

Il carcinoma mammario: diagnostica e trattamento chirurgico nella donna tra età fertile e premenopausa.

Alberto Farinetti

DIPARTIMENTO INTEGRATO DI CHIRURGIA GENERALE E SPECIALITÀ CHIRURGICHE
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

INTRODUZIONE

Responsabile a livello globale di oltre il 20% delle morti per tumore nel sesso femminile¹, il carcinoma mammario è nella donna il primo tumore tanto per incidenza quanto per mortalità: soltanto negli Stati Uniti il triste primato concernente la mortalità è diventato appannaggio del carcinoma broncogeno, tumore in forte ascesa a seguito dell'affermarsi, tra le donne, dell'abitudine tabagica².

Per il carcinoma mammario si conoscono diversi fattori di rischio: è nondimeno opportuno ricordare fin d'ora che più della metà dei casi di carcinoma mammario non è riconducibile ad alcun fattore di rischio noto, a prescindere dal sesso femminile e dall'invecchiamento². Una rassegna sistematica dei fattori di rischio viene generalmente aperta dall'esame dei fattori demografici: sesso ed età. Il carcinoma mammario è appannaggio quasi assoluto del sesso femminile: il rapporto femmina/maschio è pari a 150:13. Per ciò che riguarda l'età la neoplasia colpisce maggiormente le donne dopo i 25-30 anni, salvo rarissime eccezioni³. Il tasso d'incidenza presenta un andamento peculiare, diverso da quello di tutti gli altri tumori epiteliali non dipendenti da fattori ormonali e riproduttivi: a partire dai 25 anni, il tasso aumenta esponenzialmente con l'età (come per gli altri tumori epiteliali) fino al periodo perimenopausale (compreso grosso modo tra i 45 e i 53 anni); in questo intervallo temporale l'incidenza cessa di crescere e subisce anzi una lieve diminuzione, per poi riprendere a crescere, ma con un "rate" inferiore, dopo l'età della menopausa⁴.

Esistono poi fattori di rischio genetici: una percentuale compresa tra il 5% e il 10% delle neoplasie mammarie è strettamente legata a questi fattori³. Il rischio di sviluppare il carcinoma mammario è proporzionale al numero delle parenti di primo grado affette ed inversamente proporzionale all'età in cui queste hanno sviluppato la malattia⁴. Nella specie umana sono stati individuati almeno due geni implicati nelle forme familiari del carcinoma mammario: BRCA1, sito nel braccio lungo del cromosoma 17 e BRCA2, posto nel braccio lungo del cromosoma 13 e coinvolto nei rarissimi casi di cancro della mammella maschile². Altri fattori di rischio sono nella quasi totalità riconducibili e coerenti con un meccanismo endocrino, mediato dagli ormoni fisiologicamente deputati al controllo della ghiandola mammaria ed in particolare alla regolazione delle sue modificazioni anatomico-funzionali, siano esse cicliche

oppure correlate alla gravidanza ed all'allattamento: gli ormoni sessuali steroidei, prodotti, per la quasi totalità, dall'ovaio. Il gruppo degli ormoni sessuali comprende, nella donna, gli estrogeni, il progesterone e gli androgeni. Le normali cellule mammarie hanno recettori per tutte queste molecole, che sono oramai da tempo considerate i principali promotori dello sviluppo del carcinoma mammario; si comportano come fattori di rischio gli eventi o condizioni o fattori che amplificano, nel senso della durata o dell'intensità o di entrambe, l'entità dell'influenza esercitata sulla ghiandola mammaria non solo dagli estrogeni, bensì anche dagli androgeni, il cui ruolo, un tempo trascurato, è stato di recente rivalutato ed anzi enfatizzato².

CLASSIFICAZIONE

DEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA

La classificazione istopatologica dei carcinomi della mammella prevede due istotipi principali, duttale e lobulare, ciascuno dei quali può essere in situ od infiltrante, ed istotipi speciali, più rari, con aspetti clinici ed anatomico-patologici peculiari.

Il carcinoma duttale è quello che senza dubbio riveste la maggiore importanza clinica, essendo la forma di gran lunga più comune nonché quella con la prognosi peggiore⁶. Il carcinoma duttale può, come il carcinoma lobulare, presentarsi nella forma invasiva o nella forma in situ a seconda che le cellule neoplastiche abbiano o meno superato la membrana basale dei dotti e, di conseguenza, infiltrato lo stroma fibro-adiposo circostante, ciò che conferisce alla lesione il carattere di malignità. In riferimento allo sviluppo del carcinoma duttale si parla di un processo di cancerogenesi a più tappe: l'epitelio duttale diverrebbe prima iperplastico, vale a dire abnormemente proliferante, poi displastico (iperplasia con atipie)². A sua volta la displasia può essere lieve, moderata o grave in relazione al grado di atipia delle cellule, stabilito sulla base dei parametri anatomico-patologici che indicano la perdita di differenziazione delle cellule (dedifferenziazione): aumento del rapporto nucleo-citoplasmatico, ipercromatismo nucleare, pleomorfismo cellulare, pleomorfismo nucleare, elevato indice mitotico⁶. La displasia grave altro non è se non il carcinoma in situ, vale a dire una proliferazione di cellule francamente neoplastiche e

con le caratteristiche morfologiche della malignità, ma ancora confinate entro la membrana basale del dotto; allorché infine le cellule neoplastiche oltrepassano la membrana basale invadendo lo stroma con la caratteristica crescita infiltrativa, si parla di carcinoma duttale infiltrante⁶.

Il carcinoma duttale in situ (acronimo = DCIS) deve essere dunque considerato una lesione premaligna. Di recente si è visto un significativo aumento dell'incidenza del DCIS, sicuramente a causa dell'ampia diffusione dei programmi di screening mammografico. Secondo le casistiche più recenti, esso rappresenta il 30-50% dei tumori diagnosticati con la mammografia di screening in donne di età < 50 anni ed il 15-25% nelle fasce d'età più elevate². È intuitivo che tale aumento dell'incidenza costituisce un fenomeno tutt'altro che negativo, testimoniando anzi i passi in avanti fatti lungo la strada che porta verso l'obiettivo dei programmi di screening: la diagnosi precoce.

Diverse sono le classificazioni proposte per il DCIS; fra le tante, la maggior parte dei clinici continua a preferire la tradizionale suddivisione, fondata su criteri istopatologici e prognostici, nei sottotipi comedo e non comedo. Circa il 14% dei DCIS presenta microinvasione. Con il termine microinvasione si intende "l'estensione delle cellule tumorali oltre la membrana basale nel tessuto adiacente, senza che un singolo focolo misuri > 1 mm. di diametro massimo" (American Joint Committee on Cancer).

I linfonodi ascellari risultano positivi per la presenza di metastasi nell'1-2% dei casi di DCIS, percentuale che scende fin quasi a zero in caso di lesioni diagnosticate alla mammografia (escludendo cioè le lesioni di maggiori dimensioni); la possibilità di metastasi ascellari deve essere presa in considerazione in particolare in caso di lesione microinvasiva. Alla luce di questi dati la dissezione linfonodale non viene richiesta nel trattamento chirurgico del DCIS; fanno eccezione i casi in cui le caratteristiche della lesione (grado elevato, dimensioni notevoli e, appunto, presenza di microinvasione) rendono necessaria una valutazione dell'ascella (tecnica del linfonodo sentinella, linfadenectomia del 1° livello) a cui potrà seguire o meno lo svuotamento ascellare.

