

## CA MAMMELLA

Primo posto tra le neoplasie di sesso F, rappresentandone 1/4

Nel maschio è raro, ma più aggressivo

Incidenza in continuo aumento, raddoppiata negli ultimi 50 anni

L'incidenza è aumentata nei paesi industrializzati per fattori ambientali, ma molto difficile stabilire quali siano (ormoni, dieta, fumo) ed eliminarli con prevenzione primaria.

In Campania l'incidenza è bassa ad esclusione della zona di Napoli (fattore ambientale)

Picchi di incidenza tra 45-50 e 55-60 anni. Raro prima dei 25 anni.

Possibile diagnosi e terapia precoce

Il tempo di raddoppiamento varia tra 30-90 gg e ciò implica che un ca di 1cm, andato incontro a 30 raddoppiamenti, è già presente da 10 anni

**Chemioprevenzione:** possibile con tamoxifene o finasteride (derivato vit. A, epitelio protettore, induttore di apoptosi) a basse dosi, in donne a rischio aumentato.

Riducono del 40% l'incidenza (se si usano entrambi)

### Fattori di rischio

- Età (raro prima dei 25 anni)
- Familiarità (sorelle, mamme, nonne): valutare se si ammala in pre o post-menopausa
- Razza
- Parità ridotta (molti figli riducono il rischio)
- Durata della funzione sessuale (menarca precoce, menopausa tardiva aumentano il rischio)
- Allattamento (i giapponesi che allattano per 2 anni hanno rischio ridotto)
- Malattie displastiche e neoplastiche della mammella (papilloma intraduttale e iperplasia epiteliale atipica) (aumento rischio del 38%)
- Mammella controlaterale malata (aumento rischio del 20%)
- Contraccettivi orali se usati per >8 anni
- Terapia ormonale sostitutiva (TOS) non bilanciate, oltre 8 anni, controindicate in pz con displasia o precedente ca
- Esposizione Rx (per esami ad alte dosi, non Rx torace o Mammografia)

In base ai FR si definiscono le modalità dello screening

### SCREENING DI MASSA

- Es. clinico
- Es. strumentali

### Autoesame

si fa tra il 10°-12° giorno del ciclo (per evitare l'ingorgo della ghiandola)

In donne in post menopausa va bene qualsiasi giorno fisso del mese.

oltre i 40 anni una volta l'anno è consigliato l'EO dal medico o cmq se trovo massa sospetta (qualsiasi tumefazione è considerata ca fino a prova contraria)

ci si pone davanti lo specchio, bisogna valutare:

- Volume
- Simmetria (lieve asimmetria è normale)
- Cute
- Reticoli venosi patologici
- Segni d'infiammazione e aree arrossate

segni importanti:

- disassiamiento del capezzolo
- retrazione secondaria del capezzolo (se è congenito non è un problema)
- pelle a buccia d'arancia
- eczema, ulcerazioni (è m. Paget: sotto l'ulcera cresce la massa neoplastica) ; Paget si ha per la migrazione delle cellule schiumose lungo i dotti galattofori e che colonizzano la cute

### Palpazione

Palpazione strisciante medio-laterale più esplorazione del cavo ascellare

Una volta individuata una massa bisogna valutare:

- limiti
- consistenza
- spostabilità
- secrezione dal capezzolo (gemizio sieroematico si ha in papilloma intraduttale (80%), ca papillifero(10%) , mastopatia fibrocistica(6%) e ectasia duttale(4%) è fare citologia del secreto e duttogalattografia per d.d.)

### **Diagnostica strumentale**

#### Mammografia

si effettua con apparecchiature e lastre dedicate a dosi ridotte e qualità aumentata.

Oggi anche digitale che aumenta la qualità e riduce le dosi. Possibile anche sottrazione di immagine.

Dopo i 40 anni andrebbe effettuata ogni 2 anni.

Le 3 proiezioni sono : latero-laterale, cranio-caudale e obliqua

Vede anche lesioni <0,5cm(precliniche)

Ne discrimina spesso anche la natura.

