

La diagnosi in senologia

1 AUTOESAME

Ancora oggi, purtroppo oltre il 60% delle donne scopre di avere un carcinoma mammario con le proprie mani, quindi, in attesa di una effettiva ed estesa copertura della popolazione con programmi di screening, la donna deve essere attenta al proprio seno e controllarlo con regolarità. È anche dimostrato che lo stadio medio di malattia alla diagnosi è più favorevole nelle donne che praticano regolarmente l'autoesame rispetto a quelle che non lo praticano e che l'autoesame può fornire informazioni utili al clinico (tempo di comparsa della lesione, sua evoluzione volumetrica nel tempo, ecc.).

L'esecuzione periodica dell'autoesame deve essere quindi raccomandata, senza peraltro colpevolizzare le donne che non desiderano eseguirlo, tenuto conto anche del fatto che può essere causa di falsi allarmi, di falsa rassicurazione mentre l'evidenza disponibile non ne dimostra un impatto in termini di riduzione di mortalità. I medici di medicina generale e i medici specialisti devono sentirsi impegnati a informare le donne sulle modalità di esecuzione e sugli obiettivi dell'autoesame.

2 ESAME CLINICO

È l'esame di base in senologia clinica e deve essere l'occasione per affrontare con la donna il problema del tumore della mammella. Fa parte integrante degli accertamenti diagnostici, fornendo guida alla esecuzione e aiuto alla interpretazione.

2.1 Semeiotica e refertazione

I segni clinici di neoplasia non sono molto specifici se non per le forme avanzate. Segni più tipici di tumore maligno sono la presenza di una tumefazione dura a margini irregolari ed indistinti, il coinvolgimento cutaneo (retrazione, edema, infiltrazione e ulcerazione), la fissità al muscolo pettorale o alla parete toracica, la secrezione ematica, l'adenopatia ascellare (peraltro aspecifica se si escludono i casi N2), l'adenopatia sopraclavare e l'eventuale aspetto eczematoso del capezzolo nel Paget.

La refertazione descrittiva dei segni rilevati è utile: delle lesioni nodulari vanno sempre indicate le dimensioni in cm, misurate con calibro, e la sede, riferendosi ai quattro quadranti e alla regione areolare. Deve sempre essere indicato, con precisione, il giudizio diagnostico conclusivo (negatività, benignità, sospetto).

La diagnosi clinica di mastopatia fibroso-cistica (e sinonimi) è da evitare essendo propria di un reperto istologico; nei casi di aumento di consistenza asimmetrico ci si deve limitare alla descrizione del reperto senza fornire interpretazioni di natura che spettano solamente al patologo. In caso di sospetto è necessario fornire i dati per la stadiazione o direttamente le categorie TNM.

2.2 Risultati

La sensibilità è relativamente bassa per le forme TI (circa il 70%, ma nettamente inferiore per lesioni al di sotto di 1 cm); anche la specificità non è molto elevata per cui vi sarebbe un elevato costo biotico ove ci si dovesse basare solo sull'esame clinico. Per tutte queste considerazioni è evidente che l'esame clinico da solo non è test sufficiente a escludere la presenza di tumore e che in presenza di un qualsiasi reperto anche minimamente dubbio esso deve essere integrato da altri test complementari. Il forte sospetto clinico di neoplasia costituisce peraltro motivo sufficiente alla biopsia salvo i casi in cui la mammografia o altre tecniche diagnostiche permettano una diagnosi certa di benignità (lipoma, fibroadenoma calcifico, ecc.).

3. MAMMOGRAFIA

La mammografia è la tecnica morfologica che permette l'esplorazione della mammella in tutta la sua completezza e che offre la maggiore sensibilità, anche per i tumori in fase iniziale soprattutto nelle donne con adiposità mammaria prevalente.

In presenza di reperto obiettivo all'esame clinico, eseguire la mammografia è sempre opportuno, nelle donne di età superiore ai 35 anni, in quanto consente di migliorare la sensibilità della clinica (specie per neoplasie di limitate dimensioni) e la specificità, evitando l'indicazione alla biopsia in alcuni casi inequivocabilmente benigni alla mammografia (lipoma, fibroadenoma calcifico, ecc.). La mammografia inoltre consente di meglio definire l'estensione e la mono o multifocalità di eventuali lesioni sospette.