Il carcinoma duttale infiltrante rappresenta il 65-80% dei carcinomi mammari² ed è anche spesso chiamato carcinoma duttale NOS (= not otherwise specified). È più comune tra i tumori maligni della mammella e quello con prognosi peggiore. Il grado del tumore viene definito in base a tre parametri: pleomorfismo nucleare, indice mitotico, quota percentuale della massa tumorale costituita da strutture duttali pseudo-gliandolari (quanto più queste sono presenti, tanto minore sarà stato il sovvertimento dell'originaria architettura tissutale); si distinguono dunque tumori bene (G1), moderatamente (G2), scarsamente differenziati (G3)². Lo stroma infiltrato dalle cellule maligne diventa spesso molto fibrotico: si spiega così la caratteristica consistenza dura alla palpazione⁶.

Il carcinoma lobulare è il più comune tumore della mammella dopo il carcinoma duttale². La distinzione tra i due istotipi riguarda la diversa morfologia ed il diverso comportamento biologico. Il LCIS si caratterizza per la presenza di dotti distesi e riempiti da cellule neoplastiche ben differenziate, uniformi e con basso indice mitotico. Esso si distingue dall'omologa forma duttale per molti aspetti: è più spesso multicentrico (70% dei

casi) e bilaterale (30-40% dei casi); deve essere considerato un indicatore di rischio per lo sviluppo della neoplasia invasiva piuttosto che un suo precursore diretto; non produce generalmente lesioni rilevabili mammograficamente od alla palpazione, ragion per cui lo si rinviene per lo più incidentalmente in biopsie eseguite per altri motivi². Esiste, infine, un piccolo gruppo di carcinomi mammari rari. All'interno di questo gruppo, il carcinoma midollare è l'istotipo più comune (5-7% di tutti i carcinomi mammari); è pressoché sempre caratterizzato dal grado elevato (cellule scarsamente differenziate, elevato indice mitotico, completo sovvertimento dell'originaria architettura tissutale) che però si associa, singolarmente, ad una prognosi più favorevole rispetto al carcinoma duttale infiltrante NAS2. Gli altri istotipi, aventi anch'essi una prognosi relativamente favorevole, sono ancora più rari, rappresentando ciascuno il 2% circa dei carcinomi mammari². L'istotipo papillare e quello tubulare devono il nome all'architettura che ne caratterizza tanto la forma infiltrante quanto la forma in situ. Il carcinoma mucinoso presenta accumuli extracellulari di mucina in cui nuotano nidi di cellule neoplastiche; è tipicamente molle alla palpazione⁶. La malattia di Paget è caratterizzata clinicamente dall'arrossamento ed ispessimento e talvolta dall'ulcerazione della cute del capezzolo e dell'areola; a questo livello l'epidermide viene infatti infiltrata da voluminose cellule epiteliali neoplastiche con citoplasma chiaro (cellule di Paget), che originano da un carcinoma duttale infiltrante sito in profondità e che migrerebbero lungo i dotti mammari raggiungendo per questa via la superficie⁶.

Molteplici sono i tipi di accertamento diagnostico in ambito senologico.

LA CLINICA E LA DIAGNOSTICA DEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA

Clinicamente il carcinoma mammario si presenta come un nodulo o tumefazione non dolente, di consistenza dura, di diametro variabile, con margini irregolari ed indistinti, mal delimitabili, fisso rispetto ai piani superficiali e profondi. Il coinvolgimento cutaneo è all'origine di alcuni segni caratteristici, come la retrazione od infossamento della cute o del capezzolo oppure il tipico aspetto "a buccia d'arancia" della pelle che sovrasta la neoplasia; tale fenomeno è dovuto in parte alla già menzionata retrazione cutanea ed in parte all'edema linfatico causato dalla presenza di trombi di cellule neoplastiche che occludono i vasi linfatici³.

Accanto a questi, che potremmo definire i segni clinici precoci del carcinoma mammario, ne esistono altri che compaiono in un secondo momento. Si può avere l'infiltrazione e l'ulcerazione della cute oltre a una reazione infiammatoria generalizzata della mammella, che diventa edematosa, dolente, arrossata, calda: è il quadro del "carcinoma infiammatorio", che compare allorché la stasi linfatica è molto ingente. Si può avere linfadenopatia ascellare quando cellule neoplastiche metastatiche raggiungono i linfonodi ascellari (la diffusione metastatica per via linfatica può riguardare diversi gruppi linfonodali e dipende principalmente dalla localizzazione della neoplasia mammaria primitiva: essendo questa nella maggior parte dei casi sita nel quadrante supero-esterno della mammella, i linfonodi ascellari risultano essere quelli più frequentemente interessati). Segni

rari e/o tardivi possono essere la linfadenopatia sovraclaveare, la secrezione ematica o siero-ematica dal capezzolo, l'aspetto eczematoso-ulcerato del capezzolo nel morbo di Paget, l'edema del braccio³.

La sensibilità diagnostica dell'esame clinico è relativamente bassa (70%) per i tumori aventi diametro < 2cm. (T1) e si riduce considerevolmente per lesioni di diametro inferiore al centimetro (lesioni che, d'altra parte, rappresentano ben il 30-50% delle forme diagnosticate mediante mammografia nei programmi di screening²); anche la specificità non è molto elevata. Di conseguenza, l'esame clinico da solo non consente assolutamente di escludere la presenza di un tumore e, d'altra parte, la presenza di un reperto clinico sospetto deve essere ulteriormente indagata con test complementari. Peraltro, giova ricordare l'importanza dell'esame clinico inteso come autoesame praticato dalla donna su se stessa: ancora oggi, nonostante la crescente diffusione dei programmi di screening, si calcola che oltre il 60% delle donne scopra di avere un carcinoma mammario con le proprie mani; anche alla luce delle importanti informazioni che può fornire (tempo di comparsa della lesione, sua crescita volumetrica nel tempo), l'esecuzione periodica dell'autoesame deve essere raccomandata dai medici di medicina generale e dai medici specialisti, che sono chiamati ad offrire alle donne ogni delucidazione in merito alle modalità di esecuzione.

Tra tutte le metodiche diagnostiche la mammografia è quella che presenta la maggiore sensibilità, in particolare per i tumori in fase iniziale: per questo tipo di lesioni la sensibilità raggiunge il 94%: consente l'esplorazione in toto della mammella e permette di definire l'estensione, la mono o multifocalità e l'eventuale bilateralità; infine presenta un'eccellente specificità, circa del 98%.

La sensibilità della mammografia è particolarmente apprezzabile nelle donne sopra i 35-40 anni e nelle donne il cui seno presenta una significativa componente adiposa, tende al contrario a ridursi (fino al 70%) nel caso dei cosiddetti "seni densi"⁶, che si riscontrano più spesso nelle donne giovani: in questi casi, la mammografia va integrata con altre metodiche, ecografia in primis.

