

## La chirurgia conservativa nel cancro della mammella

R. RUGGIERO, E. PROCACCINI, F. FREDA, F. IOVINO, E. IRLANDESE,  
S. GILI, F. LO SCHIAVO

RIASSUNTO: **La chirurgia conservativa nel cancro della mammella.**

R. RUGGIERO, E. PROCACCINI, F. FREDA, F. IOVINO,  
E. IRLANDESE, S. GILI, F. LO SCHIAVO

*La chirurgia conservativa fa ormai parte dei protocolli utilizzati nel trattamento del carcinoma della mammella con T fino a 3 cm. La recidiva locale rappresenta la maggiore problematica sia per la individuazione clinica sia per il trattamento consequenziale, non sempre ben differenziabile da una seconda neoplasia.*

*L'esperienza diretta del nostro gruppo dal 1987 al 2004, su un totale di 1504 tumori della mammella trattati, riguarda 803 (53,4%) tumori con T inferiore a 3 cm arruolati per un trattamento chirurgico conservativo. L'introduzione della tecnica del linfonodo sentinella ha modificato l'entità della dissezione ascellare, che prevede nelle pazienti T1a-b la sola asportazione del linfonodo sentinella se non metastatico all'esame estemporaneo o definitivo e localizzato al I livello, la dissezione linfonodale del solo I livello nelle pazienti con T1c-T2 inferiore a 3 cm e linfonodo sentinella negativo e la dissezione completa dell'ascella nelle pazienti con linfonodo sentinella metastatico all'esame estemporaneo o definitivo o localizzato al II-III livello.*

*La percentuale di recidiva locale è stata del 3,5% a distanza di 5 anni e del 6% a 10 anni.*

SUMMARY: **Breast-conserving surgery in breast cancer.**

R. RUGGIERO, E. PROCACCINI, F. FREDA, F. IOVINO,  
E. IRLANDESE, S. GILI, F. LO SCHIAVO

*Breast-conserving surgery is the treatment of choice for the breast cancer T < 3 cm. The local recurrence is a problem of diagnosis and consequent treatment.*

*We enrolled, from 1987 to 2004, 1504 breast cancer. In 803 (53,4%) tumor with T < 3 cm we performed conserving surgery. The sentinel lymph node (SN) technique induce to limit the axillary dissection in patients T1a-b to the SN only if non metastatic and located to the first level, the dissection of the 1<sup>st</sup> level of the axilla in patients T1c-T2 < 3 cm and SN negative, complete axillary dissection in patients with metastatic SN or located to the 2<sup>nd</sup> level.*

*Our percentage of local recurrence in the follow-up was 3,5% at 5 years and 6% at 10 years.*

KEY WORDS: Cancro della mammella - Recidiva locale - Linfonodo sentinella  
Breast cancer - Local recurrence - Sentinel node.

### Premessa

Già negli anni Trenta si è iniziato a discutere sulla possibilità di interventi chirurgici meno demolitivi nel trattamento del cancro della mammella, ma solo alla fine degli anni Settanta (1-2) ed all'inizio degli anni Ottanta (3) sono iniziati dei trials clinici per valutare le possibili applicazioni di trattamenti conservativi nel cancro della mammella. Le problematiche di tecniche chirurgiche meno aggressive riguardavano la possibile multicentricità delle neoplasie mammarie (anche bilaterali), i carcinomi in situ, l'eventuale effet-

to cancerogeno della integrazione radioterapica. Ulteriori quesiti sulla chirurgia conservativa erano legati ad applicazioni di tecniche non sempre più semplici della chirurgia ablativa tradizionale, non completamente standardizzate e legate alla esperienza del chirurgo per quanto riguardava estensione della resezione e tipo di ricostruzione, con dissezione ascellare in spazi più limitati ( per i tumori non localizzati al quadrante supero esterno). Inoltre, la chirurgia conservativa necessariamente doveva far parte di un programma chirurgico e radioterapico specifico che negli ultimi anni, con l'applicazione dello studio del linfonodo sentinella, si è ulteriormente modificato.

Il notevole sviluppo della chirurgia conservativa nel cancro della mammella è stato giustificato dal fallimento di terapie chirurgiche aggressive (mastectomia secondo Halsted, dissezione dei linfonodi della

catena mammaria interna, radioterapia radicale sui linfonodi regionali) (4) e dalle campagne di prevenzione senologica che hanno permesso di individuare tumori in fase iniziale o preclinica. Anche le nuove acquisizioni sulla storia biologica del cancro della mammella hanno portato ad iniziare negli anni Settanta applicazioni cliniche in tumori allo stadio I (T1) per valutare entità delle recidive locali e mortalità.