La mammografia deve essere eseguita con apparecchi dedicati, in grado di produrre ottime immagini con dosi contenute. Ulteriori vantaggi in termini dosimetrici sono consentiti, nelle mammelle dense e voluminose, dall'impiego di mammografi con doppia pista anodica. E' comunque indispensabile un sistema dedicato, dove mammografo e dispositivo di rilevazione d'immagine siano integrati in un contesto di regolari controlli di qualità.

In molti centri diagnostici è ormai entrata nell'uso corrente la tecnologia digitale. L'immagine è visualizzata in tempo reale su monitor ad alta risoluzione e, successivamente, archiviata su dischi ottici, su pellicola o inviata direttamente ad un PACS (sistema per l'archiviazione elettronica delle immagini).

Indipendentemente dai metodi utilizzati i vantaggi della radiografia digitale rispetto a quella analogica sono sintetizzabili nei seguenti punti:

- maggiore sensibilità del sistema che consente una ulteriore riduzione della dose di esposizione, già bassa con una adeguata tecnica analogica
- maggiore latitudine di esposizione e quindi possibilità di evidenziare sulla stessa immagine strutture di densità e spessori molto diversi;
- migliore risoluzione di contrasto e quindi possibilità di riconoscere meglio strutture con contrasto intrinseco basso e poco differente;
- capacità di compensare errori di esposizione e quindi buona qualità di tutte le immagini e riduzione del numero di radiogrammi da ripetere;

- refertazione diretta su monitor e quindi risparmio di pellicole;
- archiviazione su sistemi informatici delle immagini e recupero delle stesse in tempo reale;
- trasmissione a distanza delle immagini e quindi teleconsulti;
- possibilità di applicare direttamente sistemi di identificazione di probabile lesione assistita dal computer (CAD).

A fronte dei tanti vantaggi offerti, i sistemi digitali hanno naturalmente anche aspetti negativi; tra questi sono da ricordare soprattutto il costo, al momento molto elevato, la minore risoluzione spaziale. Il punto di forza della mammografia digitale va cercato nella capacità di compensare gli errori di esposizione e nell'ampio range dinamico che consentono sia di ottenere tutte le mammografie con qualità standard medio-elevata sia di poter percepire con maggiore facilità le alterazioni presenti. Quest'ultima caratteristica è ulteriormente potenziata dalla riduzione del "rumore" consentita dalla tecnologia digitale cosicché la capacità di vedere le microcalcificazioni risulta più elevata nonostante la minore risoluzione spaziale.

3.1 *Semeiotica e refertazione*

I più comuni segni di neoplasia sono rappresentati da opacità a contorni sfumati o spiculati, microcalcificazioni, distorsione della struttura. Le opacità a contorni netti, specie se su tutta la circonferenza, e demarcate da stria ipertrasparente, depongono per patologia benigna. Le microcalcificazioni sono presenti in circa il 20% di tutti i carcinomi e nel 40-50% dei carcinomi scoperti in fase preclinica. Quelle di diametro variabile tra 0.1 e 1 mm e con andamento irregolarmente ramificato depongono per neoplasia maligna; quelle rotondeggianti o granulari possono essere associate sia a patologia benigna che maligna. Alcune calcificazioni (in genere di diametro >1 mm) sono tipiche di alcune lesioni benigne (pregresse galatoforiti, cisti, fibroadenomi). La distorsione della normale struttura parenchimale può essere l'unico segno radiologico di tumore maligno. Alcune lesioni benigne (radial scar = epitelioidi infiltrante) appaiono come opacità stellari con lunghe propaggini e nucleo centrale radiotrasparente: la diagnosi differenziale in questi casi è difficile e la biopsia è prudentiale. Altri segni indiretti di neoplasia, quali l'ispessimento e la retrazione cutanea, la retrazione del capezzolo o l'aumentata vascolarizzazione, hanno poca importanza diagnostica in quanto spesso associate a neoplasie voluminose e clinicamente evidenti.