Gli esiti diagnostici della mammografia vengono classificati nelle seguenti cinque classi⁶:

- » R1: quadro mammografico normale.
- » R2: quadro benigno (nessun provvedimento)
- » R3: quadro probabilmente benigno (valore predittivo positivo < 2%): richiede un approfondimento diagnostico od un controllo ravvicinato.
- » R4: quadro sospetto (VPP 2-70%): richiede il riscontro citologico e/o istologico.
- » R5: quadro positivo o maligno (VPP >70%): richiede il riscontro citologico e/o istologico.

L'ecografia è l'esame di elezione nelle donne giovani sintomatiche (donne di età inferiore a 35 anni, il cui seno, frequentemente "denso", non sempre può essere indagato nel migliore dei modi tramite la mammografia), in gravidanza e durante l'allattamento; l'ecografia integra inoltre la mammografia in presenza di reperti mammografici dubbi (evenienza che, come detto, si verifica più spesso in caso di mammella con componente adiposa modesta, "densa" appunto). Questa me-

todica non è tuttavia indicata come esame diagnostico esclusivo (eccettuati i casi predetti), né come esame di screening, a causa dell'insoddisfacente sensibilità per le lesioni precliniche, cioè non palpabili (50% circa, quindi molto inferiore rispetto alla mammografia, anche nelle donne giovani); può essere fatta seguire alla mammografia anche qualora i reperti clinico-mammografici non siano dubbi ed in questo caso l'associazione migliora la sensibilità diagnostica globale, a scapito però della specificità². Inoltre questa metodica viene utilizzata come guida per diverse procedure interventistiche (reperimento preoperatorio, prelievo citologico ed istologico, agoaspirazione di linfonodi ascellari ecograficamente sospetti in modo da evitare, in caso di positività, l'exeresi del linfonodo sentinella).

La risonanza magnetica è una tecnica impiegata come eventuale integrazione della mammografia e/o della ecografia in particolare qualora non si possa fare ricorso all'approccio biottico; il limite di questa metodica, estremamente sensibile (95-100% per il carcinoma infiltrante⁷) è la scarsa specificità, per cui il suo impiego come primo esame in diagnostica senologica si tradurrebbe in un eccesso di falsi positivi, con conseguente richiesta di successivi controlli e biopsie inutili e costose⁷.

Le principali indicazioni sono⁸:

- I. screening delle donne a rischio genetico (mutazione di BRCA 1 o BRCA 2)
- II. ricerca di carcinoma primitivo metastatico, occulto ma di sospetta origine mammaria, allorché gli esami convenzionali siano negativi.
- III. ricerca di multicentricità, multifocalità, bilateralità, in caso di carcinomi già diagnosticati con le indagini tradizionali e candidati ad intervento chirurgico conservativo.
- IV. monitoraggio delle lesioni mammarie trattate con chemioterapia neoadiuvante (prechirurgica), specialmente per quel che riguarda le dimensioni della lesione residua, che a volte può non essere ben differenziabile da aree fibrotiche o necrotiche.
- V. follow up della mammella sottoposta a chirurgia conservativa e/o radioterapia, in presenza di dubbio nella diagnosi differenziale tra recidiva e cicatrice non risolto dagli esami tradizionali e non risolvibile con il prelievo cito/istologico.
- VI. valutazione di impianti protesici.
- VII. guida per prelievi cito-istologici in lesioni evidenziabili solo con la RM.

Il peso della medicina nucleare nella diagnostica senologica si è grandemente accresciuto in virtù dell'introduzione di due nuove tecniche di estrema utilità: lo studio del linfonodo sentinella, che viene individuato tramite l'uso di radioisotopi e la localizzazione radioguidata delle lesioni occulte della mammella.

Un ruolo promettente è poi svolto dalla scintigrafia mammaria, che consiste nella somministrazione di farmaci oncotropi legati al tecnezio radioattivo (radiomarcanti) i quali si accumulano all'interno della lesione neoplastica: questa metodica, che consente anche la visualizzazione di eventuali linfonodi ascellari positivi, è senz'altro promettente, ma rimane a tutt'oggi un esame integrativo, non convenzionale.

Quest'ultima considerazione vale anche per la PET; essendo gravata da una bassa sensibilità per i carcinomi di diametro < 10 mm. e con istologia lobulare, da una ridotta specificità e dall'alto costo, questa tecnica non viene utilizzata né in fase di diagnosi iniziale di carcinoma mammario, né nella valutazione prechirurgica dell'ascella e trova invece impiego nella ricerca e nel monitoraggio delle metastasi a distanza⁹.

LA CITOLOGIA, LA BIOPSIA E LA STADIAZIONE

Due sono le tecniche associate al prelievo con ago che consentono di ottenere informazioni indispensabili: la citologia percutanea (CP) e la biopsia percutanea (BP). Peraltro, la citologia percutanea è da classificarsi come una forma di esame citologico¹⁰.

L'esame citologico può essere eseguito su agoaspirato percutaneo di tumefazioni palpabili o non palpabili (CP = citologia percutanea), su secrezioni del capezzolo, quando queste siano l'unico segno clinico e siano di tipo ematico o siero-ematico o trasparente, specie se monolaterali e monoduttali, sul contenuto di cisti in presenza di materiale ematico o siero-ematico, su materiale per apposizione da lesioni erosive del capezzolo (sospetto di malattia di Paget). In particolare, per quanto riguarda la citologia percutanea, l'esame è indicato in presenza di qualsiasi tumefazione la cui ipotesi diagnostica non sia di benignità certa¹⁰. L'esame presenta una sensibilità elevata anche se variabile in funzione della perizia dell'operatore (tra l'80 ed il 95%) ed una altissima specificità².

L'esame biptico può rappresentare l'alternativa all'esame citologico o può fare seguito a questo quando la citologia sia dubbia; è naturalmente imprescindibile quando si voglia fare luce su un'eventuale crescita invasiva della neoplasia (a questo proposito non va dimenticato che nel 10-30% dei casi con diagnosi istologica di carcinoma in situ la successiva exeresi chirurgica rivela la presenza di carcinoma invasivo¹¹).

La stadiazione del carcinoma mammario è volta alla programmazione della strategia terapeutica e segue i criteri del sistema internazionale TNM ormai universalmente adottato. I linfonodi regionali sono quelli dell'ascella, anche se il drenaggio linfatico della mammella fa capo anche ad altre stazioni linfonodali (catena mammaria interna) il cui coinvolgimento deve però essere considerato come una metastasi a distanza; i linfonodi ascellari sono a loro volta classificati in diversi livelli in funzione della loro sede rispetto al muscolo piccolo pettorale². Nella corretta caratterizzazione di T e di N un ruolo fondamentale è giocato dagli esami clinico, mammografico ed istopatologico. Per ciò che concerne la definizione di M (che nel caso del carcinoma mammario interessano più spesso i polmoni, le ossa, le ovaie, il cervello, il fegato) le metodiche di uso più comune sono la radiografia del torace (polmone), la scintigrafia ossea (metastasi scheletriche di tipo osteoblastico), l'ecografia addominale (ovaie e fegato); limitato è invece il ricorso ad indagini più sofisticate e costose (TAC, RM, PET2). La prognosi è strettamente legata allo stadio: i tumori in stadio I hanno una sopravvivenza a 5 anni dell'85-90% circa, quelli in stadio IV dell'15-20% circa. Quando il tumore è confinato alla mammella il tasso di guarigione è del 75-90%, mentre quando sono interessati linfonodi ascellari il tasso scende al 40-60% a 5 anni, per raggiungere il 25% dopo 10 anni².