Presso l'Istituto dei Tumori di Milano, tra il 1973 ed il 1980 lo studio Milano I arruolò 701 pazienti con T inferiore a 2,5 cm per valutare tra mastectomia radicale secondo Halsted e quadrantectomia con radioterapia (QuART) la percentuale di recidive locali e di mortalità (5); in un articolo sul NEJM del 2002 (6) si è rilevato, a distanza di quasi 30 anni, come la percentuale di recidive locali dopo QuART (3,2%) fosse addirittura inferiore a quella dopo Halsted (8,8%) con una mortalità sovrapponibile (41,2% - 41,7%) e con una bassa incidenza di secondo tumore omolaterale dopo radioterapia, che non confermava quindi la possibile oncogenicità del trattamento adiuvante radioterapico post-operatorio.

Lo studio Milano II (1985-1987) arruolò 705 pazienti per valutare QuART e TART (tumorectomia con dissezione ascellare e radioterapia) evidenziando una maggiore percentuale di recidive locali nella TART (15,9%) rispetto alla QuART (6,9%); in tale studio si rilevò la importanza della EIC (estesa componente intraduttale) e dei margini di resezione nell'aumento della percentuale di ripresa locale.

Lo studio Milano III (1988-1989) arruolò 567 pazienti per valutare QuART e QuAD (quadrantectomia e dissezione ascellare senza radioterapia). Nelle pazienti sottoposte a QuAD le percentuali di recidive locali (15,7%) e di seconda neoplasia omolaterale (3,2%) erano superiori rispetto al gruppo di pazienti sottoposte a QuART (4,0% di recidive locali e 0,6% di seconda neoplasia omolaterale). Le differenze erano statisticamente meno significative nelle pazienti con età superiore ai 55 anni o con EIC.

Diversi altri studi sono stati portati avanti da altri gruppi (NSABP 1976-1982, EORTC 1980-1985, Hadley 2003, Scottish Trial, Manchester Trial, West Ireland Trial, Uppsala Orebro) che hanno evidenziato come la radioterapia riduca la percentuale di recidive locali ma non modifichi la sopravvivenza a distanza (7).

Per quanto riguarda la recidiva locale, le percentuali di comparsa variano dal 6% (Halsted, 1894)(4) al 10% (Almaric, Harris, Kubli, Pierquin, Forquet 1983-1989)(8) fino al 11% (Barros, 2003)(9); può essere legata ad una resistenza del tessuto tumorale alla radioterapia, a metastasi locale intravascolare, ad un nuovo carcinoma. Generalmente la recidiva locale ha un diametro di 1 cm (47%), è dello stesso istotipo del tumore primario (82%), con una diagnosi differenziale non sempre agevole (granulomi da corpo

estraneo, edema ed ispessimento cutaneo post-radioterapia da stasi dei vasi linfatici intramammari). È rara nel primo anno, più frequente dal secondo anno al quinto anno ed è entro 1 cm dal margine cicatriziale nel 59% dei casi, oltre i 4 cm solo nel 10% dei casi. I criteri discriminanti per un secondo tumore omolaterale sono di ordine topografico, istologico e di tempo di comparsa (più tardivo). L'orientamento chirurgico (ulteriore quadrantectomia 31% o mastectomia di salvataggio) è in rapporto alla sede della recidiva, alle sue dimensioni, al volume della mammella residua.

Fattori predittivi di comparsa di recidiva locale sono in rapporto alla EIC (componente intraduttale superiore al 75%) per una maggiore estensione della malattia nella mammella residua, con minore sensibilità alla radioterapia, e per focolai residui di carcinoma intraduttale (44% ad 1 cm dal margine di resezione) con una percentuale di recidiva a 5 anni del 24% ed a 10 anni del 32%. Secondo alcuni autori i margini di resezione positivi da soli, non sempre sono predittivi di recidiva locale, mentre secondo altri (10) sono chiamati in causa soprattutto nei DCIS comedo specie se al di sotto del centimetro (11). L'età è in relazione alla comparsa di recidive locali: nello studio Milano 3 la percentuale varia dal 38% in pazienti al di sotto dei 45 anni al 16,3% tra 46 e 55 anni, al 10,4% nelle pazienti al di sopra dei 56 anni. Lo stato linfonodale, secondo alcuni autori (12, 13), evidenzia come in pazienti N+ si osservino meno recidive locali presumibilmente per un effetto protettivo della associazione di radio- e chemioterapia, con maggiore incidenza però di metastasi a distanza.