Nella refertazione della mammografia è opportuno seguire criteri semplici:

1. evitare di descrivere i reperti meno significativi (calcificazioni di tipo benigno, microcisti, linfonodi intramammari, ecc.) perché sono spesso causa di ansia; può essere conveniente invece indicare la presenza di seno radiologicamente denso in rapporto al rischio di errore conseguente alla stessa;
2. segnalare con chiarezza i reperti meritevoli di attenzione, indicando con esattezza la sede della lesione, le dimensioni, l'eventuale presenza di più lesioni e le loro sedi. Nessun segno indelebile deve essere apposto sui radiogrammi originali; in presenza di rilievo clinico occorre specificare se in corrispondenza c'è patologia o meno;
3. indicare con chiarezza se il reperto merita ulteriori accertamenti o una biopsia; ciò soprattutto nel caso di piccole lesioni subcliniche poiché la responsabilità diagnostica spetta, in questi casi, al radiologo. In tali

situazioni specificare sempre che tipo di guida (ecografica o stereotassica) sia necessaria qualora si dovesse ritenere utile un prelievo cito-istologico su lesioni non palpabili.

Ai fini della corretta classificazione e valutazione dei risultati, sarebbe auspicabile che le conclusioni diagnostiche della mammografia fossero classificate in 5 classi, in conformità a quanto raccomandato sia in ambito europeo che negli Stati Uniti:

R1: negativo o quadro normale (nessun provvedimento);

R2: benigno (nessun provvedimento)

R3: probabilmente benigno (VPP < 2%) (approfondimento o controllo ravvicinato);

R4: sospetto (VPP 2 - 70%);(riscontro istologico)

R5: positivo (VPP > 70%).(riscontro istologico)

Tale classificazione risente tuttavia di una scarsa riproducibilità sia tra centri differenti sia, nell'ambito dello stesso centro, in rapporto a operatori diversi, in particolare nella categoria R3.

3.2 *Risultati*

La sensibilità della mammografia supera l'85% nelle donne sopra i 40 anni, ma è comunque condizionata dal grado di radiopacità e, in seni densi, può ridursi fino al 70%. I risultati sono comunque fortemente influenzati dalla esecuzione tecnica e metodologica dell'esame. La sensibilità della mammografia si riduce se la componente adiposa è poco rappresentata; in questi casi può essere molto utile, a giudizio del radiologo, l'integrazione con l'ecografia, che è ormai entrata nell'uso quotidiano in molti centri di mammografia clinica, anche se il suo impiego sistematico nei seni densi radiologici è ancora oggetto di valutazione sperimentale in studi controllati (RIBES).

Il contemporaneo esame clinico permette anche di evidenziare eventuali neoplasie in sede periferica che potrebbero non essere comprese nelle proiezioni standard, nonché le lesioni che coinvolgono il capezzolo (Paget).

4. **PNEUMOCISTOGRAFIA**

Consiste nell'assunzione di alcune radiografie dopo svuotamento di una cisti e sua insufflazione con aria al fine di studiarne le pareti ed evidenziare eventuali vegetazioni. Con l'avvento e la diffusione degli US questa metodica è da considerarsi obsoleta.

5 **DUTTOGALATTOGRAFIA**

Consiste nella esecuzione di una mammografia dopo introduzione nel dotto secernente di mezzo di contrasto radiopaco idrosolubile. Consente di evidenziare difetti di riempimento del dotto causati da vegetazioni intraduttali senza peraltro permettere sicura diagnosi differenziale tra lesioni benigne e lesioni maligne. L'esame è indicato nei casi di secrezione ematica, sieroematica o trasparente, specie se monolaterale e mono-orifizia, e in presenza di citologia sospetta. Non è indicato in presenza di altri tipi di secrezione in quanto la probabilità di neoplasia altrimenti occulta in tali casi è irrilevante.

6 ECOGRAFIA

L'esame richiede l'utilizzo di sonde a elevata frequenza (preferibilmente maggiore o uguale a 10 MHz); lineari o anulari, comunque focalizzate sui piani superficiali. Il recente avvento di macchine con piattaforma digitale ha sensibilmente migliorato la definizione e il dettaglio dell'immagine ecografia e ciò soprattutto grazie all'impiego di nuovi trasduttori a multifrequenza e a larga banda, alla possibilità di registrare le frequenze armoniche tessutali, all'impiego della scansione a grande campo e del compound-scan.

Metodologicamente l'esame deve essere condotto in modo sistematico e facilmente riproducibile, valutando entrambe le mammelle, in ogni quadrante ed i cavi ascellari, secondo diverse angolazioni ed esercitando pressioni differenti.

L'ecografia è l'esame di elezione nelle donne giovani sintomatiche ed integra la mammografia in presenza di seno denso. Associata alla mammografia, ne incrementa la sensibilità sia su lesioni palpabili che non palpabili.

