 1 mm sembrerebbe già potenzialmente in grado di inviare emboli neoplastici (13).

Le campagne di informazione circa l'autoanalisi (auto-palpazione), sono state utili nel limitare un ritardo della diagnosi clinica di malattia, ma non sono in grado di produrre una vera diagnosi precoce in senso oncologico, dato che non coprono affatto l'area del cancro mammario in fase di lesione non palpabile.

La meta ambiziosa è dunque l'*anticipazione diagnostica* su base strumentale del tumore in fase preclinica. Con essa si tende cioè a svelare precocemente la presenza di un tumore mammario, con lo scopo non di arrivare semplicemente in anticipo sull'evidenziazione clinica, ma intuitivamente prima che sia iniziata la microembolizzazione metastatica. Essa rappresenta dunque una strategia di prevenzione secondaria, poiché si presume così di poter intervenire con provvedimenti terapeutici efficaci alla riduzione della mortalità, ma legittimamente meno demolitivi.

All'atto pratico si tratterà di individuare strumentalmente i tumori mammari possibilmente con  $T < T_1$  ( $T_0$ ), come può accadere negli screening serrati su popolazione di pazienti a rischio (Tab. I – II – III).

Tab. I – FATTORI DI RISCHIO DEMOGRAFICI E SOCIOLOGICI

Età  
Popolazioni occidentali ricche  
Classi socio-culturali agiate  
(Immigrazione giovanile in paesi ricchi)

TAB. II – FATTORI DI RISCHIO BIOLOGICI E FISIOLGICI

Famiglia ad alto rischio  
Menopausa in età tardiva  
Menarca precoce  
Nulliparità  
Primigravidanza tardiva  
Età elevata ai figli successivi  
Mancanza di latte o allattamento breve  
Obesità o sovrappeso in menopausa  
Alta statura

Tab. III – FATTORI DI RISCHIO AMBIENTALI

Radiazioni ionizzanti (specie in gioventù)  
Terapie ormonali per la menopausa  
Uso prolungato di contraccettivi orali  
Dieta ipercalorica durante lo sviluppo  
Attività scarsa durante lo sviluppo  
Dieta ricca di grassi saturi e proteine animali  
Consumo di alcool  
Dieta povera di frutta e verdura  
Dieta ricca di fitoestrogeni

### Protocolli operativi di indagine diagnostica

Le *pazienti asintomatiche* vanno distinte secondo due categorie principali che presentano differenze in rapporto all'età, in considerazione dell'epidemiologia del cancro mammario:

- paziente di anni  $< 40$  a., "non a rischio"
- paziente di anni  $< 40$  a., "rischio"
- paziente di età tra 40 e 50 anni, "non a rischio"
- paziente di età tra 40 e 50 anni, "a rischio"
- paziente di età  $> 50$  anni

La presenza o meno di fattori di rischio non deve influenzare in alcun modo l'impegno investigativo. Esso poggia sull'anamnesi familiare, fisiologica e patologica della paziente, sull'esame clinico atto a rilevare per lo più solo i segni di sospetto se non di sicurezza nei confronti del cancro. Per ottenere i migliori risultati in questo senso è opportuno concentrare sforzi diagnostici razionalizzati sulla popolazione a rischio, con corretti protocolli di indagi-

ne diagnostica periodica. Per altro verso però anche la restante popolazione femminile va considerata, ma senza ingiustificate ansie, per un programma diverso di sorveglianza, e sempre in vista del problema ipotetico del cancro della mammella. (Tab. IV), dato che proprio su questo gruppo la neoplasia incide numericamente di più.

Tab. IV – PROGRAMMA DI SCREENING GENERICO SU PAZIENTI ASINTOMATICHE

Controllo clinico ed esecuzione di mammografia biennale tra i 40 ed i 50 anni  
annuale oltre i 50 anni  
- in caso di positività si innesca l'iter diagnostico

Il ritmo di controllo per la popolazione femminile in generale sarà peraltro differente in funzione dell'età, perché l'anticipazione diagnostica ha dimostrato differente efficacia nelle due diverse fasce di età e per tumori meno aggressivi: tutti gli studi dimostrano una riduzione di mortalità nelle donne di età superiore a 50 anni quando vengono applicati i protocolli diagnostici, mentre non si hanno gli stessi vantaggi nella fascia di età compresa tra 40 e 49 anni (54).

I protocolli d'indagine saranno peraltro differenti a seconda che ci si rivolga alla popolazione femminile in generale oppure ai soggetti "a rischio" secondo i criteri illustrati in tabella (Tab. I – II – III), entrambi però variabili secondo il criterio dell'età (Tab. V – VI).

Tab. V – PROTOCOLLO DI SORVEGLIANZA PER PAZIENTE ASINTOMATICA "NON A RISCHIO"

- se  $<$  di 40 anni:  
visita clinica di base  
informazioni sui fattori di rischio  
invito a nuovo controllo al compimento dei 40 anni.
- se tra 40 e 50 anni:  
visita clinica ogni 1 o 2 anni  
mammografia periodica (2-3 nella decade)  
ecografia di completamento;
- se  $>$  di 50 anni: inserimento nel programma di screening generico (Tab. IV)

Tab. VI – PROTOCOLLO DI SORVEGLIANZA PER PAZIENTE ASINTOMATICA "A RISCHIO"

- se  $<$  40 anni:  
visita clinica ogni 6-12 mesi con ecografia  
mammografia annuale;
- se tra 40 e 50 anni:  
visita clinica ogni 4-6 mesi con ecografia  
mammografia annuale;
- se  $>$  50 anni: inserimento nel programma di screening generico (Tab. IV)

Un iter diverso, ben definito, dovranno seguire invece le *pazienti sintomatiche*, nelle quali cioè si sia reso evidente un problema clinico sospetto: tumefazioni palpabili, mastodinia, secrezioni anomale, linfadenopatia ascellare (Tab. VII – VIII – IX – X).