## Pazienti e metodi

L'esperienza diretta del nostro gruppo dal 1987 al 2004 riguarda, su un totale di 1504 tumori della mammella trattati, 803 tumori (53,4%) con T inferiore a 3 cm N0-1a arruolati per un trattamento chirurgico conservativo. Le indicazioni prevedevano una valutazione preoperatoria accurata per escludere plurifocalità, identificando la reale estensione neoplastica e le dimensioni della mammella per un risultato estetico accettabile, la valutazione istologica della componente intraduttale e dei margini di sezione. Le pazienti, inoltre, dovevano poter facilmente accedere a centri di radioterapia. Il trattamento chirurgico prevedeva TART o QuART nelle pazienti con T1a-b ed una QuART nelle pazienti T1c o T2 inferiore a 3 cm. Le indicazioni riguardavano neoplasie lobulari in situ, carcinomi duttali in situ (escludendo pazienti con estensioni oltre i 3 cm dei focolai di microcalcificazioni con varianti comedo G3), carcinomi infiltranti, valutando lo stadio della malattia. La tecnica chirurgica prevedeva una ampia tumorectomia o una quadrantectomia, lasciando almeno 2 cm di margine libero dalla neoplasia ed asportando la fascia del muscolo grande pettorale.

L'identificazione intraoperatoria del tumore asportato confermava macroscopicamente i margini di sezione indenni e la marcatura con clip o filo di sutura permetteva di orientare il pezzo durante l'esame istologico.

La ricostruzione del parenchima ghiandolare residuo con sutura riassorbibile, previo posizionamento di drenaggio tubulare,

completava la procedura nei tumori localizzati non al QSE, per continuare con la linfectomia ascellare, che per i tumori del QSE non richiedeva un'altra incisione.

L'introduzione dello studio del linfonodo sentinella ha modificato in parte la nostra tecnica. La mappatura preoperatoria con linfoscintigrafia permette infatti la identificazione intraoperatoria del linfonodo sentinella con chirurgia radioguidata; l'esperienza maturata in uno studio di 256 pazienti, sottoposte dal 1998 al 2001 ad intervento chirurgico con identificazione del linfonodo sentinella, ci ha convinto ad utilizzare un protocollo che prevede: a) nelle pazienti con T1a-b la sola asportazione del linfonodo sentinella se non metastatico all'esame estemporaneo o definitivo e localizzato al I livello; b) una dissezione linfonodale del solo I livello (FLND) nelle pazienti con T1c-T2 inferiore a 3 cm e linfonodo sentinella negativo; c) una dissezione completa dell'ascella (ALND) nelle pazienti con linfonodo sentinella metastatico all'esame estemporaneo o definitivo o localizzato al II-III livello. Al termine della linfectomia si posiziona in genere un drenaggio aspirativo che verrà rimosso tra la 2<sup>a</sup> e la 5<sup>a</sup> giornata postoperatoria.

## **Risultati**

Nella nostra esperienza la percentuale di recidiva locale è stata del 3,5% a distanza di 5 anni e del 6% a 10 anni. La variabilità dei dati percentuali rispecchia un tempo relativamente lungo di raccolta della casistica, con un aumento nel corso degli anni della identificazione di tumori T1 che nel periodo 1987-1991 rappresentavano il 15,4% del numero globale di neoplasie trattate, il 19,1% nel periodo 1992-1996 ed il 22,3% nel periodo 1997-2002. Anche la diagnostica ha permesso una più agevole e precoce identificazione con l'impiego oltre che della mammografia e della ecografia, anche di scintimammografia, RNM ed agobiopsia Mammotome eco- o mammoguidata. Il trattamento chirurgico ha previsto una mastectomia di salvataggio con ricostruzione immediata o differita oppure una nuova chirurgia conservativa in rapporto a sede, stadio, caratteristiche cliniche e biologiche e risultati estetici conseguibili.