Le indicazioni all'ecografia mammaria in accordo con quelle espresse dall'American College of Radiology possono essere così riassunte:

- approfondimento di reperti clinico-mammografici dubbi;
- guida per procedure interventisti che (reperimento preoperatorio, prelievo citologico e istologico); (una delle indicazioni più recenti è rappresentata dall'agoaspirazione ecoguidata di linfonodi ascellari sospetti all'ecografia al fine di omettere l'escissione del linfonodo sentinella in caso di positività);
- valutazione di impianti protesici;
- indagine di primo livello per la valutazione di lesioni in donne giovani (età inferiore a 35 anni circa), in allattamento ed in gravidanza.

Con l'introduzione della tecnica del linfonodo sentinella, l'ecografia è da utilizzare in fase prechirurgica, per escludere metastasi linfonodali nel cavo ascellare, che renderebbero superflua la linfoscintigrafia. Il test ha elevatissima specificità per la diagnosi di formazioni cistiche che presentando i suoi più evidenti limiti nella individuazione e caratterizzazione delle lesioni precliniche.

Presenta un ruolo di prima istanza in alcune situazioni non oncologiche quali flogosi, traumi e mastodinia. L'impiego degli US come metodica di screening è attualmente da ritenersi esclusivo campo di ricerca clinica. L'impiego del Doppler e del color e power Doppler fornisce informazioni aggiuntive, ma tuttora discusse, nella diagnosi differenziale tra patologia benigna e maligna, mentre trova indicazione nella diagnosi differenziale tra cicatrice e recidiva.

6.1 *Semeiotica e refertazione*

Gli elementi di diagnosi differenziale si basano sull'analisi di morfologia, struttura, vascolarizzazione e reazione peri-lesionale.

Più in dettaglio i modelli sono così riassumibili:

- *nodulo maligno*: morfologia irregolare, contorni mal definiti, ecostruttura disomogenea, attenuazione acustica posteriore, iperecogenicità dell'adipe circostante, vascolarizzazione anarchica e ricca con più di un polo. Più raramente nelle forme circoscritte si osserva immagine rotonda, contorni regolari, struttura omogenea, assenza di reazione perilesionale;
- *nodulo benigno*: morfologia regolare o ovalare, contorni netti, echi interni assenti (cisti) o deboli ed uniformi, echi sottostanti rinforzati (cisti) o normali, ecostruttura circostante conservata, vascolarizzazione assente o periferica e scarsa con un solo polo. A proposito di questo è possibile osservare nel soggetto giovane o per lesioni voluminose più di un polo vasale. Delle lesioni rilevate si deve fornire la sede nei quattro quadranti, la natura solida/liquida/mista, le dimensioni, la profondità e l'eventuale coinvolgimento della cute e della fascia pettorale.

La descrizione della lesione nelle sue caratteristiche della fisica acustica (anecogena, iper-ipoecogena ecc.) è facoltativa o inutile, mentre è auspicabile la conclusione diagnostica secondo una delle seguenti formule:

U1-negativo: reperto normale;

U2-benigno: lesione cistica o solida con caratteristiche di benignità;

U3-dubbio: segni dubbi con prevalenza di benignità (può essere raccomandato controllo eco-grafico entro 6 mesi o prelievo cito-istologico);

U4-sospetto: segni di sospetto di neoplasia maligna (indicazione al prelievo cito-istologico)

U5-positivo: segni di neoplasia maligna, raccomandata conferma biotipica chirurgica (ovvero prelievo istologico)

In presenza di rilievo clinico o mammografico occorre specificare se, nella stessa sede, è presente patologia o meno.

6.2 *Risultati*

Nonostante il continuo evolversi della tecnologia, l'ecografia rimane ancora esame complementare alla clinica ed alla mammografia e non può essere utilizzata come unico esame diagnostico se si eccettuano le situazioni già enunciate. Impiegata in associazione alla mammografia, l'ecografia ne migliora la sensibilità diagnostica, peggiorando però la specificità diagnostica globale.