Tab. VII – PROTOCOLLO DIAGNOSTICO PER PAZIENTE SINTOMATICA PER “NODULO” PALPABILE

se < 25 anni: ecografia con agoaspirato  
se > 25 anni: mammografia, ecografia ed agoaspirato

Tab. VIII – PROTOCOLLO DIAGNOSTICO PER PAZIENTE SINTOMATICA PER “MASTODINIA”

se localizzata, extramestruale, in post-menopausa  
– ecografia  
in pazienti > 40 anni  
– mammografia ed ecografia

Tab. IX – PROTOCOLLO DIAGNOSTICO PER PAZIENTE SINTOMATICA PER “SECREZIONI ANOMALE”

se sierose	mammografia ed esame clinico
se latte	accertamenti come per galattorrea (e farmacologici)
se siero-ematiche	mammografia ed esame clinico esame citologico galattografia
se vera galattorrea	prolattinemia, TC cranio, campimetria

Tab. X – PROTOCOLLO DIAGNOSTICO PER PAZIENTE SINTOMATICA PER ADENOPATIA ASCELLARE

esame clinico  
mammografia  
ulteriori accertamenti strumentali

La *mammografia* rappresenta dunque l'esame strumentale di base, in grado di individuare 80% dei tumori mammari, come opacità spiccolari o nodulari, microcalcificazioni con o senza massa, asimmetrie e distorsioni parenchimali: si dimostra l'esame è più affidabile per tumori con T < 2 cm. Il maggior pregio della mammografia per donne asintomatiche risiede nella capacità, praticamente unica, di saper rivelare eventuali microcalcificazioni. Oltre che per la diagnosi precoce per immagini la mammografia consente per parte sua il centraggio stereotassico di aree sospette, per microcalcificazioni o altro, su cui mirare la ricerca citologica per agobiopsia oppure per “core-biopsia” (3-57-63) con le innovative tecniche dell'ABBI (Advanced Breast Biopsy Instrumentation) e del “mammotomo” (23-41), e infine per l'infissione di

aghi di repere pre-biottici.

Essa però dimostra la sua massima validità in epoca post-menopausica, mentre l'*ecografia*, che consente anche di guidare sul bersaglio e senza aggravamento per la prognosi (65) la FNAB (8-59-60) non solo in ambito mammario ma anche su linfonodi ascellari sospetti (6), e rappresenta insieme alla mammografia la tecnologia guida del mammotomo con sistema aspirativo del “biopsy” (41), presenta vantaggi indiscutibili in epoca premenopausale, su ghiandole mammarie parenchimatose e dense all'esame radiologico, quando la mammografia può diventare inaffidabile.

Entrambe offrono i vantaggi di un esame isto – e citochimico mirato, talvolta rendendo possibile addirittura la bonifica contestuale – valida e conclusiva però solo nella diagnosi assolutamente certa delle lesioni certamente benigne (22-66). Altrimenti è obbligatorio far ricorso alla biopsia escissionale chirurgica.

Mentre fino al 1970 la diagnosi di cancro mammario passava dunque di necessità per la biopsia chirurgica, oggi con le analisi realizzabili su cito-aspirato e con la “core-biopsy” è diventato possibile lo studio diagnostico accurato del cancro mammario in fase prevalentemente pre-chirurgica: esso si fonda sull'esame clinico, sulla mammografia, sugli esami citologici e citochimici su agoaspirato o su tessuto biottico prelevato con la guida dell'ecografia o della mammografia.

Lo studio in diagnostica prechirurgica permette dunque oggi la riduzione degli interventi chirurgici al solo scopo diagnostico, oltre alla scoperta delle lesioni precliniche, con precisazioni nei riguardi dei recettori, dell'attività proliferativa (anticorpo Ki67), la sovraespressione dei geni oncosoppressori (p53) e la sovraespressione di oncogeni (C.erB b-2), oltre alla possibilità di eseguire analisi citofluorimetriche, individuando quote di cellule S e la ploidia (12).

Sul piano puramente diagnostico del cancro mammario assistiamo ad un ritorno di attenzione alla scintigrafia sia con <sup>99</sup>Tc (9) che con l'introduzione di nuovi metodi di imaging che aggiungono dati funzionali ed evolutivi a quelli morfologici. Con opportuni anticorpi è divenuto possibile studiare l'attività metabolica e lo stato recettoriale in vivo nei confronti degli estrogeni e della somatostatina, e l'evoluzione della malattia total-body può essere esaurientemente controllata nel suo evolvere con la PET al 18-FDG (9).