Nodulo neoplastico è più denso non solo della mammella sana, ma anche di quella displastica(benigna)

Indici di malignità:

- strie radiali (spicole)
- Congestione vascolare
- contorni mal definiti
- aumento densità senza noduli con distorsione-disordine architetturale dà allarme per ca in situ duttale. Ca in situ sono frequenti (20-30%) e sono difficili da curare e diagnosticare, perché spesso multifocali
- Calcificazioni: Uniche è spesso benigne; Microcalcificazioni e calcificazioni a cometa o cielo stellato è spesso maligne

Limiti tecniche diagnostiche

- Mammografia <0,5 cm
- TC <1cm
- EO 1 cm

La mammografia è utile anche se già so che c'è un ca, per staging clinico e per vedere se c'è multifocalità (in tal caso la chirurgia conservativa non è possibile). Inoltre è utile anche in follow-up. Può essere effettuata anche durante l'intervento, su biopsia escissionale (tutta la lesione) per vedere se l'ho asportata.(valuta margini liberi)

### **Xeromammografia**

è mammografia a secco, su lastra di Alluminio cosparsa di pellicola di Selenio, che ha grande qualità e distingue cute, sottocute, ghiandole, adipe, muscolo, osso.

E' utile specie:

- in mammelle dense giovani
- per indagare zone di difficile esplorazione alla mammografia , ad esempio il solco sotto/intermammario

Emette rX ridotte rispetto a mammografia

La zona più frequente per il ca è il quadrante supero-esterno e il prolungamento ascellare, specie a sinistra

### **ECO**

È complementare: può integrare la mammografia in zone particolari sospette individuate alla Mx.

E' di prima scelta in alcune condizioni:

- gravidanza
- mammella densa giovanile
- donne molto irradiate

Consente di distinguere masse solide o cistiche

E' cmq operatore e strumento dipendente

Dopo i 40 anni si dovrebbe fare mammografia e eco ad anni alterni comparandole

RM non utile

PET insuperabile nel valutare la ripresa di malattia. Usa 18FDG che è più assorbito da tessuti più attivi e proliferanti.

### **AGOASPIRATO (FNAB)**

Fondamentale per la diagnosi. Almeno 4 prelievi con puntura tangente a superficie (per evitare pneumotorace)

Consente esame citologico,abbastanza specifico,ma non adeguatamente sensibile (un risultato negativo non è sicuro,mentre se positivo è certo)

Striscio con Papanicolau: 2 vetrini essiccati all'aria e 2 fissati con etanolo.

Tecniche di prelievo:

- *tecnica a mano libera*: la lesione viene individuata dalla mano del medico;
- *tecnica con guida ecotomografica*
- *tecnica con guida stereotassica*: utilizza per la centratura della lesione mammografi in grado di eseguire stereoradiografie, in modo da consentire la configurazione tridimensionale dell'area sospetta e quindi la sua sede precisa.

### **AGOBIOPSIA**

consiste nel prelievo in anestesia locale, mediante aghi speciali di calibro superiore al millimetro, di piccoli frammenti di tessuto mammario, che vengono successivamente analizzati istologicamente.

Per le lesioni piccole (<2cm) può consentire la biopsia escissionale, con cannule di diametro variabile che prelevano il frustolo, sparate da una specie di pistola sotto guida

Attendibilità maggiore rispetto alla citologia che talvolta non riesce a porre diagnosi di certezza,la quale è demandata alla biopsia escissionale.

**Mammotome:** consente, attraverso una piccola sonda sterile monouso che viene introdotta nel seno, di raccogliere i campioni di tessuto (circa 1-2 cm di diametro) per la biopsia. Sulla cute, in anestesia locale, si pratica una piccola incisione di 3 mm che non richiede punti di sutura.

#### Metodi di reperaggio

Usati nel caso di lesioni molto piccole

Il radiologo inietta particelle di carbone sterile o posiziona un filo come repere.

Il chirurgo asporta la lesione entro 24h

Escissione radioguidata(ROLL): si fa dopo aver iniettato albumina radiomarcata che si accumula nelle sedi di infiammazione o ca. si utilizzano rilevatori di radioattività.

#### DUTTOGALATTOGRAFIA

È indicata nella secrezione monoorifizia che consegue specialmente:

- il papilloma intraduttale benigno (80%)
- carcinoma papillifero (10-20%)
- la mastopatia fibrocistica (7%)

Iniezione in dotto di sostanza ultrafluida radiopaca. Posso evidenziare deficit di riempimento o deviazione dei dotti da nodulo sottoareolare, difficile da palpare.

In questi casi è utile anche lo striscio ematico della secrezione.

#### TERMOGRAFIA

si fa con cristalli liquidi spruzzati su una piastra giustapposta alla mammella, che cambiano colore con la temperatura (zone calde e più rosse: possono essere zone proliferanti o infiammate)

Tele-termografia: usa raggi infrarossi; può vedere anche impegno ascellare e FP nei processi infiammatori

#### PATOLOGIA

**Mastite carcinomatosa:** appare tutta rossa alla termografia, calda al termotatto (col dorso), come un'infiammazione acuta, ma senza febbre, né leucocitosi.

