



NILDE

Network Inter-Library Document Exchange

Il presente documento viene fornito attraverso il servizio NILDE dalla Biblioteca fornitrice, nel rispetto della vigente normativa sul Diritto d'Autore (Legge n.633 del 22/4/1941 e successive modifiche e integrazioni) e delle clausole contrattuali in essere con il titolare dei diritti di proprietà intellettuale.

La Biblioteca fornitrice garantisce di aver effettuato copia del presente documento assolvendo direttamente ogni e qualsiasi onere correlato alla realizzazione di detta copia.

La Biblioteca richiedente garantisce che il documento richiesto è destinato ad un suo utente, che ne farà uso esclusivamente personale per scopi di studio o di ricerca, ed è tenuta ad informare adeguatamente i propri utenti circa i limiti di utilizzazione dei documenti forniti mediante il servizio NILDE.

La Biblioteca richiedente è tenuta al rispetto della vigente normativa sul Diritto d'Autore e in particolare, ma non solo, a consegnare al richiedente un'unica copia cartacea del presente documento, distruggendo ogni eventuale copia digitale ricevuta.

Biblioteca richiedente: CIMEDOC (Centro Interdip di Servizi per la Metod della Sperimentaz e la Documentazione Biomedica)
Data richiesta: 09/11/2017 11:02:21
Biblioteca fornitrice: Biblioteca del Polo Centrale di Medicina e Chirurgia. - Sezione di Medicina del Lavoro - Università degli Studi di Milano
Data evasione: 10/11/2017 13:48:59

Titolo rivista/libro: European journal of oncology
Titolo articolo/sezione: Locally advanced breast cancer. Indication for mastectomy
Autore/i: Fabiano G.,Pezzolla A., D'Eredità G, et al.
ISSN: 1128-6598
DOI:
Anno: 0
Volume: 9
Fascicolo: 4
Editore:
Pag. iniziale: 245
Pag. finale: 248

Il carcinoma localmente avanzato della mammella. Indicazioni alla mastectomia

Locally advanced breast cancer. Indications for mastectomy

Gennaro Fabiano*, **, Angela Pezzolla*, Giovanni D'Eredità*, ***, Maria Alessandra Filograna*, Sara Tiziana Massa*, Filippo Ferrarese*

* Dipartimento di Scienze Chirurgiche Generali e Specialistiche - Sezione di Chirurgia Generale, U.O. di Chirurgia Generale Univ. "G. Marinaccio", Università degli Studi di Bari, Bari, Italia

** Cattedra di Chirurgia Generale

*** Cattedra di Chirurgia Generale

Riassunto

Nell'ambito del trattamento multimodale del carcinoma mammario localmente avanzato (CMLA) un ruolo fondamentale è ricoperto dal trattamento chirurgico. Anche se la terapia neoadiuvante porta ad una retrostadiazione clinica, non sempre a questa corrisponde una vera retrostadiazione biologica; la considerazione, inoltre, che il CMLA si riscontra spesso in donne in età avanzata, in cui il trattamento radioterapico postoperatorio può non essere agevole, porta a considerare la mastectomia come l'intervento di scelta in queste pazienti. Viene riportata l'esperienza degli ultimi 5 anni: 18 casi di CMLA su 223 pazienti con tumore mammario (8,07%), 8 IIIA, 10 IIIB. In tutti i casi è stata eseguita una mastectomia radicale modificata secondo Madden. Nove pazienti erano state sottoposte a chemioterapia neoadiuvante, in tutti i casi è stata eseguita una chemioterapia postoperatoria, in 5 la radioterapia. Dieci pazienti sono apparentemente libere da malattia, 5 presentano progressione di malattia; si sono verificati 2 decessi non correlati alla neoplasia, 1 decesso per neoplasia. Non sono state osservate recidive locali. Eur. J. Oncol., 9 (4), 245-248, 2004