Se si considera che il C.I.S. di tipo lobulare, a differenza di quello duttale, non è evidenziabile con la mammografia, ha una elevatissima percentuale di multicentricità (90%) ed elevata di bilateralità (dal 26 al 35%), e costituisce più un marker di rischio che un vero carcinoma al momento della diagnosi – per lo più casuale – e per di più senza coincidenza per la sede ed il tipo istologico del rischio, è facile prevedere come la tecnologia diagnostica strumentale per la mammella alimenterà un tipo particolare di sorveglianza su gruppi selezionati di pazienti.

*Biopsia chirurgica*

Nel caso della scoperta di un nodulo nella mammella il protocollo da seguire ha delle tappe precise e del tutto logiche: bisogna innanzitutto stabilire la natura della lesione possibilmente con mezzi non invasivi, ma tali da dare la completa sicurezza sul risultato. Il più elevato grado di protezione della paziente è rappresentato da un'alta sospettosità nella fase diagnostica. Nel dubbio persistente è quindi indicata l'asportazione chirurgica con esame istologico estemporaneo ed eventualmente il contestuale trattamento chirurgico in relazione alle risultanze macro e microscopiche della biopsia.

Nel corso di un'eventuale biopsia chirurgica va asportato l'intero nodulo, con adeguato margine circostante libero: in tal senso la "core-biopsy" ha un limitato campo di applicazione, anche se potrebbe ridurre la necessità di biopsia chirurgica. Il suo impiego è certamente più indicato nello studio di lesioni non palpabili.

Nell'esperienza diffusa risulta certamente oncologicamente dannoso per la paziente sottoporsi in due tempi diversi alla biopsia chirurgica di un nodulo palpabile e poi all'eventuale intervento di exeresi (conservativo o demolitivo). Se si è giunti alla necessità della biopsia chirurgica, essa può essere eseguita anche in anestesia locale se lo stato d'animo della paziente lo consente, deve poter contare nell'esame istologico estemporaneo, ma bisogna trovarsi sempre nella condizione di poter proseguire immediatamente con l'intervento chirurgico. La paziente deve quindi essere stata preparata dal punto di vista generale ed anestesilogico, adeguatamente informata e sostenuta sul piano psicologico, in modo da completare la fase diagnostica direttamente con quella chirurgica terapeutica che si dovesse dimostrare opportuna o necessaria.

L'organizzazione migliore dovrebbe dunque prevedere un centro clinico multidisciplinare di approccio diagnostico prechirurgico di anticipazione, fino alla core-biopsy guidata dall'esame mammografico o ecografico secondo le circostanze di scoperta della lesione sospetta. Al dimostrarsi necessaria la chiarificazione con una biopsia escissionale chirurgica, la paziente va trattata ambulatoriamente – o con One-day surgery in caso la metodica venga attuata in anestesia generale – ma in ambiente chirurgicamente del tutto attrezzato, e cioè in camera operatoria.

Sul piano dell'organizzazione generale sul territorio il Centro Prenotazioni ed un attento servizio di segreteria sono indispensabili per non rendere la strategia dell'anticipazione diagnostica una attività puramente episodica ancorché sofisticata.

**La frontiera attuale della diagnosi tempestiva**

È dunque rappresentata dalla individuazione del tumore della mammella nella fase preclinica di non palpabilità, realizzata con mezzi strumentali "casualmente", oppure a seguito di una ricerca attiva in labile rappor-

to occasionale con un qualsiasi ed aspecifico sintomo spontaneo.

Calcolando con formula matematica fondata sui tempi prevedibili di replicazione cellulare, risulta che un nodulo neoplastico impiega in media 6 anni per raggiungere il volume di 1 cm<sup>3</sup>, quando in circostanze favorevoli può già divenire palpabile. In quest'arco di tempo le indagini strumentali di cui possiamo disporre sono già in grado di svelarne la presenza se usate correttamente, ed allora proprio questo spazio temporale rappresenta la frontiera della lotta al cancro della mammella.

Non bisogna cadere dunque nell'inganno di credere che "nodulo non palpabile" e "nodulo preclinico" ancorché accettati come sinonimi, possano indicare di regola una lesione scoperta precocemente, e quindi di prognosi favorevole. Il fatto che il tumore non sia palpabile è talora un fatto puramente clinico, legato al volume ed alla consistenza del nodulo in rapporto a volume e consistenza della ghiandola mammaria oltre che alla sensibilità del clinico. Volume della mammella, consistenza del nodulo, localizzazione profonda possono determinare infatti una "non palpabilità" anche in lesioni T2 (cioè di diametro superiore a 2 cm). La prognosi del nodulo neoplastico è meglio interpretata dal suo volume reale e dall'impegno linfonodale verificato istologicamente, che non semplicemente dalla sua "non palpabilità". Scoprirlo comunque in fase di non palpabilità, senza attendere che esso sveli spontaneamente la sua presenza, e sottoporlo alle indagini citologiche e macrobiottiche prechirurgiche, costituisce un'anticipazione diagnostica rispetto all'esame clinico che ha certamente rilevanza prognostica.

Il problema pratico della localizzazione dell'area sospetta da sottoporre a biopsia chirurgica è stato variamente risolto (13): nell'esperienza personale la preferenza va alla localizzazione preoperatoria con ago di ancoraggio introdotto sotto controllo TC (44).