Spesso non c'è alcuna possibilità terapeutica (pochi mesi)

Alla Mx si presenta con zone radiopache a causa dell'edema da flogosi

**Mastopatia fibrocistica:** può implicare malattie non proliferanti e malattie proliferanti (atipiche o tipiche): quelle atipiche devono essere valutate con biopsia, mentre le tipiche solo Mx annuale.

**Ca in situ:** quando le cellule dei dotti (ca duttale) o dei duttoli (ca lobulare) non superano la membrana basale e impossibilità di invasione vascolare, malattia solo locale.

Rappresenta il 20% dei ca operati.

Il problema è che non ha una massa rilevante quindi la diagnosi clinica è impossibile: viene rilevato con Mx attenta che rileva microcalcificazioni o distorsione, o talvolta per caso sull'istologia per altre lesioni.

Ha alto rischio di multicentricità e bilateralità o associazione con ca invasivo e interessamento linfonodali.

Per questo alcuni pensano sia indicata la mastectomia bilaterale.

Di solito Ca in situ (CIS) evolve in ca invasivo, ma non è obbligatorio.

**ca invasivo:** (classificazione)

1. ca duttale (90-95%):
  - non altrimenti specificato (con aumento della componente stromale simile a scirroso) (70-80%)
  - comedo carcinoma (5%)
  - ca papillare infiltrante (spesso deriva da papillomatosi del capezzolo) (1-2%)
  - ca midollare a stroma linfoide (6%) (prognosi migliore perché le cellule infiammatorie sono indice di reazione immunitaria)
  - Ca colloide (1,5%)
  - Adeno carcinoma (1-2%)
2. Ca lobulare (5-10%)

Presentazioni macroscopiche:

1. forma tipica comune: nodo duro
2. forme speciali:
  - nodo encefaloide (midollare)
  - ca a corazza
  - ca pustoloso
  - ca papillifero
  - mastite carcinomatosa (con componente dermica interessata)
  - m. di Paget

Nella mastite e nel ca a corazza c'è impegno dei collettori linfatici dermici  $\Rightarrow$  sono collegati ai profondi  $\Rightarrow$  drenano (dopo 3 ordini di collettori) nei linfonodi ascellari, mammari interni, e attraverso collettori perforanti a quelli tra i muscoli pettorali.

**METASTATIZZAZIONE**

Si ha spesso per emboli neoplastici, che possono anche saltare qualche stazione linfonodali. Infatti il linfonodo sentinella ha il 3-4% di falsi negativi perciò alcuni chirurghi fanno cmq svuotamento ascellare.

**LINFONODI**

Sono interessati

- <25% se la lesione è <2cm
- >50% se la lesione è >2cm

stazioni linfonodali:

- 1 stazione (per i linfatici superficiali)  $\Rightarrow$  ascellari
  - I livello: lateralmente il m. piccolo pettorale
  - II livello: sotto e dietro l'inserzione del m. piccolo pettorale
  - III livello medialmente al m. piccolo pettorale (apice ascella)
- 2 stazione (per i linfatici profondi)  $\Rightarrow$  linfonodi intrapettorali (via di Rotter)  $\Rightarrow$  apice ascella
- 3 stazione (per i linfatici mediali e profondi)  $\Rightarrow$  linfonodi lungo l'arteria mammaria interna

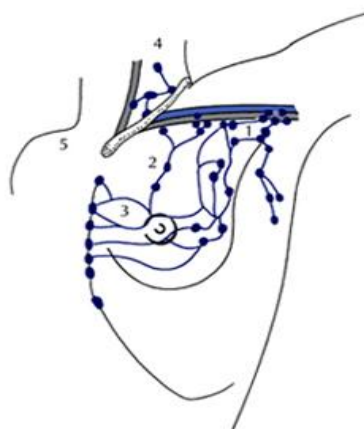


Fig. 5.2. Drenaggio linfatico della mammella alle stazioni linfonodali. (1) Linfonodi ascellari; (2) linfonodi interpettorali che drenano all'apice dell'ascella; (3) catena linfatica della mammaria interna; (4) linfonodi sovraclaveari; (5) linfatici che drenano all'ascella controlaterale.

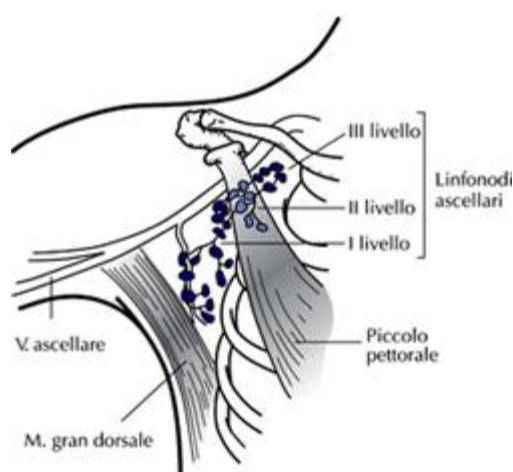


Fig. 5.23. Linfonodi di I, II e III livello del cavo ascellare.