Parole chiave: carcinoma mammario localmente avanzato, mastectomia

Introduzione

Sotto il termine Carcinoma Mammario Localmente Avanzato (CMLA) si raccolgono casi eterogenei di carcinoma mammario appartenenti agli stadi IIIA e IIIB della classificazione dell'AJCC¹. In quest'ambito si distinguono il CMLA propriamente detto (o non

Received/Pervenuto 16.8.2004 - Accepted/Accettato 10.9.2004
Address/Indirizzo: Prof. Gennaro Fabiano, U.O. Chirurgia Generale Univ. "G. Marinaccio", Policlinico, P.zza G. Cesare, 70124 Bari, Italia
Tel. 0039/080/5592530 - Fax 0039/080/5478887
E-mail: gfabiano@chirges.uniba.it

Summary

Surgical treatment plays an important rôle in the combined approach to locally advanced breast cancer (LABC). Neoadjuvant therapy causes a clinical downstaging, but not always a true biological downstaging. Furthermore LABC is often found in elderly women, for whom postoperative radiotherapy may not be practical. Hence mastectomy must be considered the surgical treatment of choice for these patients. We report our experience in the last five years: 18 LABC in 223 patients with breast cancer (8.07%), 8 IIIA, 10 IIIB. In all patients, we performed a Madden radical mastectomy. Nine of them underwent neoadjuvant chemotherapy, all patients had postoperative chemotherapy, and 5 radiotherapy. Ten patients are apparently disease-free, 5 have progressive disease, 2 died, but not from carcinoma, 1 died of cancer. We have observed no local recurrences. Eur. J. Oncol., 9 (4), 245-248, 2004

Key words: locally advanced breast cancer, mastectomy

infiammatorio) ed il carcinoma infiammatorio della mammella (o mastite carcinomatosa), T4d della classificazione TNM, che non prenderemo in considerazione in questa trattazione.

Definire qual è il ruolo della mastectomia nel trattamento del CMLA può sembrare all'apparenza molto semplice: la mastectomia è l'intervento di scelta. Se vogliamo, però, valutare l'argomento in maniera più approfondita possono essere poste delle obiezioni:

- 1) con il termine "localmente avanzato" indichiamo non solo neoplasie T4 o T3, ma anche neoplasie di dimensioni inferiori, che non hanno una diffusione nell'ambito della mam-

mella tale da dover perseguire una demolizione ampia, ma hanno un importante coinvolgimento linfonodale;

2) il trattamento neoadiuvante può ricondurre neoplasie anche estese nei limiti di una chirurgia conservativa.

L'orientamento attuale, che vuole il trattamento chirurgico inserito in un più ampio approccio multidisciplinare e limitato nelle demolizioni, ci porterebbe a questo punto a dire che anche nelle forme localmente avanzate la mastectomia non dovrebbe avere più significato.

In realtà nelle forme localmente avanzate la mastectomia conserva tutto il suo significato terapeutico² e già la semplice *toilette* chirurgica anche se palliativa può portare evidenti benefici alla paziente³.

Casistica e metodi

Presso la UO "G. Marinaccio" dell'Azienda Universitaria-Ospedaliera "Policlinico" di Bari, nel quinquennio dall'1/1/1999 al 31/12/2003 sono stati osservati 223 pazienti con neoplasia mammaria; di questi 18 (8,07%) presentavano un CMLA.

Di questi, 8 appartenevano allo stadio IIIA (T3 N1: 6, T3 N2: 2) con $6 < T < 8$ cm, età media di 53,7 anni (31-81); 10 (9 femmine, 1 maschio) allo stadio IIIB (T4a: 2, T4b: 8), età media di 67,8 anni (52-87).

La chemioterapia neoadiuvante è stata praticata in 3 pazienti IIIA e 6 pazienti IIIB.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a mastectomia radicale modificata secondo Madden, con asportazione di una porzione di muscolo grande pettorale nei pazienti T4a.

Tutti i pazienti nel postoperatorio sono stati sottoposti a chemioterapia adiuvante, 5 a radioterapia (Tabella 1).

Risultati

Nei 9 pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante si è avuta una risposta clinica parziale con riduzione della massa neoplastica; non è stata osservata nessuna risposta clinica completa.