**Il follow-up**

Vi sono posizioni distinte nei confronti del ritmo e del tipo di controlli da adottare dopo il trattamento primario del cancro mammario, tra cui tende a prevalere l'atteggiamento verso un follow-up attivo meno incalzante, basato su controlli mammografici, radiologici del torace a cadenza annuale e sulla coppia dei markers CEA e Ca-15.3. Un ritmo più serrato – semestrale – infatti non sembra influenzare la durata globale della sopravvivenza, anche se l'anticipazione diagnostica della recidiva ovviamente ottenibile potrebbe dare questa impressione (11). Un vantaggio, forse solo apparente, potrebbe averci nelle forme ad accrescimento lento con una diagnostica attiva serrata, dato che sono proprio queste le forme maggiormente sensibili ai provvedimenti terapeutici. All'estremo opposto vi è la scelta di un follow-up solo passivo, cioè a comparsa di nuovi sintomi.

A fronte dunque di maggiori spese diagnostiche ed una più elevata tensione emotiva da parte della paziente, l'opinione diffusa è però che non si otterrebbe un vantaggio in termini di maggiore sopravvivenza dalla data del primo provvedimento terapeutico, per la scarsa efficacia dei provvedimenti terapeutici di ricalzo.

Naturalmente motivi psicologici soggettivi della singola paziente, possono giustificare un follow-up più o meno serrato, nonostante queste premesse, purchè la paziente sia disposta a sottostare ad un controllo permanente al fine di migliorare la sua qualità di vita sul piano psicologico, anche se ad un esame critico non sembra avere efficacia pratica in senso curativo nell'evidenziare le recidive (51).

## Il consenso informato

Un problema non certamente agli onori della cronaca, ma che sicuramente cova nell'ambito degli attuali orientamenti nei rapporti tra paziente e medico, è quello del livello di informazione che è giusto che giunga alla paziente: problema che vede schematicamente la soluzione nei dettami del "consenso informato".

Non si può operare una chirurgia demolitiva della mammella, o una chirurgia conservativa seguita da adeguato trattamento adiuvante, senza che la paziente conosca la vera causa della sua malattia e si ponga e avanzi interrogativi sulle scelte e sulla prognosi, e viva periodi di tensione e di ansia.

Esigenze di chiarezza, di obiettività, di rispetto per l'opinione soggettiva del paziente non possono che trovare assenso tra chi esercita con competenza ed onestà l'arte medico-chirurgica. Ma tre ostacoli – forse non sufficientemente evidenziati – si intersecano in questa pratica, rischiando di trasformare in semplice burocrazia informativa il rapporto paziente-medico nel caso vengano ignorati.

1) Le conoscenze su varie problematiche del cancro della mammella, ancorché avanzate, non sono né complete né conclusive, e rappresentano tappe di un processo di acquisizione in divenire. Resta dunque difficile poter fornire alla paziente notizie obiettive al loro riguardo senza cadere nell'errore di fornire come "certi" dei punti di riferimento attualmente solo probabili, oppure ottenere l'effetto molto più deleterio di comunicare con l'illustrazione delle problematiche un senso di vago o di incertezza, o peggio un atteggiamento sperimentale e velleitario, ingenerando facilmente sfiducia nelle proposte avanzate, siano esse indagini postoperatorie a proposito di markers (di cui sarà poi difficile fornire all'interessata profana i motivi di interpretazione, dato che per lei saranno comprensibili solo i numeri), di fattori prognostici, di proposte di scelte operative.

2) Ancorché animato da intenzioni di chiarezza e di informazione completa ed obiettiva nei confronti della paziente il chirurgo potrebbe trascurare la sua personale

valutazione – inevitabilmente soggettiva – sulla capacità della paziente a seguirlo nelle sue argomentazioni tecniche per ragioni di cultura, di emotività, di livello intellettuale. Ignorando queste sue valutazioni soggettive potrebbe temere di schiacciare la paziente sotto un cumulo di notizie che ella non è in grado di gestire, ingenerando allora angoscia, terrore o semplicemente sfiducia e fatalismo. Al contrario se la sua opera di informazione sarà confezionata sulla struttura psichico-culturale della paziente, la cui valutazione è peraltro presuntiva, non potrà essere che almeno in parte viziata nell'obiettività. Ne risulterà un'informazione calibrata al fine di far comprendere ed accettare alla paziente le decisioni del curante, con la falsa convinzione che sarà stata la paziente a scegliere e decidere. Più o meno coscientemente il chirurgo condizionerà allora le scelte della sua paziente.

3) Nell'atteggiamento curativo del curante di formazione non semplicemente illuminista ma anche umanistica coesistono il fine di restaurare e proteggere la salute della paziente non solo in senso fisico ma anche psichico, evitandogli o sciogliendo i motivi insostenibili di preoccupazione e di angoscia, e cercando di assumere il ruolo di punto certo di riferimento. La pura e cruda verità, per di più talora non del tutto certa alla luce della complessità delle variabili del cancro mammario, potrebbe ingenerare scoraggiamento nella paziente, corrodere la sua volontà di combattere la sua battaglia per la salute o soccombere psicologicamente agli eventi del suo corso. L'arma più potente sul piano psicologico per la paziente per combattere la sua battaglia e questo grave rischio è certamente la speranza, che deve poggiare sulla fiducia per il curante. L'esperienza comune nella professione è che spesso il paziente non vuole che apparentemente essere messo al corrente di tutti i risvolti – specie se negativi – del suo problema: sostanzialmente vuole sapere se guarisce (e preferisce l'assicurazione affermativa) e quando guarirà. Per il resto finisce per preferire di affidare tutta la questione ad un "procuratore", cioè al suo curante di fiducia.