#### METASTASI EMATICHE

- Spesso **ossee** e in particolare l'osso spugnoso delle vertebre(perché più vascolarizzato). Sono osteolitiche e portano a frattura da schiacciamento con crollo vertebrale e schiacciamento fori intervertebrali **è** sintomi algici importanti (a volte primo sintomo) Valutabili con scintigrafia ossea, se dubbia faccio PET o biopsia.
- Al polmone. Difficili da vedere, anche con rX. A volte aspetto miliare o diffuso. Valuta con TC o RM
- Fegato: valutabili con ECO, scintigrafia epatica, TC. Possibile anche per diffusione linfatica lungo lagamento rotondo.
- Altri infrequenti: Parete toracica,Intestino,Occhio

#### PROGNOSI

Importante il coinvolgimento ascellare:

- se negativo alla linfoadenectomia **è** sopravvivenza a 10 anni 80%
- se positivi meno di 3 linfonodi **è** sopravvivenza 53%
- se positivi più di 3 linfonodi(20-30 linf) **è** sopravvivenza 25%

Ci sono collettori linfatici crociati che collegano le parti medialì delle due mammelle al davanti dello sterno, e altre vie nel mediastino e sotto al diaframma.

Le dimensioni del tumore invece sono importanti per stabilire l'invasività dell'intervento da effettuare.

Classificazione clinica TNM.	
<b>Tumore primitivo (T)</b>	
<b>TX</b>	Assenza dei requisiti minimi per definire il tumore primitivo
<b>T0</b>	Nessuna evidenza di tumore primitivo
<b>Tis</b>	Carcinoma preinvasivo (carcinoma in situ), carcinoma intraduttale non infiltrante o malattia di Paget del capezzolo senza tumore dimostrabile (1)
<b>T1</b>	Tumore con dimensione massima < o uguale a 2 cm
<b>T1a</b>	Tumore di 0,5 cm o inferiore
<b>T1b</b>	Tumore > 0,5 cm ma < 1 cm nella dimensione maggiore
<b>T1c</b>	Tumore > 1 cm ma < 2 cm nella dimensione maggiore
<b>T2</b>	Tumore con dimensione massima > di 2 cm, ma ≤ a 5 cm
<b>T3</b>	Tumore con dimensione massima > di 5 cm
(La retrazione del capezzolo e della cute ed o ltra variazione cutanea non mutano la classificazione dei T1, T2, T3. Ognuna di queste tre categorie viene ulteriormente divisa in a o b a seconda che non vi sia, oppure vi sia, fissazione del tumore alla sottostante fascia e/o muscolo pettorale)	
<b>T4</b>	Tumore di qualunque dimensione ma con estensione alla parete toracica o alla cute
(La parete toracica comprende le coste, i muscoli intercostali e il muscolo serrato anteriore, ma non i muscoli pettorali)	
	T4a Fissità alla parete toracica T4b Edema (incluso l'aspetto a buccia d'arancia) o ulcerazione della cute o noduli cutanei satelliti confinati alla stessa mammella T4c Entrambe le caratteristiche di T4a e T4b T4d Carcinoma infiammatorio
<b>Linfonodi regionali (N)</b>	
<b>NX</b>	Non vi sono i requisiti minimi per definire i li r> Linfonodi ascellari omolaterali non palpabili
<b>N0</b>	Linfonodi ascellari omolaterali mobili
<b>N1</b>	N1a linfonodi non considerati metastatici N1b linfonodi considerati metastatici
<b>N2</b>	Linfonodi ascellari omolaterali fissi l'uno all'altro o ad altre strutture
<b>N3</b>	Linfonodi omolate sovraclaveari o infraclaveari, oppure edema del braccio
(L'edema del braccio può essere causato da un'ostruzione linfatica: i l di possono in questo caso essere non palpabili)	

Metastasi a distanza (M)	
<b>M0</b>	Nessuna evidenza di metastasi a distanza
<b>M1</b>	Presenza di metastasi a distanza
<b>MX</b>	Assenza dei requisiti minimi per definire la presenza di metastasi a distanza

## TERAPIA

In linea di massima:

T < 3 cm **è** chirurgia radicale

T > 5 cm **è** chirurgia palliativa

La CT adiuvante (post chirurgica) si fa a tutti indipendentemente dall'interessamento linfonodale

### Mastectomia radicale secondo Halsted-Hageensen (1894)

Escissione di:

- cute e sottocute
- tutta la ghiandola
- piccolo e grande pettorale
- linfoadenectomia ascellare totale

complicanze:

- è difficile suturare la cute
- si forma linfedema ingravescente, duro **è** può evolvere in fibroedema (no fovea, irreversibile)

Oggi dopo l'intervento si fa fisioterapia anche con apparecchiature che massaggiano l'arto facilitando il drenaggio (manicotti pneumatici)

Il linfedema peggiora a poussè per le linfoangiti ricorrenti che danneggiano ulteriormente i linfatici. Si previene con igiene e fisioterapia, si trattano le linfoangiti con FANS e antibiotici.

### Mastectomia radicale allargata e superallargata (non più effettuate)

Alla diagnosi:

- 50% ha metastasi ascellari
- 25% metastasi a mammaria interna
- 15% metastasi sovraclaveari

Per questo motivo si è pensato di fare interventi:

- radicali allargati, rimuovendo i segmenti costali (finestra toracica) per raggiungere la vena mammaria interna e i suoi linfonodi satelliti (Veronesi)
- interventi superallargati (con apertura torace) per togliere linfonodi sovra e sottoclaveari

Ma ciò comporta numerose complicanze a livello toracico.

Interventi abbandonati nel 1962 in quanto non miglioravano la prognosi.

### Intervento di Patey e Patey modificata

Non toglie il m. grande pettorale (patey), ma solo al massimo il suo perimio (patey modificata) perché è lì che decorrono i linfatici sottomammari.

Questo però rende più difficile la linfoadenectomia ascellare totale, togliendo tutti i linfonodi, linfatici, collaterali della vena ascellare. Si deve fare attenzione a risparmiare il nervo toracico lungo.

### Intervento di Madden

Toglie il muscolo piccolo pettorale per rendere più agevole lo svuotamento ascellare.

### Quadrantectomia

Intervento meno demolitivo

Si effettua per T<3cm, N0, non plurifocale

Effettuare svuotamento ascellare

Si aggiunge RT (in quanto ha recidiva locale 18%) con acceleratore lineare a campi incrociati.

QUART: quadrantectomia+dissezione ascellare+radioterapia

### FOLLOW UP

Markers tumorali : CEA, CA15(specifico)

Vanno valutati anche per 20 anni in quanto posso trovare markers aumentati dopo anni , senza trovare la sede della ripresa perchè la massa è molto piccola.

Se c'è ripresa con piccola massa posso fare ormonoterapia con antiestrogeni (normadex) per 5 anni. (sia che sia responsivo o meno agli ormoni: normadex)

CT se ormonoterapia risulta inefficace.

### **Ca preclinico:**

valutato alla Mx : <1cm o in situ

### **Ca in situ:**

vista la plurifocalità dovrei fare mastectomia bilaterale **è** aumenta la sopravvivenza a 10 anni del 95-100%,ma è troppo demolitiva.

Si effettua allora mammectomia (solo ghiandola) con protesi e follow-up stretto della mammella controlaterale (1 volta l'anno)

QUART è sufficiente anche se dopo lo svuotamento trovo <3 linfonodi positivi.

Dopo QUART devo fare RT adiuvante per combattere la plurifocalità, più CT

### **T1(<3 cm) – N1 (2-3 linf) (stadio 1-2 iniziale)**

Quadrantectomia + linfadenectomia + RT (QUART)

### **T2avanzato-T3 (>3 cm) (Stadio 2 avanzato)**

mastectomia secondo Madden o Patey modificata + svuotamento ascellare + CT e RT

### **T3 avanzato-T4 (stadio 3-4):**

Haltsted se possibile, cioè se non vi sono metastasi, effettuata con intento palliativo e con RT-CT aggressive

### FOLLOW UP

RT e CT

5 anni di ormono terapia (sia che sia responsivo o meno agli ormoni: normadex)

Valutare ripresa con:

- markers (2 volte l'anno)
- Mx ,eco (spesso 1 anno Eco e 1 anno Mx)

Di solito se libera da malattia per 10 anni si considera guarita, ma sono possibili recidive anche dopo.

Se i markers aumentano **è** scintigrafia ossea, eco epatica

Se 2-3- linfonodi sentinella sono negativi non si fa lo svuotamento, poi se dopo qualche anno i linfonodi si positivizzano vengono asportati.

La sequenza locale**è** linfonodi**è** sistemica non sempre è rispettata

Xam