Il follow-up medio è stato di 24,5 mesi (6-54); non vi sono state perdite al follow-up.

Le 8 pazienti IIIA sono tutte viventi: 5 apparentemente libere da malattia, 2 con malattia metastatica in trattamento, in una è comparso dopo 20 mesi un carcinoma mammario controlaterale metacrono, trattato chirurgicamente.

Dei 10 pazienti IIIB I (maschio) è deceduto dopo 42 mesi per progressione di malattia; 2 pazienti, ultraottantenni, sono decedute per cause non neoplastiche, 5 sono apparentemente libere da malattia, 2 presentano progressione di malattia e sono in trattamento. In nessun caso abbiamo osservato recidive locali (Tabella 2).

Tabella 1 - Casistica

Paziente, sesso	Età	Stadio	Istologia	Stato linfonodale	Terapia neoadiuvante	Intervento	RT postoperatoria
GV, M	71	T4a	Duttale G3	N2	AC 3 cicli	Madden + res. m. pettorale	50 Gy
CM, F	65	T4b	Lobulare G2	N0		Madden	
PT, F	51	T3	Duttale G1	N2	AC 3 cicli	Madden	
QL, F	87	T4b	Duttale G2	N0		Madden	
CA, F	80	T4b	Duttale G2	N2	AC 3 cicli	Madden	
ML, F	44	T3	Duttale G3	N2	AC 4 cicli	Madden	
LC, F	83	T4a	Duttale G3	N2	AC 3 cicli	Madden + res. m. pettorale	45 Gy
SN, F	60	T3	Duttale G3	N1		Madden	
SP, F	50	T3	Lobulare G3	N1		Madden	
PD, F	52	T4b	Duttale G3	N2	AC 3 cicli	Madden	50 Gy
CA, F	53	T4b	Duttale G3	N3	AC 4 cicli	Madden	50 Gy
RS, F	81	T3	Duttale G2	N2		Madden	
DM, F	71	T3	Duttale G2	N2		Madden	
VA, F	42	T3	Duttale G2	N2		Madden	
FP, F	31	T3	Duttale G3	N2	AC 4 cicli	Madden	
CP, F	63	T4b	Duttale G2	N2	AC 3 cicli	Madden	45 Gy
DI, F	69	T4b	Duttale G3	N0		Madden	
DR, F	73	T4b	Lobulare G2	N0		Madden	

Tabella 2 - Risultati

Paziente, sesso	Mesi di follow-up	Risposta alla terapia neoadiuvante	Esito
GV, M	42	Discreta	Progressione malattia, exitus
CM, F	54		Libera da malattia
PT, F	49	Buona	Libera da malattia
QL, F	10		Exitus per causa non neoplastica
CA, F	41	Buona	Libera da malattia
ML, F	39	Discreta	Carcinoma mammario controlaterale
LC, F	13	Discreta	Exitus per causa non neoplastica
SN, F	36		Libera da malattia
SP, F	33		Libera da malattia
PD, F	30	Discreta	Progressione malattia
CA, F	25	Buona	Progressione malattia
RS, F	23		Libera da malattia
DM, F	17		Progressione malattia
VA, F	15		Progressione malattia
FP, F	10	Buona	Libera da malattia
CP, F	8	Discreta	Libera da malattia
DI, F	7		Libera da malattia
DR, F	6		Libera da malattia

Discussione

Diversi fattori intervengono nella scelta dell'intervento chirurgico nell'ambito del trattamento multimodale del CMLA.

Innanzitutto la risposta alla terapia neoadiuvante: Giofrè Florio *et al*⁴ riportano 86 casi di tumore mammario di dimensioni >2,5 cm (non propriamente localmente avanzati), in cui la terapia neoadiuvante ha permesso di limitare la mastectomia a soli 11 casi (12,9%); ma se prendiamo in considerazione i CMLA, i risultati sono meno incoraggianti; Cance *et al*⁵, in uno studio su 62 pazienti con CMLA (includente anche 13 pazienti con carcinoma infiammatorio), riportano una risposta alla terapia neoadiuvante nell'84% dei casi, ma solo in 22 (45%) delle 49 pazienti con CMLA non infiammatorio è stato praticato un trattamento chirurgico conservativo per sufficiente *downstaging*.