Per il cancro della mammella, tipicamente caratterizzato da tempi lunghi per l'elevata incidenza di lunghe sopravvivenze, tutta la problematica è di grande attualità e di non facile soluzione.

Il problema diviene poi estremamente delicato sia sul piano delle strategie terapeutiche che in quelle del "consenso informato" quando si apre il capitolo del cancro mammario su base genetica e familiare (45-13), di cui oggi sono precisabili numerosi fattori. Si tratta infatti di una predisposizione genetica ed ereditaria, allo sviluppo della neoplasia, per mutazione del gene BRCA1 per i tumori mammario ed ovarico e BRCA2 per il cancro mammario in entrambi i sessi, oltre ad una variazione del gene oncosoppressore p53 (35). Ma tale disposizione ereditaria è di pura possibilità ed induce a controlli serrati che possono scalzare le doti di resistenza psichica dei soggetti eventualmente informati, a fronte di una neoplasia che forse non si svilupperà mai. Il riconosci-

mento dei parametri genetici in un ambito familiare colpito ripetutamente dal cancro mammario non autorizza di per sé scelte per una demolizione mammaria bilaterale preventiva: non è proponibile del resto nessuna altra scelta operativa per l'indeterminabilità delle sede topografica dell'eventuale pericolo. La corretta informazione sul problema può essere gestita in maniera incontrollata da parte della presunta paziente, che può soccombere alla sua emotività, sulla base di una cultura spesso inadeguata, a fronte di una questione obiettivamente mal sostenibile sul piano psicologico.

Difficile è conciliare queste considerazioni. Certo è che il sanitario ha l'obbligo di essere competente, culturalmente onesto ed eticamente animato da profondo spirito di solidarietà nei confronti del paziente, sulla base di un'imprescindibile integrità intellettuale.

Le leggi non possono che darci delle indicazioni lineari e quindi rigide, e formalmente la discrezionalità non ha spazi ufficiali. Non ci resta che coltivare al massimo le doti etiche, oltre che culturali, del medico per risolvere al meglio ed episodicamente le singole problematiche.

## Conclusioni

La moderna chirurgia del cancro della mammella si ispira ai seguenti principi che ne hanno modificato le strategie:

- ricerca della massima precocità della diagnosi in senso oncologico
- diagnostica preoperatoria strumentale approfondita
- trattamento chirurgico integrato ai trattamenti adiuvanti
- massima attenzione alla qualità di vita con apertura alla ricostruzione ed alla chirurgia conservativa
- consapevolezza e partecipazione della paziente alle strategie del trattamento.

Il miglioramento dei risultati verificatosi in questi ultimi 25 anni non è il frutto di una particolare aggressività della chirurgia, ma piuttosto del miglioramento delle strategie diagnostiche mirate alla precocità della scoperta del tumore in senso oncologico, esercitando dunque l'unica forma di prevenzione primaria nei confronti delle possibili metastasi a distanza.

Oggi la percentuale di tumori diagnosticati a livello di  $T_1$  (< 2 cm),  $T_0$  (nodulo "non palpabile") o di C.I.S. rasenta il 50%, ed è questa la chiave di volta della nuova chirurgia del cancro mammario. Questa anticipazione diagnostica è alla base dell'efficacia di trattamenti chirurgici meno aggressivi della classica e storica MR o addirittura conservativi, che hanno quindi così il loro fondamento razionale di accettabilità.

Esiste oggi una nettissima tendenza, ove possibile, ad utilizzare la classica biopsia chirurgica solo in caso di grave sospetto preoperatorio, oppure nell'incertezza dei risultati di una diagnostica isto-citopatologica che si avvale dei più moderni mezzi istochimici e citochimici su cam-

pioni prelevati con accurato centraggio e con tecnica mininvasiva grazie alle più sofisticate tecnologie di imaging operativa. Diagnostica definitiva possibilmente "pre-chirurgica" dunque e non più solo ed esclusivamente affidata al bisturi.

La chirurgia è certamente in grado di esercitare un controllo valido della neoplasia in senso loco-regionale, in rapporto alla tempestività dell'intervento ed alla qualità della sua esecuzione, ma non può offrire certezze di eradicazione della malattia: eseguire tempestivamente l'asportazione del piccolo focolaio neoplastico, in fase preclinica, è l'unica risorsa nei confronti della possibile diffusione sistemica micrometastatica. Peraltro su diagnosi precoce e precisa è razionalmente consentito di adottare tecniche chirurgiche conservative.

I trattamenti adiuvanti chemio-ormonali e radiologici hanno assunto un'importanza di tutto rilievo ed ormai insostituibile, sotto la spinta dei risultati degli studi prospettici policentrici, e sono dettati dalla necessità di trarre le conclusioni dopo l'accettazione della concezione micrometastatica e potenzialmente sistemica del cancro della mammella e la conseguente apertura alla chirurgia conservativa.

La razionalizzazione di questi trattamenti multidisciplinari, sulla base di numerosi trials clinici, ha fornito convincenti prove per individuare nelle varie situazioni quello preferibile, pur essendo tutta la materia ancora in evoluzione. Non esiste infatti un solo tipo di cancro mammario, ma l'età biologica oltre che anagrafica della paziente, insieme al grado di avanzamento della neoplasia al momento della diagnosi, fanno la differenza per la scelta del trattamento ad indirizzo possibilmente conservativo, seguito dal trattamento adiuvante modulato secondo le circostanze.