6.3 *Ecografia con mezzi di contrasto*

Si è giunti ormai alla seconda generazione di sostanze (ecoamplificatori) che aumentano il segnale acustico sfruttando le frequenze armoniche consentendo di valutare sia il macro che il microcircolo. L'uso di tali sostanze non ha ancora dimostrato una vera utilità clinica in confronto a tecniche con scarsa invasività (citologia ed istologia per cutanea), più accurate e meno costose. Il loro impiego in alcune situazioni di nicchia, quali ad esempio la diagnosi differenziale tra distorsioni parenchimali benigne e maligne, cicatrice / recidiva necessita sicuramente di una più convalidata esperienza.

7 RISONANZA MAGNETICA

La risonanza magnetica (RM) della mammella deve avvalersi di apparecchiature dotate di hardware e software adeguati. L'esame deve essere semplice, veloce e panoramico (studio simultaneo bilaterale), garantendo immagini di buona qualità e consentendo l'esecuzione di uno studio dinamico con successiva elaborazione delle immagini (sottrazione, MIP, MPR, misurazione di curve intensità di segnale-tempo). Per lo studio della mammella occorre sempre utilizzare il m. d. c. ev, eccetto che per la sola valutazione delle protesi.

Le sezioni di acquisizione devono essere uguali o inferiori a 3 mm. L'accuratezza diagnostica dell'esame è subordinata alle caratteristiche tecniche e di acquisizione ma in modo determinante anche all'elaborazione delle immagini acquisite. L'elaborazione è pertanto da considerarsi come una delle fasi principali dell'esame. I programmi di post-processing utili all'uso clinico sono:

- sottrazione:–ricostruzione multiplanare (MPR, Multiplanar Reconstruction);
- MIP (Maximum Intensity Projection): somma di tutte le immagini sottratte;
- analisi funzionale: che consente di quantificare l'entità e la velocità di enhancement elaborando la curva intensità di segnale/tempo (IS/T), elemento importante per la caratterizzazione della lesione.

Le stimolazioni ormonali, fisiologiche o farmacologiche, condizionano in modo importante il quadro RM. Per questo motivo è preferibile eseguire l'esame nella seconda o terza settimana del ciclo mestruale, e, nelle donne in menopausa, dopo uno o due mesi di sospensione della eventuale terapia ormonale sostitutiva.

I processi riparativi comportano reazioni infiammatorie focali o diffuse, con iperafflusso ematico e conseguente effetto enhancement talvolta difficilmente differenziabile da quello delle lesioni maligne; pertanto occorre tenerne conto qualora la RM dovesse essere eseguita a meno di 6 mesi dall'intervento e 12 mesi dalla radioterapia. Tuttavia l'esame può essere eseguito dopo l'intervento ed è utile quando esiste il dubbio che la lesione non sia stata rimossa o, in caso di margini patologici, per quantificare il residuo di malattia.

7.1 Indicazioni all'esame

Allo stato attuale, la RM mammaria è da considerarsi tecnica da impiegare solo ad integrazione di mammografia e dell'ecografia. Il mancato rispetto delle indicazioni riportate dalla letteratura oltre ad ostacolare il corretto iter diagnostico, rischia di creare false aspettative da parte delle donne ed inutili e costose richieste di controlli a distanza di tempo o biopsie.

Le indicazioni principali sono :

- studio di donne a rischio genetico o elevato rischio familiare per carcinoma mammario: l'associazione della RM agli esami tradizionali permette di identificare un discreto numero di tumori non altrimenti riconoscibili.
- ricerca di carcinoma primitivo occulto metastatico, di sospetta origine mammaria, quando gli esami tradizionali siano negativi (CUP syndrome).

- ricerca di multicentricità, multifocalità, bilateralità, in caso di lesioni maligne già diagnosticate con tecniche tradizionali e candidate ad intervento chirurgico conservativo.
- monitoraggio delle lesioni mammarie trattate con chemioterapia neoadiuvante prechirurgica (definizione più precisa delle dimensioni della lesione residua, differenziandola dalle componenti necrotica e fibrotica).
- follow-up della mammella sottoposta a chirurgia conservativa e/o a radioterapia, qualora gli esami tradizionali pongano dubbi nella diagnosi differenziale tra recidiva e cicatrice non risolvibili con il prelievo cito/istologico.
- valutazione di donne con protesi. La RM è la tecnica più efficace per studiare lo stato delle protesi (integrità, contrattura capsula fibrosa, dislocazione, migrazione di silicone); in letteratura sono riportati valori di sensibilità e di specificità superiori al 75% nel riconoscimento di rottura protesica. La RM permette inoltre di valutare la mammella ed in particolare quelle regioni "nascoste" dalla protesi in mammografia ed in ecografia (parete toracica).
- valutazione di mammelle di difficile interpretazione alle tecniche tradizionali e discrepanza tra differenti approcci diagnostici, in particolare in casi di difficile (o rifiutato) approccio bioptico
- guida per prelievi cito/istologici di lesioni evidenziabili solo con RM: avendo disponibilità dei nuovi apparati di guida dedicati, associati all'uso di bobine di superficie e di aghi e/o guide amagnetici è possibile l'esecuzione di biopsie cito-microistologiche e di centrature pre-operatorie.