Anche l'età gioca un ruolo nella scelta dell'intervento: Marrano e Taffurelli⁶, in una revisione critica di alcuni anni fa, riportavano come nella fascia di età superiore ai 65 anni il più delle volte sia la paziente stessa, che ha spesso superato le problematiche psicologiche legate alla demolizione, a chiedere la mastectomia.

Brancato *et al*⁷ riportano uno studio di 19 pazienti di età superiore a 65 anni con CMLA, tutte sottoposte a mastectomia. Hoff *et al*⁸ riportano uno studio effettuato su 47 pazienti di età superiore a 75 anni con patologia associata, trattate con tamoxifene neoadiuvante: su 29 pazienti sottoposte a chirurgia curativa, solo 5 ebbero un trattamento conservativo.

Per converso anche le pazienti particolarmente giovani possono richiedere un trattamento locale aggressivo: Gaidos *et al*⁹ riportano uno studio effettuato su 101 donne di età inferiore a 36 anni trattate per carcinoma mammario: di queste ben il 60% presentava alla diagnosi una malattia al II o III stadio con dimensione media dei tumori di 2 cm; pur essendo stato trattato il 59% con mastectomia si è avuto, nelle pazienti trattate con tecniche con-

servative, un alto tasso di recidive locali, imputato dagli autori ad un eccessivo ricorso alle metodiche conservative.

Questo porta a domandarsi se la chirurgia conservativa sia opportuna nei CMLA retrostadiati dalla terapia neoadiuvante. Sauven¹⁰ riporta una risposta clinica completa (rcc) alla chemioterapia neoadiuvante in 43 pazienti su 133 (32%); in 19 di queste la biopsia del sito primitivo, effettuata in corso di linfectomia ascellare, non ha mostrato evidenza di neoplasia e le pazienti sono state avviate al solo trattamento radioterapico; su 10 pazienti con rcc sottoposte comunque a mastectomia, in una sola paziente vi era una risposta completa istopatologica, in altre 2 pazienti la biopsia ha portato alla mastectomia ed in 12 alla resezione settoriale portando la risposta completa istopatologica al 18%.

Moneer *et al*¹¹ hanno studiato 41 casi di CMLA sottoposti a chemioterapia neoadiuvante e quindi a mastectomia: lo studio clinico e mammografico ha mostrato una risposta positiva dopo 3 cicli di chemioterapia nel 78% dei casi, con il 25% eligibile per un trattamento chirurgico conservativo; lo studio anatomopatologico delle mammelle asportate ha mostrato, però, un alto tasso di focolai peritumorali di carcinoma *in situ* e di multifocalità, come se la terapia neoadiuvante avesse determinato una sorta di frammentazione del tumore primitivo.

L'assenza di malattia nei margini di resezione negli interventi conservativi è importante al fine di prevenire recidive ed evitare mastectomie di salvataggio^{12,13}, che certamente sono peggio sopportate dalle pazienti rispetto alla mastectomia in prima istanza.

Il trattamento radioterapico postoperatorio si impone negli interventi conservativi; esso è utile, però, anche dopo interventi demolitivi^{14,15} per prevenire le recidive locali, sempre possibili, anche se queste sembrano essere correlate in questi casi più alla positività linfonodale che non alle dimensioni della neoplasia¹⁶, o alla cattiva risposta alla terapia neoadiuvante, con malattia neoplastica residua in sede linfonodale¹⁷.

Il ruolo della radioterapia nel trattamento multimodale del CMLA è enfatizzato da alcuni autori che si domandano se la chirurgia abbia sempre un ruolo preminente in questi casi¹⁸.

Conclusioni

Alla luce dei dati della letteratura e della nostra esperienza la mastectomia radicale, il più delle volte modificata, talvolta quella semplice, eccezionalmente la classica Halsted², costituisce il cardine del trattamento chirurgico inserito in un più ampio trattamento multimodale del CMLA.