Ad latus di questi aspetti si è sviluppata la chirurgia restaurativa della mammella quando è prudente e razionale far ricorso alla chirurgia demolitiva – sia pure meno distruttiva della classica MR di Halsted; pur se non sostanziale ai fini della cura, essa prende in grande considerazione aspetti psicologici e somatici di grande importanza per la paziente ed è proponibile ad ogni età e già contestualmente all'intervento demolitivo.

L'attenzione infine per la qualità di vita della paziente si estende infine non solo all'adozione, ove possibile senza pregiudizi del risultato, della chirurgia conservativa più rispettosa dell'estetica e dunque dell'equilibrio psicosomatico delle singole pazienti – o almeno ricostruttiva – ma anche alla ricerca di una partecipazione consapevole della paziente ad un percorso terapeutico che non può ignorare, trovando in esso le ragioni di una fondata speranza di guarigione.

Su questa ottica si è peraltro innestato un atteggiamento in parte demagogico verso scelte di chirurgia conservativa ad ogni costo, che va riconosciuto e combattuto, perché ci troviamo a contrastare una malattia neoplastica impegnativa per incidenza e per la gravità degli eventuali insuccessi terapeutici.

**Bibliografia**

- 1) Alazraki N.P., Eshima D., Eshima L.A., Herda S.C., Murray D.R., Vansant J.P., Taylor A.T.: *Lymphangioscintigraphy, the sentinel node concept, and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer, and other potential cancers*. Seminars in Nuclear Medicine, 27/1:55-67, 1997.
- 2) Albertini J.J., Lyman G.H., Cox C., Yeatman T., Balducci L., Ku N., Shivers S., Berman C., Wells K., Rapaport D., Shons A., Horton J., Greenberg H., Nicosia S., Clark R., Cantor A., Reintgen D.S.: *Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patients with breast cancer*. JAMA, 276/22:1818-1822, 1996.
- 3) Bauer R.L., Sung J., Eckhert K.H. jr., Koul A., Castillo N.B., Nemoto T.: *Comparison of histologic diagnosis between stereotactic core needle biopsy and open surgical biopsy*. Ann Surg Oncol, 4/4:316-320; 1997.
- 4) Baum M.: *The axillary lymphnodes in breast cancer. The extent and necessity of axillary dissection in breast cancer surgery*. Breast 4, 211, 1995.
- 5) Bonadonna G., Valagussa P.: *Primary chemotherapy in operable breast cancer*. Semin Oncol, 23:464, 1996.
- 6) Bonnema J., Van Geel A.N., Van Ooijen B., Mali S.P.M., Tjiam S.L., Henzen-Logmans S.C., Schmitz P.I.M., Wiggers T.: *Ultrasound-guided aspiration biopsy for detection of nonpalpable axillary node metastases in breast cancer patients: new diagnostic method*. World J Surg, 21/3:270-274, 1997.
- 7) Borgstein P.J., Pijpers R., Comans E.F., Van Diest P.J., Boom R.P., Meijer S.: *Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection*. J Am Coll Surg, 186/3:275-283, 1998-
- 8) Burns R.P.: *Image-guided breast biopsy*. Am J Surg, 173:9, 1997.
- 9) Buscombe J.R., Cwikla J.B., Thakrar D.S., Hilson A.J.: *Scintigraphic imaging of breast cancer: a review*. Nucl Med Commun, 18/8:698-709, 1997.
- 10) Cataliotti L., Distante V., Ciatto S., Pacini P., Bianchi S., Simoncini R.: *I margini di resezione nella chirurgia conservativa del carcinoma mammario: che ruolo hanno nelle recidive?* Boll Soc It Chir, 13/4:217-224, 1992.
- 11) Cataliotti L., Distante V., Simoncini R.: *Carcinoma della mammella. Interventi conservativi. Il follow-up: come, perché?* Boll Soc It Chir, 13/4:240-241, 1992.
- 12) Cocconi G.: *Carcinoma della mammella: innovazioni nelle conoscenze e nelle strategie di intervento*. Atti Sem Clin Colorno e Parma, 17-50:24.6.1997.