A tale proposito, nell'impossibilità alla guida RM ed in caso di second-look US negativo in lesioni evidenziabili solo alla risonanza, si suggerisce un controllo RM dopo 3 mesi. Controindicazioni sono i fatti flogistici, non differenziabili dalle alterazioni a carattere maligno e tutte le controindicazioni alla RM (pace maker, placche metalliche ecc.).

7.2 *Semeiotica e refertazione*

Il razionale della RM si basa sulla capacità di questa tecnica di rilevare l'angiogenesi, caratteristica di ogni processo eteroformativo in accrescimento. L'angiogenesi comporta incremento del volume e della permeabilità vascolare, e dello spazio interstiziale, che favoriscono l'impregnazione della lesione da parte del mezzo di contrasto paramagnetico. Per essere diagnostico l'esame, una volta acquisito, deve essere elaborato dal medico radiologo.

L'identificazione di lesione avviene elaborando le immagini con la sottrazione, che consente di esasperare la risoluzione di contrasto e pertanto di visualizzare le aree a maggiore vascolarizzazione, che si impregnano di mezzo di contrasto e divengono per questo iperintense.

L'incremento di intensità viene definito enhancement. Una volta identificate le focalità di enhancement, si procede alla fase di caratterizzazione che si basa sia sulla morfologia della lesione e le caratteristiche dei margini, sia sulle caratteristiche morfologiche (omogeneo, disomogeneo, centripeto, centrifugo) e dinamiche dell'enhancement (intensità di segnale iniziale, andamento della curva, intensità di segnale/tempo IS/T).

I criteri di malignità, per quanto concerne l'aspetto morfologico, sono gli stessi delle tecniche tradizionali: lesioni irregolari, a margini sfumati o raggiati; per quanto riguarda l'enhancement sono: aspetto disomogeneo, ad andamento centripeto, intenso alla prima misurazione dopo iniezione di mezzo di contrasto, con incremento dell'intensità di segnale superiore al 70-100% rispetto a quella iniziale, rapido, con curva IS/T ad inizio ripido, che decresce velocemente, con aspetto definito wash out, ovvero di dilavamento del mezzo di contrasto.

Aspetti di benignità sono: morfologia regolare, margini netti ed enhancement omogeneo ad andamento lento e progressivo. Per valutare il numero e la topografia delle lesioni ed i rapporti con i tessuti circostanti si prosegue nell'elaborazione con MIP e MPR.

Il referto deve segnalare la presenza di focalità di enhancement, la sede, le dimensioni, l'ipotesi di natura e i rapporti con i tessuti circostanti; poiché spesso la RM viene eseguita successivamente agli esami tradizionali, occorre fare riferimento a questi, esprimere una conclusione diagnostica o suggerire, indicandoli, eventuali ulteriori accertamenti.

Quindi da quanto affermato si evince che il radiologo che valuta la RM mammaria debba necessariamente avere competenze senologiche ed essere in grado di rivalutare gli esami tradizionali precedentemente eseguiti ed eventualmente di verificare con ecografia le immagini identificate alla RM.

È necessario sottolineare che la RM non è proponibile come primo esame di diagnostica senologica e che devono essere rispettate le indicazioni d'esame; in caso contrario aumenta il rischio di casi dubbi o falsi positivi. Quando la RM evidenzia lesioni sospette non visualizzate dalle indagini tradizionali, anche in caso di ecografia negativa, è spesso risolutivo rivalutare il caso con una seconda ecografia, mirata, guidata dalle immagini RM; quando l'ecografia mirata non fosse in grado di visualizzarla, si può ricorrere ad un controllo RM a breve distanza di tempo o procede a prelievo con guida RM.