APPROCCIO TERAPEUTICO

La terapia del tumore della mammella è di tipo multidisciplinare, è cioè caratterizzata dall'integrazione di approcci terapeutici diversi: chirurgia, radioterapia, trattamenti farmacologici di vario genere. La necessità di una collaborazione ottimale tra i vari specialisti caratterizza dunque non soltanto il momento della diagnosi, bensì anche la fase della terapia: basti pensare al fatto che il trattamento successivo alla chirurgia viene pianificato collegialmente dal chirurgo, dall'oncologo e dal radioterapista, anche sulla base delle informazioni fornite dall'anatomo-patologo autore dell'esame istologico della lesione². La terapia del carcinoma mammario può avere intenti curativi per tumori ai primi tre stadi; è invece volta soltanto al prolungamento della sopravvivenza ed alla palliazione dei sintomi in caso di malattia metastatica (stadio IV2).

A tutt'oggi, nella maggior parte dei casi, il primo e principale provvedimento terapeutico che viene intrapreso è l'intervento chirurgico.

I progressi verificatisi nella comprensione della natura complessa di questa patologia ed il sempre più frequente raggiungimento dell'obiettivo della diagnosi precoce (diametro < 2 cm.²) hanno condotto l'approccio terapeutico chirurgico ad allontanarsi dalla finalità demolitiva e ad orientarsi verso obiettivi di conservazione, nel contesto di un piano di cura integrato con altre modalità terapeutiche. In entrambi i casi (chirurgia demolitiva e chirurgia conservativa) l'intervento chirurgico prevede un tempo mammario, finalizzato all'exeresi radicale della neoplasia mammaria ed un tempo ascellare, volto a consentire la valutazione dei linfonodi ascellari ed ad asportarli se interessati dal tumore².

La chirurgia conservativa risulta terapeuticamente equivalente alla chirurgia radicale ed offre risultati cosmetici soddisfacenti; rappresenta dunque ormai il 70-85% degli interventi². La possibilità di conservare la mammella è indicata in tutte le pazienti in cui il tumore sia in una fase iniziale ed abbia dimensioni limitate (meno di 2,5 cm. secondo la scuola europea, fino a 4 cm. secondo la scuola americana²) a meno che non esistano specifiche controindicazioni, che possono essere assolute (esteso interessamento cutaneo, primi due trimestri di gravidanza, due o più grossi tumori in quadranti diversi, presenza di microcalcificazioni estese) e relative (precedente radioterapia, rapporto sfavorevole fra dimensione del tumore e volume mammario, collagenopatie²). Varie sono le tecniche di chirurgia conservativa: resezione mammaria limitata o tumorectomia, resezione ampia o tumorectomia allargata, quadrantectomia. Il più frequente tra gli eventi infausti che possono fare seguito ad un intervento conservativo è lo sviluppo di una recidiva locale. Il rischio varia dal 7 al 12% a 5 anni² ed è associato a diversi fattori, il più importante dei quali è la positività dei linfonodi ascellari (principale fattore prognostico sfavorevole per il carcinoma mammario); altri fattori incidenti sono il grado istologico della neoplasia, lo stato patologico dei margini di resezione, l'adeguatezza del trattamento radioterapico, l'intervallo tra chirurgia e radioterapia, il ricorso o meno alla chemioterapia adiuvante, l'età della paziente (aumento del rischio per le donne di età < 35 anni²). È ormai riconosciuta l'utilità del trattamento chemioterapico neoadiuvante citoreducente per ottenere poi, previa nuova stadiazione, l'exeresi radicale della

lesione stessa mediante intervento conservativo².

La chirurgia demolitiva designa una serie di interventi il cui denominatore comune è rappresentato dall'asportazione in toto della ghiandola mammaria².

La mastectomia è indicata quando le dimensioni del tumore sono tali da non consentire l'intervento conservativo: tumore multifocale, carcinomi invasivi associati ad una estesa componente carcinomatosa in situ, pazienti che non possono essere sottoposte a trattamento radioterapico adiuvante e parimenti in tutti gli altri casi in cui la chirurgia conservativa è controindicata.

La positività dei linfonodi ascellari rappresenta il principale fattore prognostico negativo¹². Il rischio di metastatizzazione a livello ascellare è in massima parte correlato alle dimensioni del tumore: ad esempio, per le lesioni di diametro < 2 cm. (T1) il rischio è del 10-20%¹².

La propagazione della malattia ai linfonodi ascellari avviene di solito con andamento regolarmente progressivo dal I al III livello (si ricordi che i linfonodi ascellari di I livello sono localizzati lateralmente al margine laterale del muscolo piccolo pettorale; i linfonodi di II livello sono siti sotto il piccolo pettorale; quelli di III livello sono mediali al margine mediale del piccolo pettorale). Anche la chirurgia dell'ascella deve perseguire il fine della radicalità oncologica: un'eventuale recidiva ascellare sarebbe infatti un evento prognosticamente grave e comporterebbe un secondo e più complesso intervento chirurgico². L'introduzione della tecnica della biopsia del linfonodo sentinella consente di evitare, in caso di negatività dei linfonodi ascellari, il sacrificio degli stessi.

È infine doveroso menzionare le possibili complicanze della chirurgia mammaria, che interessano circa il 10% delle donne sottoposte ad intervento chirurgico². Esiti tardivi dell'intervento possono essere: la lesione di uno o più nervi (nervi toracici anteriori, nervo toraco-dorsale, nervo toracico lungo, nervo intercostobrachiale) e quindi le ripercussioni sulla funzionalità dei corrispondenti muscoli; pericondrite e/o osteite sternale; borsite sottoacromiale (molto frequente e caratterizzata da dolore nell'area di inserzione del deltoide); sclerosi del muscolo piccolo pettorale; comparsa di cicatrici od addiittura di cheiloidi, che possono rendere necessario il ricorso all'intervento di chirurgia plastica; alterazioni percettive con ripercussioni sulla postura e sulla simmetria del soma; sindrome della mammella fantasma (sono più spesso le donne giovani a riferire, a carico della mammella che non c'è più, dolori, parestesie, prurito, bruciore); tromboflebite superficiale toraco-epigastrica (rara).

In conclusione, è lecito affermare che, pur essendo le complicanze post-operatorie abbastanza infrequenti e non eccessivamente gravi, è stata proprio la volontà di scongiurare la loro possibile comparsa ad orientare i chirurghi verso soluzioni nuove, in primis la tecnica del linfonodo sentinella, che permettessero la stadiazione ascellare della neoplasia senza dovere obbligatoriamente ricorrere al sacrificio dell'importante distretto linfonodale ascellare².