## **Discussione e conclusioni**

La chirurgia conservativa fa ormai parte dei protocolli utilizzati nel trattamento del carcinoma della mammella con T fino a 3 cm. La recidiva locale non sempre ben differenziabile da una seconda neoplasia, rappresenta la maggiore problematica sia per la individuazione clinica sia per il trattamento consequenziale. L'analisi della letteratura fornisce dati abbastanza variabili in merito all'incidenza, tenendo conto che le tecniche chirurgiche non sono sempre confrontabili (nodulectomia, tumorectomia, resezione mammaria limitata, mastectomia segmentaria o lumpectomy, resezione mammaria estesa o wide excision) ed anche il follow-up è differente in relazione agli anni di osservazione. Barros (2003), in una analisi di 149 pazienti

trattati con QuART che presentavano una recidiva locale, evidenziava una presenza di metastasi a distanza nel 51,8% con una mortalità del 52,9% (9). Vicini (2003), su 1169 pazienti osservate durante un follow-up di 7,7 anni, evidenziava una percentuale di recidiva locale intorno all'11% (14). Komoike (2003), su 41 pazienti con recidiva locale trattati con ritumorectomia (30) e mastectomia (11), rilevava una sopravvivenza a distanza di 5 anni del 90% in entrambi i gruppi; i fattori prognostici per la comparsa di recidiva locale erano rappresentati dall'età inferiore ai 35 anni, non associazione di radioterapia adiuvante, anamnesi familiare positiva (15). Harris (2003), su di una casistica di 143 pazienti con recidiva locale, preferiva un nuovo trattamento conservativo nel 63% dei casi, indicando come fattori prognostici di ripresa locale di malattia l'età inferiore a 40 anni, il grading elevato, le forme comedo (8). Meric (2003), in uno studio su 1043 pazienti in stadio I-II, durante un follow-up di 8,4 anni, evidenziava una percentuale di recidive locali nel 12% dei pazienti, con metastasi a distanza nel 18%; come fattori prognostici di recidiva locale indicava i margini di sezione positivi (16). Schwegler (2003) in una casistica di 1007 pazienti (70,7% T1) trattate con chirurgia conservativa e radioterapia, ad un follow up di 12-264 mesi rilevava una percentuale di recidive locali del 5,9%, con il 12,5% di metastasi a distanza ed una mortalità del 8,8%. Come fattori prognostici per la comparsa di recidiva locale venivano chiamati in causa l'età inferiore ai 40 anni, la metastatizzazione a più di 4 linfonodi ascellari, l'invasione vascolare (17). Oshumi (2003) in una casistica di 1561 pazienti trattate con tumorectomia, dissezione ascellare e radioterapia, in un follow-up di 77 mesi, rilevava una incidenza di recidive locali del 3,7%, con una sopravvivenza a 5 anni del 95,9%, con fattori prognostici per recidiva locale legati alla positività dei margini di sezione, stato recettoriale, chemioterapia adiuvante (18).

L'esperienza del nostro gruppo in un follow up di 1-17 anni ha evidenziato una percentuale di recidive locali intorno al 3,5 % a 5 anni e del 6% a 10 anni, trattate nel 64% con una nuova chirurgia conservativa. Da rilevare come nel corso del tempo la percentuale di pazienti sottoposte ad un trattamento conservativo sia aumentata; infatti, analizzando il periodo dal gennaio 1997 al dicembre 2004, la percentuale di interventi chirurgici di tipo conservativo è stata del 65,1%. L'introduzione dello studio del linfonodo sentinella ha modificato in parte l'orientamento sulla linfectomia ascellare, anche se non esistono a tutt'oggi delle linee guida sulla applicazione della tecnica del linfonodo sentinella. Alcuni autori (Giuliano) ritengono valida nei T1 l'astensione dalla linfectomia ascellare in caso di negatività per metastasi del linfonodo sentinella (19); esistono d'altra parte alcuni que-

siti circa il ruolo delle micrometastasi che con le tecniche immunoistochimiche sono sempre piu' frequentemente individuate. Altri autori ritengono senza significato oncologico le micrometastasi inferiori ad 1 mm (20), altri ancora che in caso di linfonodo sentinella con metastasi inferiore al millimetro la possibile incidenza di linfonodi metastatizzati è inferiore al 22% (21).

Wong ritiene invece che in caso di linfonodo sentinella positivo la possibilità di altre metastasi linfonodali

ascellari è proporzionale al T (22).