- 13) Consiglio Direttivo della Società Italiana di Oncologia Ginecologica: *Manuale di Ginecologia Oncologica*. U.T.E.T., Torino 1998.
- 14) Crile G. jr.: *Treatment of breast cancer by local excision*. Am J Surg, 109:400, 1965.
- 15) Crile G. jr.: *Results of simple mastectomy without irradiation in the treatment of operative stage I cancer of the breast*. Surgery, 168:330, 1968.
- 16) Crile G. jr., Hoerr S.O.: *Results of treatment of carcinoma of the breast by local excision*. Surg Gynecol Obstet, 132:780, 1971.
- 17) Davidson N.E., Abeloff M.D.: *Adjuvant therapy of breast cancer*. World J Surg, 18/1:112-116, 1994.
- 18) Denewert A.T.: *Myomammary flap of pectoralis major muscle for breast reconstruction: new technique*. World J Surg, 21/1:57-61, 1997.
- 19) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: *Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer*. N Engl J Med, 319:1681-1692, 1988.
- 20) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: *Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31.000 recurrences and 24.000 deaths among 75.000 women*. Lancet, 339, (8785):71, 1994.
- 21) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: *Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials*. Lancet, 348:1189-1196, 1996.
- 22) Facchini M.: *Ruolo della diagnostica per immagini nelle lesioni benigne della mammella*. Ann Ital Chir, 68/2:173-178; 199.
- 23) Ferzli G.S., Hurwitz j.b.: *Initial experience with breast biopsy utilizing the advanced breast biopsy instrumentation (ABBI)*. Surg Endosc, 11:292-296, 1997.
- 24) Fisher B.: *The evolution of paradigms for the management of breast cancer: a personal perspective*. Cancer Res, 52:2371-2383, 1992.
- 25) Fisher B., Anderson S.: *Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP Trials*. World J Surg, 18/1:63-69, 1994.
- 26) Fisher B.: *Personal contribution to progress in breast cancer research and treatment*. Sem Oncol, 23:414-427, 1996.
- 27) Fisher B., Dignam J., Bryant J., De Cillis A., Wickerham D.L., Wolmark N., Costantino J., Redmond C., Fisher E.R., Bowmann D.M., Deschenes L., Dimitrov N.V., Margolese R.G., Roubidoux A., Shibata H., Terz J., Paterson A.H., Feldman M.I., Farrar W., Evans J., Lickley H.L.: *Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and receptor-positive tumors*. J Natl Cancer Inst, 88/21:1529-1542, 1996.
- 28) Fisher E.R., Costantino J., Fisher B., Palekar A.S., Paik S.M., Suarez C.M., Wolmark N.: *Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Project (NSABP) Protocol B-17. Five years observation concerning lobular carcinoma in situ*. Cancer, 78/7:1403-1416, 1996.
- 29) Fisher B., Dignam J., Wolmark N., De Cillis A., Emir B., Wickerham D.L., Bryant J., Dimitrov N.V., Abramson N., Atkins J.N., Shibata H., Deschenes L., Margolese R.G.: *Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer*. J Natl Cancer Inst, 89/22:1673-1682, 1997.
- 30) Fisher B., Brown A., Mamounas E., Wieand S., Robidoux A., Margolese R.G., Cruz A.B. Jr., Fisher E.R., Wickerham D.L., Wolmark N., De Cillis A., Hoehn J.L., Lees A.W., Dimitrov N.V.: *Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18*. J Clin Oncol, 15/7:2483-2493, 1997.
- 31) Fisher B., Dignam J., Wolmark N., Mamounas E., Costantino J., Poller W., Fisher E.R., Wickerham D.L., Deutsch M., Margolese R., Dimitrov N., Kavanah M.: *Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Adjuvant Breast and Bowel Project B-17*. Clin Oncol, 16:441-452, 1998.
- 32) F.O.N. Ca.M.: *I tumori della mammella. Protocollo di diagnosi,*