Il trattamento chirurgico conservativo deve essere obbligatoriamente seguito dal trattamento radioterapico, pena l'aumento considerevole del rischio di ripresa locale della malattia¹³; l'intervallo di tempo ottimale tra chirurgia e radioterapia è ancora in parte controverso ma viene generalmente fissato tra le 5 e le 8 settimane² e l'irradiazione può essere effettuata

scegliendo una fra le varie metodiche alternative. È spesso opportuno se non necessario associare alla radioterapia adiuvante un trattamento chemioterapico adiuvante, che potrà avvenire seguendo opzioni terapeutiche diverse (ad esempio il classico CMF) ed essere o meno concomitante alla radioterapia; da notare che alcune associazioni sono meno consigliabili di altre, potendo dar luogo ad effetti indesiderati (è il caso, ad es., dell'associazione radioterapia-antracicline²).

La chirurgia mammaria demolitiva può essere seguita dal trattamento radioterapico, ma l'indicazione alla radioterapia adiuvante non è, dopo la mastectomia, così cogente come dopo la chirurgia conservativa. Da un lato, infatti, l'associazione mastectomia-radioterapia si traduce in una netta riduzione del rischio di recidiva locale, dall'altro è stata a lungo controversa l'utilità di tale associazione ai fini di un miglioramento della sopravvivenza globale². Alcuni studi (meta-analisi dell'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) sembravano infatti suggerire che il beneficio arrecato dalla radioterapia sul fronte del rischio di morte per carcinoma mammario venisse compensato da un incremento, verosimilmente indotto dalla terapia radiante, dei decessi per cause non neoplastiche, in particolare a seguito di eventi cardiaci; d'altra parte studi più recenti e probabilmente più accurati non suffragano questa conclusione e suggeriscono al contrario l'efficacia della radioterapia adiuvante anche in termini di sopravvivenza globale².

Alla luce di tutte queste considerazioni, le linee-guida elaborate dalle associazioni più accreditate a livello internazionale (es. dall' American Society of Clinical Oncology) stabiliscono che la radioterapia adiuvante post-mastectomia è una risorsa terapeutica importante, da tenere sempre in attenta considerazione ed in particolare ne caldeggiavano l'utilizzo per i tumori in stadio III o aventi dimensione massima superiore a 5 cm od in presenza di più di 4 linfonodi ascellari positivi².

Con la denominazione "trattamento loco-regionale" si designa l'associazione chirurgia - radioterapia. L'efficacia del trattamento loco-regionale nei confronti del carcinoma mammario è fuori discussione: si calcola che, dopo tale trattamento, 1 su 4 pazienti con linfonodi ascellari positivi e 3 su 4 con linfonodi negativi risultino a tutti gli effetti guarite¹⁴.

La terapia endocrina trova il suo razionale nel fatto, già menzionato, che le cellule tumorali del carcinoma mammario possono presentare recettori per gli ormoni sessuali steroidei, estrogeni e progesterone; in questo caso le cellule tumorali risultano sensibili allo stimolazione esercitata da tali ormoni in senso proliferativo; ne deriva che, interrompendo ad un qualunque livello tale flusso ormonale, è possibile arrestare la crescita della neoplasia¹⁵.

Va comunque subito sottolineato che l'interruzione della crescita tumorale ottenibile per questa via non può che essere temporanea, poiché, man mano che la dedifferenziazione delle cellule tumorali progredisce, queste stesse cellule, per così dire, "si emancipano" dalla stimolazione ormonale per ciò che concerne la loro proliferazione, come testimoniato dal progressivo incremento, nelle fasi avanzate della malattia, della percentuale di cellule neoplastiche prive di recettore per gli ormoni: in conclusione l'endocrinoterapia non può, da sola, svolgere un ruolo risolutivo nel trattamento del carcinoma mammario¹⁶.

È possibile agire in due modi¹⁷:

A. bloccando la produzione di estrogeni, tramite la ca-

strazione chirurgica, radioterapica, ormonale (analoghi del Gn-RH; inibitori dell'aromatasi, che inibiscono il passaggio finale tra l'androstenedione e l'estrone a livello delle cellule follicolari dell'ovaio). Si parla di soppressione della sintesi degli estrogeni.

- B. antagonizzando l'azione degli estrogeni circolanti con antiestrogeni i quali competono con l'estradiolo e l'estrone circolanti a livello dei recettori per gli estrogeni sulle cellule neoplastiche (ve ne sono vari; tra i più attualmente accreditati va citato il Tamoxifene). Si parla di soppressione dell'effetto degli estrogeni.

Il trattamento ormonale trova precise indicazioni sia nella fase adiuvante che nella fase metastatica della malattia; ancora controverso, ma promettente, è poi il ruolo che può esercitare il Tamoxifene in un contesto di chemioprevenzione¹⁸.

L'ormonoterapia, adiuvante o meno, è efficace solamente quando la neoplasia è ormonosensibile, vale a dire quando le cellule tumorali sono latrici dei recettori per gli estrogeni e/o per il progesterone; questo dato di fatto non è in alcun modo influenzato da altri fattori, quali l'età, lo stato menopausale, la situazione linfonodale. Non va peraltro trascurato che la "soglia di ormonosensibilità", cioè la percentuale di cellule provviste di recettori al di sopra della quale si può parlare di tumore ormonosensibile, non è ancora stata fissata con accordo unanime. Detto questo, si può affermare, sulla base di diversi studi e meta-analisi, che l'endocrinoterapia è realmente efficace come trattamento adiuvante, in termini di significativa riduzione tanto del rischio di recidiva, quanto del rischio di morte; questo vale sia in premenopausa che in postmenopausa¹⁹. Tra i farmaci ormonali, quello che gioca da sempre il ruolo principale nella ormonoterapia adiuvante, a prescindere dall'età e dalla menopausa, è il tamoxifene².

Peraltro va detto che:

- A. in premenopausa è molto diffuso il ricorso all'associazione tra uno o più agonisti del Gn-RH (soppressori della sintesi ovarica) e, appunto, il tamoxifene (soppressore dell'effetto²).
- B. in postmenopausa, il primato storico del tamoxifene è oramai insidiato dagli inibitori dell'aromatasi di terza generazione, che hanno dimostrato di possedere un'attività superiore, perlomeno limitatamente alla riduzione del rischio di recidiva. Tali farmaci hanno palesato una modesta tossicità acuta; tuttavia il limitato periodo di osservazione (gli studi relativi sono piuttosto recenti) non ha ancora consentito di documentare né un vantaggio statisticamente significativo ai fini della sopravvivenza globale, né l'eventuale esistenza ed entità di tossicità tardive.

Infine il trattamento ormonale primario appare meno efficace rispetto al trattamento chemioterapico primario, ragione per la quale si tende a farvi ricorso solo sporadicamente ed in presenza di precise controindicazioni alla chemioterapia².