Sulla scorta della relativa bassa incidenza di metastasi ascellari nei T1a-b (16,3%), riteniamo che possa essere valida l'astensione dalla linfettomia ascellare nelle pazienti con linfonodo sentinella negativo all'estemporaneo o con micrometastasi inferiore al millimetro all'esame istologico definitivo. Nei T1a-b con linfonodo positivo all'esame istologico definitivo e nei T1 c T 2 inferiori a 3 cm riteniamo ancora valida almeno una linfettomia ascellare del I e II livello.

## Bibliografia

1. Peters F.: Multicentre study of gestrinone in cyclical breast pain. *Lancet* 1992; 339:205-208.
2. Atkins H., Hayward JL, Klugman DJ. Treatment of early breast cancer: a report after ten years of a clinical trial. *Brit. Med J* 1972; 2: 423-430.
3. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N. Engl J Med* 1981; 305: 6-11.
4. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Ann Surg* 1894; 20: 447-455.
5. Veronesi U, Bonadonna G, Zurrida S. Conservation surgery after primari chemotherapy in large carcinomas of the breast. *Ann Surg* 1995, 222, 609-611.
6. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Ma Rubini F. Twenty -year follow-up of a randomized study comparino breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N. Engl. J Med* 2002; 17: 1227-1232.
7. Hadley J, Polsky D, Mandelblatt JS, Mitchell JM, Weeks JC, Wang Q, Hwang YT. An exploratory instrumental variable analysis of the outcomes of localized breast cancer treatments in a medicare population. *Health Econ* 2003; 12: 171-186.
8. Harris EE, Schultz DJ, Jones HA, Solin IJ. Factors associated with residual disease on re-excision in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer J*, 2003; 9: 42-48.
9. Barros A, Pinotti M, Ricci MD, Nitida AC, Pinotti JA. Immediate effects of intraoperative evaluation of surgical margins over the treatment of early infiltrating breast carcinoma. *Tumori*, 2003; 89: 42-45.
10. Zellars R, Wolff AC. Local failure and prognostic factors in ductal carcinoma in situ: concentration on recent publications. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 9-12.
11. Darvishian F, Hajdu SI, DeRisi DC. Significance of linear extent of breast carcinoma at surgical margin. *Ann. Surg. Oncol* 2003; 10: 48-51.
12. Fisher B, Anderson S, Fisher ER. Significance of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy. *Lancet* 1991; 338: 327-331.
13. Fowble B. Ipsilateral breast tumor recurrence following breast conserving surgery for early stage invasive breast cancer. *Acta Oncol* 1999; 13: 9-17.
14. Vicini FA, Kestin L, Huang R, Martinez A. Does local recurrence affect the rate of distant metastases and survival in patients with early-stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy?. *Cancer*, 2003; 15: 910-919.
15. Komoike Y, Motomura K, Inaji T, Koyama H. Repeat lumpectomy for patients with ipsilateral breast tumor recurrence after breast conserving surgery. Preliminary results. *Oncology*, 2003; 64: 1-6.
16. Meric F, Mirza NQ, Vlastos G., Buchholz TA, Kuerer HM, Babiera GV, Singletary SE, Ross MI, Ames FC, Fetg BW, Krishnamurthy S, Perkins GH, McNeese MD, Strom Ea, Valero V, Hunt KK. Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease specific survival after breast conservino therapy. *Cancer* 2003; 15: 926-933.
17. Schwegler N, Puric E. Correlation of risk factors with the efficacy of applied therapies by breast conserving procedure in breast cancer. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2003; 2: 639-648.
18. Oshumi S, Sakamoto G, Takashima S, Koyama H, Shin E. Long term results of breast conserving treatment for early stage breast cancer in Japanese women from multicenter investigation. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 61-67.
19. Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in primary breast carcinoma: an alternative to routine axillary dissection. *J Surg Oncol* 1996; 62: 75-77.
20. Kamath VJ, Giuliano R, Dauway EL, Cantor A, Barman C, Ku NN, Cox CE, Reintgen DS. Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict furter involvment of higher echelon nodes in the axilla: a study to evaluate the need for complete axillary lymph node dissection. *Arch.Surg.* 2001; 136: 688-692.
21. Rahussen FD, Torrenga H, Van Diest PJ, Pijpers R. Predictive factors for metastatic involvment of nonsentinel nodes in patients with breast cancer. *Arch Surg* 2001; 136: 1059-1063.
22. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM. Predicting the status of nonsentinel axillary nodes: a multicenter study. *Arch Surg* 2001; 136: 563-568.