- trattamento, riabilitazione. - Segreteria delle Forze Operative Nazionali - CNR, Marzo 1997.
- 33) Fung M.C., Schultz D.J., Solin L.J.: *Early-stage bilateral breast cancer treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation: the University of Pennsylvania experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 38/5:959-967, 1997.
- 34) Frykberg E.R., Bland K.I.: *Management of in situ and minimally invasive breast cancer*. World J Surg, 18/1:45-57, 1994.
- 35) Garber J.E.: *Breast cancer markers: genetic, markers of breast cancer predisposition*. In "American Society of Clinical Oncology Educational Book" Denver Co., 213-216, 1997.
- 36) Haeger K.: *Storia illustrata della Chirurgia*. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma 1988.
- 37) Haffty B.G., Ward B., Pathare P., Salem R., Mckhann C., Beinfeld M., Fischer D., Reiss M.: *Reappraisal of the role of axillary lymphnode dissection in the conservative treatment of breast cancer*. J Clin Oncol, 15/2:691-700, 1997.
- 38) Haffty B.G., Lee C., Philpotts L., Horvath L., Ward B., Mckhann C., Tocino I.: *Prognostic significance of mammographic detection in a cohort of conservatively treated breast cancer patients*. Cancer J Sci Am, 4/1:35-40, 1998.
- 39) Halsted W.S.: *The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the John Hopkins Hospital from June 1889 to January 1984*. John Hopkins Hosp Bull, 4:297, 1894-95.
- 40) Hang-Fu L., Snyderman R.K.: *State-of-the-Art breast reconstruction*. Cancer, 68:1148, 1991.
- 41) Heywang-Koebrunner S.H., Schaumloeffel U., Viehweg P., Hofer H., Buchmann J., Lampe D.: *Minimally invasive stereotaxic vacuum core breast biopsy*. Eur Radiol, 8:1-9; 1998.
- 42) Houghton J., Baum M., Haybittle J.L.: *Role of radiotherapy following total mastectomy in patients with early breast cancer*. World J Surg, 18/1:117-122, 1994.
- 43) Latteri M., Cipolla C., Amato C.: *L'evoluzione nelle indicazioni alla chirurgia conservativa nel trattamento del cancro mammario*. Boll Soc It Chir, 13/4:211-216, 1992.
- 44) Leombruni E., Ghimenti A., Ossanna P., Campanelli P., Russo A., Picardi N.: *Sulla localizzazione delle lesioni precliniche non palpabili della mammella*. Ann Ital Chir, 65/2:199-208, 1994.
- 45) Lynch H.T., Lynch J., Conway T., Watson P., Feunteun J., Lenoir G., Narod S., Fitzgibbons R., jr.: *Ereditary breast cancer and family cancer syndromes*. World J Surg, 18/1:21-31, 1994.
- 46) Marubini E.: *I trials chirurgici in senologia*. Ann Ital Chir, 62/2:125-130, 1991.
- 47) Massaioli N., Redivo L., Coluccia C., Villata E., Pluderi A., Oletti M.V., Buonocore C., Schieron R.: *Luci e ombre della chirurgia conservativa nel trattamento del carcinoma della mammella*. Acta Oncol, 13:743-748, 1992.
- 48) Mattheim W.: *Inflammatory breast cancer*. Ann Ital Chir, 63:115-116, 1992.
- 49) Montague E.D.: *Conservation surgery and radiation therapy in the treatment of operable breast cancer*. Cancer 53:700, 1984.
- 50) Moore M.P., Kinne D.W.: *Patient selection criteria for conservative surgery versus mastectomy: Memorial Hospital breast service experience*. World J Surg, 18/1:58-62, 1994.
- 51) Morris S. Corder A.P., Taylor I.: *What are the benefits of routine breast cancer follow-up?* Postgrad Med J, 68/805:904-907, 1992.
- 52) Mustakallio S.: *Treatment of breast cancer by tumor extirpation and roentgen therapy instead of radical operation*. J Fac Radiol, 6:23, 1954.
- 53) Mustakallio S.: *Conservative treatment of breast carcinoma. Review of 25 years follow-up*. Clin Radiol, 23:110:1972.
- 54) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: *National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: breast cancer screening for women aged 40-49 - Januar 21-23, 1997*. J Natl Cancer Inst, 89:1015-1026, 1997.
- 55) Noh D.Y., Yun I.J., Kim J.S., Kang H.S., Lee D.S., Chung J.K., Lee M.C., Youn Y.K., Oh S.K., Choe K.J.: *Diagnostic value of positron emission tomography for detecting breast cancer*. World J Surg, 22/3:223-228, 1998.
- 56) Page D.L., Jensen R.A.: *Evaluation and management of high risk and premalignant lesions of the breast*. World J Surg, 18/1:32-38, 1994.
- 57) Park S.T., Balbo C., Ghosh B.C.: *Stereotactic breast biopsy as an alternative to excisional biopsy*. World J Surg, 21/8:794-797, 1997.
- 58) Patey D.H., Dyson W.H.: *The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed*. Br J Cancer, 2:7, 1948.
- 59) Pijnappel R.M., Van Dalen A., Rinkes I.H., Van Den Tweel J.G., Mali W.P.: *The diagnostic accuracy of core biopsy in palpable and non-palpable lesions*. Eur J Radiol, 24/2:120-123, 1997.
- 60) Rubin M., Horiuchi K., Joy N., Haun W., Read R., Ratzer E., Fenoglio M.: *Use of fine needle aspiration for solid breast lesions is accurate and cost-effective*. Am J Surg, 174/6:694-696; 1997.
- 61) Sarrazin D., Le' M., Rouesse J., Contesso G., Petit J.Y., Lacour J., Viguier J., Hill C.: *Conservative treatment vs mastectomy in breast cancer tumours with macroscopic diameter of 20 mm or less*. Cancer, 53:1209, 1984.
- 62) Singletary S.E., Ames F.C., Buzdar A.U.: *Management of inflammatory breast cancer*. World J Surg, 18/1:87-92, 1994.
- 63) Sutton S., Dahlstrom J.E., Jain S.: *Stereotactic large-gauge core biopsy: its role in the diagnosis of non-palpable mammographic abnormalities presenting to a screening service*. Australas Radiol, 41/2:103-108, 1997.
- 64) Tardivon A.A., Viala J., Corvellec Rudelli A., Guinebretiere J.M., Vanel D.: *Mammographic patterns of inflammatory breast carcinoma: a retrospective study of 92 cases*. Eur J Radiol, 24/2:124-130, 1997.
- 65) Taxin A., Tarttler P.I., Zappetti D.: *Breast cancer diagnosis by fine needle aspiration and excisional biopsy. Recurrence and survival*. Acta Cytol, 41/2:302-306, 1997.
- 66) Tucci L., Docimo C.: *La citopatologia nella diagnostica delle lesioni mammarie benigne*. Ann Ital Chir, 68/2:179-186, 1997.
- 67) Urban J.A., Baker H.W.: *Radical mastectomy in continuity with en bloc resection of the internal mammary lymphnode chain. A new procedure for primary operable cancer of the breast*. Cancer, 5:992, 1952.
- 68) Urban J.A., Marjani M.A.: *Significance of internal mammary*

*lymph node metastases in breast cancer.* Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 3:30, 1971.

69) Veronesi U., Valagussa P.: *Inefficacy of internal mammary node dissection in breast cancer surgery.* Cancer 47, 170-175; 1981.

70) Veronesi U., Costa A.: *Il trattamento del carcinoma mammario primario.* Fed Med, 39:899-914, 1986.

71) Veronesi U., Luini A., Galimberti V., Zurrada S.: *Conservative approaches for the management of stage I / II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute Trials.* World J Surg, 18/1:70-74, 1994.

*Autore corrispondente:*

Prof. Nicola PICARDI  
Via Montevideo, 6  
00198 ROMA