Risalgono alla fine degli anni '60 i primi tentativi coronati da successo di fare arretrare il carcinoma mammario metastatico mediante alcune combinazioni empiriche di farmaci antitumorali².

La chemioterapia può essere adiuvante, neoadiuvante op-

pure può essere effettuata in corso di malattia avanzata.

La ragione per la quale al trattamento loco-regionale (chirurgia - radioterapia) viene fatto seguire il trattamento chemioterapico sistemico consiste nella necessità di eradicare le micrometastasi occulte, che si calcola siano presenti, alla diagnosi, nel 25-30% delle pazienti con linfonodi ascellari negativi e nel 75% delle pazienti con linfonodi ascellari positivi²⁰ e che, soprattutto, quando presenti sono responsabili della ricomparsa nel tempo della malattia che si riteneva radicalmente debellata mediante l'exeresi chirurgica ed il successivo irradiamento.

I primi studi volti ad appurare l'efficacia della chemioterapia in questo contesto risalgono ad una quarantina di anni fa; tra i vari dati emersi, alcuni sono particolarmente degni di menzione²:

- A. in pazienti positive per i recettori ormonali, i due trattamenti sistemici, ormonoterapia e chemioterapia, hanno effetto additivo.
- B. esiste una "dose soglia" al di sotto della quale il trattamento è subottimale, al di sopra della quale non è invece dimostrato alcun vantaggio terapeutico. Anche l'utilizzo degli stessi farmaci per più di 6 mesi non arreca alcun giovamento.
- C. la chemioterapia è efficace indipendentemente dallo stato menopausale ed in tutte le età, ma lo è in misura maggiore prima dei 50 anni.
- D. tra le associazioni che palesano maggiore efficacia, si annoverano quelle che contengono antracicline e taxani; il ruolo di tali farmaci nella terapia adiuvante è, di conseguenza, considerato standard dalla maggior parte degli oncologi.
- E. particolare efficacia ha dimostrato il trattamento mirato su bersagli molecolari: trastuzumab, anticorpo monoclonale diretto contro HER2, è in grado, somministrato in concomitanza o dopo la chemioterapia, di prolungare significativamente l'intervallo libero da malattia. Di conseguenza tale farmaco, di recente introduzione, benchè si associ ad un limitato incremento del rischio di eventi cardiaci, viene ormai considerato convenzionale per le pazienti candidate a terapia medica adiuvante i cui tumori presentino iperespressione od amplificazione di HER2.

Anche alla luce delle informazioni fornite da numerosi studi, si può oramai considerare indiscutibile la validità della chemioterapia quale trattamento adiuvante: in una elevata percentuale di pazienti in partenza candidate all'intervento demolitivo, la chemioterapia primaria consente di evitare la mastectomia a vantaggio dell'intervento conservativo, mentre d'altra parte il rischio di recidiva locale dopo il trattamento medico adiuvante e la chirurgia conservativa è modesto (10-12% dopo un follow-up di 10 anni²).

Ciò che rimane invece oggetto di controversia è quale delle due opzioni terapeutiche sia più vantaggiosa in termini di sopravvivenza libera da malattia e di sopravvivenza globale, se la chemioterapia neoadiuvante o la più convenzionale chemioterapia adiuvante. A questo proposito è lecito affermare che la chemioterapia primaria presenta sicuramente, rispetto alla adiuvante, una maggiore efficacia nella riduzione del rischio di ripresa della malattia perlomeno in una circostanza: qualora

cioè abbia successo nell'ottenere la cosiddetta "remissione patologica completa del tumore primitivo" (RCp), qualora cioè induca la regressione della lesione fino a far sì che, al momento dell'intervento, il carcinoma abbia perso la componente invasiva. Allo scopo di raggiungere tale obiettivo sono indicati trattamenti chemioterapici prolungati (6-8 mesi) e comprensivi di antracicline e/o taxani.

Da sottolineare che, esistendo una correlazione diretta fra lo stato oncologico della mammella e dell'ascella, la regressione del tumore a livello mammario si associa regolarmente alla regressione a livello ascellare; alla luce dell'importanza dello stato dei linfonodi ascellari quale fattore prognostico, si può agevolmente comprendere come un trattamento chemioterapico neoadiuvante che riesca ad ottenere la remissione patologica completa del tumore primitivo non soltanto renda possibile un intervento chirurgico di tipo conservativo, ma abbia soprattutto un vigoroso impatto sulla speranza di vita della paziente, intesa tanto come sopravvivenza libera da malattia, quanto come aspettativa di vita "tout court"². Convenzionalmente candidate alla terapia sistemica primaria sono le pazienti con neoplasie voluminose, ma monofocali e senza l'evidenza mammografica di microcalcificazioni diffuse: essendo rispettati questi requisiti, è possibile proporre la donna per un trattamento medico che, ridimensionando volumetricamente la lesione, spiani la strada ad una chirurgia conservativa adeguata dal punto di vista oncologico ed estetico². Nei carcinomi mammari in stadio IV la chemioterapia non ha più una finalità curativa, bensì palliativa. Analogamente a quanto accade nella fase avanzata di altri tipi di tumore, si ottiene generalmente un discreto regresso della malattia, accompagnato da un buon miglioramento dei sintomi; si tratta però di un progresso soltanto transitorio e l'effettivo prolungamento della sopravvivenza rimane modesto².

Il principale ed il capostipite tra gli anticorpi monoclonali è il trastuzumab, del quale si è già menzionata la potenziale efficacia in un contesto di terapia medica adiuvante. Si tratta di un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore HER2; il legame blocca la trasduzione del segnale proliferativo e dunque la mitosi della cellula neoplastica. L'efficacia del trattamento con trastuzumab è ovviamente circoscritta alle neoplasie caratterizzate da iperespressione del gene codificante per HER2 (25-30% dei casi)²¹.

Il farmaco può essere utilizzato da solo od in associazione a vari chemioterapici, dei quali ne potenzia l'effetto. Altri tipi di anticorpo monoclonale sono oggetto di studio, alcuni dei quali, come il bevacizumab, sono ormai entrati nella pratica clinica².

BIOPSIA DEL LINFONODO SENTINELLA

La chirurgia dell'ascella è stata per più di un secolo una componente imprescindibile (tempo ascellare) dell'intervento di exeresi del carcinoma mammario; la dissezione linfonodale completa (anche detta svuotamento ascellare) ha rappresentato per lungo tempo la metodica standard con il duplice fine di ottenere il controllo locale del tumore e di acquisire tutti i dati utili ai fini della stadiazione e della prognosi³.