Si tratta di solito di pazienti anziane, in cui la chemioterapia neoadiuvante dà spesso risposte brillanti, lasciando comunque un residuo di malattia, o anche di pazienti non in grado di sopportare prolungati trattamenti chemioterapici, o in cui, spesso, anche per motivi logistici, non è agevole accedere ad una radioterapia postoperatoria.

Pur volendo considerare il carcinoma mammario una "malattia sistemica", ciò non di meno un trattamento locoregionale adeguato rimane a nostro avviso il cardine della terapia.

Bibliografia

- Amadori D, Maltoni R, Riva N. Carcinoma della mammella localmente avanzato. In Veronesi U, Luini A, Costa A, *et al* (eds). Manuale di senologia oncologica. Milano: Masson, 1995. 369-85.

2. Nakanishi C, Toi M, Saji S, *et al.* Current indications for mastectomy in patients with breast cancer. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2002; 103: 821-4.
3. Novoa Vargas A. Mastectomia toilet, manejo paliativo en mujeres con cancer de mama avanzado. *Ginecol Obstet Mex* 2002; 70: 392-7.
4. Gioffre Florio MA, Fama F, Giacobbe G, *et al.* La chirurgia del cancro della mammella dopo terapia neoadiuvante. *Chir Ital* 2003; 55: 173-8.
5. Cance WG, Carey LA, Calvo BF, *et al.* Long-term outcome of neoadjuvant therapy for locally advanced breast carcinoma: effective clinical downstaging allows breast preservation and predicts outstanding local control and survival. *Ann Surg* 2002; 236: 295-302.
6. Marrano D, Taffurelli M. Stato dell'arte della chirurgia del carcinoma della mammella. *Eur J Oncol* 1997; 2: 245-9.
7. Brancato G, Gandolfo L, Privitera A, *et al.* Locally advanced breast cancer in the elderly: a major challenge requiring effective and appropriate treatment. *Tumori* 2002; 88: 467-9.
8. Hoff PM, Valero V, Buzdar AU, *et al.* Combined modality treatment of locally advanced breast carcinoma in elderly patients or patients with severe comorbid conditions using tamoxifen as the primary therapy. *Cancer* 2000; 88: 2054-60.
9. Gajdos C, Tartert PI, Bleiweiss JJ, *et al.* Stage 0 to stage III breast cancer in young women. *J Am Coll Surg* 2000; 190: 523-9.
10. Sauven P. The surgical management of patients following neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38: 2371-4.
11. Moneer M, El-Didi M, Khaled H. Breast conservative surgery: is it appropriate for locally advanced breast cancer following downstaging by neoadjuvant chemotherapy. A pathological assessment. *Breast* 1999; 8: 315-9.
12. Luu HH, Otis CN, Reed WP, *et al.* The unsatisfactory margin in breast cancer surgery. *Am J Surg* 1999; 178: 362-6.
13. Margolese RG. Surgical considerations for invasive breast cancer. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 1031-46.
14. Struikmans H, van Tienhoven G, Jobsen JJ, *et al.* Locoregionale radiotherapie na mastectomie en chemotherapie wegens mammacarcinoom: verlengde overleving en betere lokale tumorcontrole. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 71-3.
15. Recht A. Locally advanced breast cancer and postmastectomy radiotherapy. *Surg Oncol Clin North Am* 2000; 9: 603-20.
16. Beenken SW, Urist MM, Zhang Y, *et al.* Axillary lymph node status, but not tumor size, predicts locoregional recurrence and overall survival after mastectomy for breast cancer. *Ann Surg* 2003; 237: 732-8.
17. McIntosh SA, Ogston KN, Payne S, *et al.* Local recurrence in patients with large and locally advanced breast cancer treated with primary chemotherapy. *Am J Surg* 2003; 185: 525-31.
18. Favret AM, Carlson RW, Goffinet DR, *et al.* Locally advanced breast cancer: is surgery necessary? *Breast J* 2001; 7: 131-7.