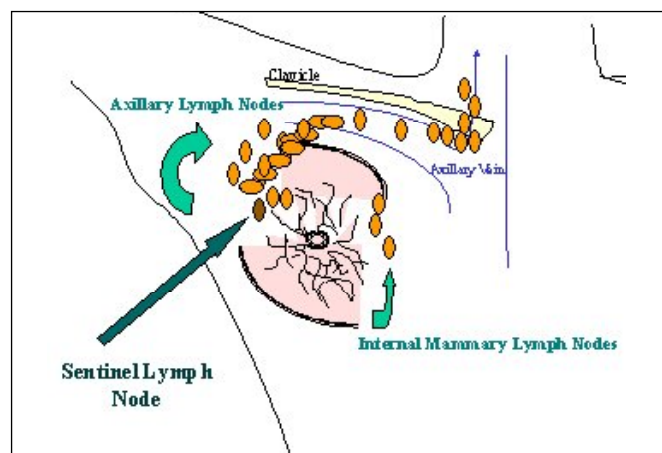
Nell'ultimo decennio questo tipo di approccio ha subito una profonda revisione in senso conservativo, dal momen-

to che la diagnosi precoce del tumore mammario sempre più spesso porta al tavolo operatorio pazienti con lesioni iniziali, di dimensioni modeste, non ancora diffuse ai linfonodi ascellari (la frequenza di positività linfonodale è principalmente correlata alle dimensioni tumorali, con un rischio del 10-20% per tumori di diametro < 2cm). Si calcola infatti che al momento della diagnosi non più del 30% delle pazienti presenti positività dei linfonodi ascellari; ciò significa che in ben 7 pazienti su 10 lo svuotamento ascellare risulta essere del tutto superfluo ai fini dell'ottenimento della radicalità oncologica³.

Non bisogna inoltre dimenticare che la dissezione linfonodale ascellare è un'operazione maggiore e può essere responsabile, in una certa percentuale di pazienti (10-20%) di complicanze spiacevoli, quali dolore, parestesie, impotenza funzionale dell'arto superiore omolaterale (causati dalla lesione di fibre nervose decorrenti a livello ascellare), ma soprattutto linfedema (per maggiori dettagli sulle complicanze della chirurgia mammaria).

Alla luce di queste considerazioni l'orientamento attuale è dunque quello di valutare lo stato dei linfonodi ascellari omolaterali con metodiche meno invasive, così da risparmiare a queste pazienti un intervento che, qualora la paziente fosse, a livello ascellare, negativa, sarebbe non solo inutile, ma anche potenzialmente foriero di rilevanti effetti indesiderati e quindi dannoso: è andata dunque affermandosi la tecnica della biopsia del linfonodo sentinella (BLS)³.

La tecnica del linfonodo sentinella è in grado di riconoscere la presenza di interessamento metastatico anche minimo (micrometastasi) in pazienti con ascella clinicamente negativa ed è considerata adeguata per la stadiazione nel 95% circa delle lesioni di piccolo diametro². Tale tecnica si basa sul concetto di "linfonodo sentinella": con questa denominazione viene



designato il primo linfonodo che riceve linfa direttamente dal tumore, vale a dire il linfonodo al quale, per primo, arrivano le cellule metastatiche eventualmente distaccatesi dal tumore primitivo²².

Strettamente legata al principio appena enunciato è la regola della progressione sequenziale delle cellule malate: nella grande maggioranza dei casi il processo di metastatizzazione linfonodale nel carcinoma mammario avviene in modo ordinato e progressivo, con le cellule metastatiche che giungono al linfonodo più vicino alla sede del tumore (linfonodo sentinella) e da lì si spostano progressivamente ai linfonodi successivi.

Ne consegue (ed è questo il razionale della tecnica) che l'assenza di cellule tumorali nel linfonodo sentinella sostanzialmente esclude che altri linfonodi di quel distretto siano stati coinvolti da metastasi. In altre parole quando il linfonodo sentinella è "pulito", è possibile evitare di asportare tutti gli altri linfonodi ascellari, ciò che sarebbe perlomeno superfluo, se non dannoso²³.

La tecnica del linfonodo sentinella è indicata in presenza di carcinomi mammari infiltranti con diagnosi accertata aventi diametro inferiore ai 3 cm., in assenza di linfadenopatia ascellare macroscopica. La localizzazione del linfonodo sentinella deve essere eseguita in donne con carcinoma mammario infiltrante accertato biotticamente (B5) o mediante esame citoaspirativo positivo (C5) oppure in donne già sottoposte per carcinoma invasivo a tumorectomia, resezione ampia o quadrantectomia²⁴.

Sono controindicazioni assolute alla BLS il carcinoma infiammatorio ed il reperto citoaspirativo fortemente suggestivo di positività ascellare (ascella con agoaspirato C5), mentre, qualora si intenda effettuare un trattamento chemioterapico neoadiuvante (chemioterapia preoperatoria finalizzata a ridurre il diametro tumorale per consentire una chirurgia conservativa), è preferibile fare precedere la biopsia alla chemioterapia, servendosi della prima come valutazione preliminare al trattamento sistemico neoadiuvante (che potrebbe causare la negativizzazione del LS). In caso di carcinoma in situ la BLS è discrezionale; tuttavia essa deve essere senz'altro raccomandata in presenza di un forte sospetto di microinvasione (grading alto, aspetto mammografico suggestivo, estensione superiore a 5 cm.).

L'esecuzione di questa metodica durante la gravidanza e l'allattamento non è controindicata, ma deve essere preceduta da un'attenta valutazione delle condizioni della paziente; non rappresentano oramai più una controindicazione la multicentricità del tumore o l'età avanzata della paziente²⁴.

Infine da qualche tempo anche la dimensione massima di 3 cm. del tumore primitivo non viene più considerata vincolan-

te: secondo le linee guida della American Society of Clinical Oncology la BLS viene ritenuta fattibile anche in presenza di lesioni di diametro superiore (non più solo T1, bensì anche T2, il che significa un diametro massimo di 5 cm.)²⁴.

La tecnica della BLS è relativamente semplice. Alcune ore prima dell'intervento chirurgico la paziente si sottopone ad una linfo-scintigrafia con iniezione intorno alla sede del tumore primitivo di una minima quantità (0,3-0,8 mCi) di tecnezio marcato diluito in circa 1 cc di soluzione fisiologica sterile. L'indagine linfo-scintigrafica consente di rilevare la presenza e la sede del linfonodo/i che per primo/i drenano il tessuto neoplastico. Una volta identificato con la scintigrafia il LS viene localizzato nella sua proiezione cutanea ascellare e segnalato con un marker indelebile sulla cute per indicare al chirurgo la sede corretta per l'incisione. In sala operatoria la procedura viene effettuata in anestesia locale con sedazione endovenosa. Dopo l'exeresi del tumore, 2-3 cc di colorante (blu di Evans) vengono iniettati intorno a quella che era stata la sede del tumore primitivo. Si effettua una piccola incisione trasversale ascellare e si procede quindi alla ricerca del LS; tale ricerca è direzionata dalla sonda rivelatrice di radiazioni gamma provenienti dal tracciante radioattivo nel LS. L'identificazione di un vaso linfatico colorato dal blu di Evans risulta spesso di notevole aiuto per risalire al LS. Il radiofarmaco si accumula quindi nel primo linfonodo di drenaggio, che rappresenta il primo filtro nella diffusione delle cellule tumorali. Il LS, finalmente individuato, viene quindi prelevato ed inviato per l'esame istologico estemporaneo, che a sua volta fornisce al chirurgo l'informazione necessaria per la pianificazione della strategia operatoria sul cavo ascellare²⁵.

Tecnica del mappaggio per l'identificazione del linfonodo sentinella.

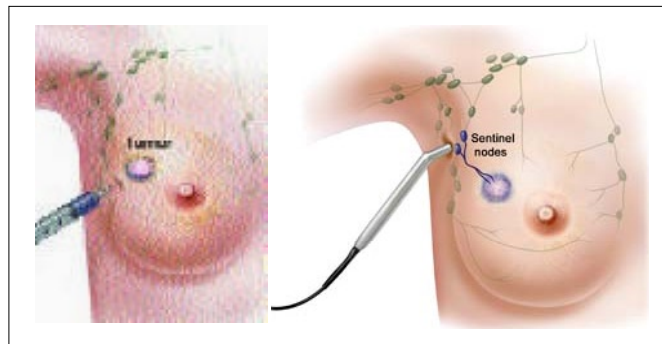
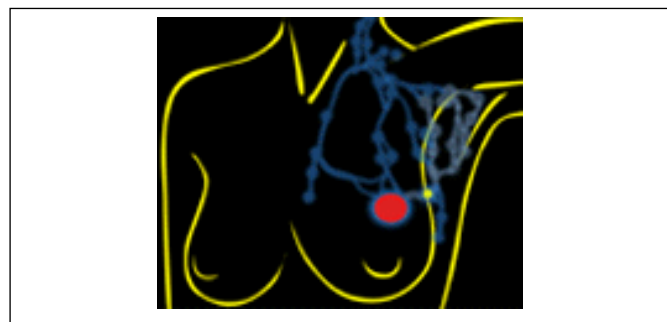


Fig.A: iniezione del tracciante radioattivo nella zona del nodulo.

Fig.B: reperimento di due linfonodi sentinella mediante la sonda (gamma-probe) rivelatrice di radiazioni gamma provenienti dal tracciante radioattivo captato dai linfonodi sentinella.



Tumore mammario primario e linfonodo sentinella in un modello grafico di scintigrafia.

In B, il colore blu del tumore, dei linfonodi sentinella e dei vasi linfatici che connettono l'uno agli altri è dovuta al colorante vitale blu di Evans iniettato in sede peritumorale (o in cavità bioetica, dopo la tumorectomia) per facilitare il rintraccio.

Se il LS risulta negativo non è necessario procedere allo svuotamento del cavo ascellare e la paziente può venire dimessa dopo essere stata trattata chirurgicamente con due piccoli interventi (intervento chirurgico mammario conservativo e biopsia del LS) eventualmente effettuati in anestesia locale e senza deturpazioni fisiche o funzionali².

Se invece il LS risulta positivo la dissezione ascellare completa sarà senz'altro da effettuarsi (intervento classico, con tem-

po mammario e tempo ascellare), per quanto sia appurato che in una elevata percentuale di casi alla positività del LS si associano linfonodi sentinella indenni². Lo svuotamento ascellare è indicato anche qualora il LS sia interessato dalle cosiddette "micrometastasi" (inferiori ai 2 mm.); peraltro il consenso su questo punto non è unanime: sono in corso studi clinici randomizzati volti a chiarire del tutto il significato prognostico delle

micrometastasi al LS²⁶. Assai controversa, infine, è l'opportunità di eseguire la dissezione ascellare in caso di presenza, nel LS, di cellule tumorali isolate.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Marshall, E.: Search for a killer: Focus shifts from fats to hormones. *Science* 259:618, 1993.
2. Bonadonna, G.: Neoplasie della mammella. In: Bonadonna G., Robustelli della Cuna G., Valagussa P. Ed. *Medicina oncologica*. Elsevier Masson, Milano 2007.
3. Dionigi R. *Chirurgia*. Ed Elsevier Masson, 2006.
4. Robbins S. La mammella. In: Cotran R., Kumar V., Robbins S. Ed. *Le basi patologiche delle malattie*. Piccin, Padova 1997.
5. Young B.: Mammella. In: Burkitt H.G., Stevens A., Lowe J.S., Young B. Ed. *Wheater Istopatologia essenziale*. Casa editrice ambrosiana, Milano 2002.
6. Sickles EA, Wolverton DE, Dee KE. Performance parameters for screening and diagnostic mammography: specialist and general radiologists. *Radiology* 2002; 224: 861-869.
7. Morris EA. Breast cancer imaging with MR. *North American Clinical Radiology* 2002; 40: 349-355.
8. Del Maschio A, De Gaspari A, Panizza P. Risonanza magnetica in senologia. *Radiologia medica* 2002; 104: 253-261.
9. Taylor A, Schuster DM, Alazraki N. *Medicina nucleare*. Minerva Medica, Torino 2003.
10. Viehweg P, Heinig A, Amaya B, et al. MR-guided interventional breast procedures considering vacuum biopsy in particular. *European Radiology* 2002; 42: 32-39.
11. Jackman RJ, Burbank F, Parker SH et al. Stereotactic breast biopsy of nonpalpable lesions: determinants of ductal carcinoma in situ underestimation rates. *Radiology* 2001; 218: 497-502.
12. Jatoi I., Hilsenbeck S.G., Glark G.M. et al., Significance of axillary lymph nodes metastases in primary breast cancer. *J.Clin. Oncol.* 17: 2334-2340, 1999.
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Favorable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 355: 1757-1766, 2000.
14. Clarke M., Collins R., Darby S. et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15 years survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*. 366: 2087-2106, 2005.
15. Million Women Study Collaborators., Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362: 419-427. 2005.
16. Osborne CK, Schiff R, Arpino G et al.: Endocrine responsiveness: understanding how progesterone receptors can be used to select endocrine therapy. *Breast* 14: 458-465, 2005.
17. Alba E., Mammella. In: Wierdis T., Mollica G., Montoneri C., et al. Ed. *Ginecologia ed Ostetricia*. Edizioni Minerva Medica, Torino 1999, pag. 106.
18. Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L., et al., Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J.Natl.Cancer Inst.* 97: 1652-1662, 2005.
19. Pritchard K.I., Aromatase inhibitors in adjuvant therapy of breast cancer: before, instead of, or beyond tamoxifen. *J.Clin. Oncol.* 23: 4850-4852, 2005.
20. Bonadonna G., Moliterni A., Zambetti M. et al. 30 years' follow up of randomized studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ* 29 330:217-223, 2005.
21. Romond E.H., Pesze E.A., Bryant J. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2 positive breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 353: 1673-1684, 2005.
22. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study. *N.Engl.J.Med.* 339: 941-946. 1998.
23. Mc Masters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J.Clin.Oncol.* 18: 2560-2566. 2000.
24. Bass SS, Cox CE, Berman C, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J.Am.Coll.Surg.* 189: 183-194. 1999.
25. Linehan DC, Hill AD, Yeh SD, et al. Intra-dermal radiocolloid and intraparenchymal blue dye injection optimize sentinel node identification in breast cancer patients. *Ann.Surg.Oncol.* 6: 450-454. 1999.
26. Mansi JL, Gogas H, Bliss JM, et al. Outcome of primary breast-cancer-patients with micrometastases: a long-term follow-up study. *Lancet*. 354: 197-202. 1999.