La possibilità di falsi positivi suggerisce che, nella pratica corrente, ci si doti di sistemi di prelievo stereotassico RM guidato; lesioni con diametro inferiore ai 5 mm sono difficilmente caratterizzabili.

7.3 Risultati

La RM della mammella, allo stato attuale delle conoscenze e tenuto debito conto del breve periodo di follow-up di donne con RM negativa, è caratterizzata da elevata sensibilità per il carcinoma infiltrante (95-100% dei casi noti). Per il carcinoma duttale in situ la sensibilità del test è inferiore (80% circa).

8 MEDICINA NUCLEARE

Nella diagnostica senologica la Medicina Nucleare ha recentemente conquistato un ruolo determinante; ciò è avvenuto nel caso della ricerca del linfonodo sentinella e della localizzazione radio-guidata delle lesioni occulte della mammella (ROLL e SNOLL).

L'avvento di nuovi farmaci oncotropi (Mibi e Tetrofosmina), legati al Tecnezio radioattivo (^{99m}Tc) ha consentito di far guadagnare alla Scintimammografia (SM) un ruolo che è ancora non del tutto definito ma che risulta assai promettente soprattutto per l'avvento dei nuovi scintimammografi dedicati che dovrebbero consentire di superare il limite rappresentato da una insufficiente risoluzione spaziale delle apparecchiature comunemente

utilizzate (gamma-camera standard) che non consente nella maggior parte dei casi il riconoscimento di lesioni subcentimetriche, talora anche se si ricorre alla tomografia (SPECT)

La Scintimammografia (SM) si basa sull'accumulo del radiofarmaco somministrato per via e.v. (^{99m}Tc Sestamibi o ^{99m}Tc Tetrofosmina) all'interno della lesione neoplastica in rapporto all'aumentata perfusione del tessuto ed alla presenza citoplasmatica di mitocondri, sede di fissazione dei radiofarmaci stessi. In tal senso la SM si propone come metodica con indicazioni e limiti sostanzialmente sovrapponibili a quelli della RM dinamica sia pure ancora in fase di verifica. Per la PET e soprattutto per la PET-CT, esistono oramai evidenze importanti di utili applicazioni soprattutto nella ricerca di tumori primitivi e di metastasi (la sensibilità è molto elevata per lesioni del diametro superiore ai 5mm.) grazie anche alla panoramicità di tale metodica ed al contributo informativo che reciprocamente PET e CT forniscono.

Tuttavia tale utilizzo deve necessariamente tener conto dei limiti di specificità (incremento del metabolismo cellulare con aumentato consumo di FDG, presente anche in patologie non neoplastiche); ciò nonostante l'analisi del SUV (valore standardizzato di captazione che correla l'attività concentrata in un certo volume di tessuto alla quantità di dose iniettata ed al peso corporeo del paziente), per valori al di sopra di una determinata soglia, consente di ottenere una buona accuratezza diagnostica.

Un altro importante campo di applicazione di questa metodica è rappresentato dal monitoraggio della risposta al trattamento delle metastasi a distanza ove è possibile evidenziare la rapida caduta del metabolismo glucidico dopo un certo numero di cicli di chemioterapia, che così può essere rimodulata, o in corso di radioterapia, anche attraverso la misurazione del SUV. Per quanto riguarda invece la diagnosi iniziale del carcinoma mammario (in aggiunta alle altre metodiche di imaging) sono presenti limiti legati principalmente alle dimensioni del carcinoma (difficoltà ad evidenziare lesioni con diametro < 10mm. utilizzando gli attuali tomografi PET).

9 ESAME CITOLOGICO

Viene eseguito su:

- secrezioni dal capezzolo;
- contenuto di cisti;
- materiale da apposizione/abrasione di lesioni erosive del capezzolo;
- agoaspirato di tumefazioni solide palpa bili o non palpabili (CP - citologia percutanea).

9.1 Indicazioni all'esame citologico

- Secrezioni dal capezzolo: nei casi in cui la secrezione sia l'unico segno clinico, l'esame citologico è indicato se la secrezione è ematica, sierolemica o trasparente, specie se monolaterale e monoduttale. La prevalenza di tumore maligno in presenza di ogni altro tipo di secrezione e in assenza di altri reperti clinici è irrilevante.

- Contenuto di cisti: l'esame è indicato in presenza di liquido ematico o sieroematico. La prevalenza di cancro in presenza di altro tipo di contenuto è irrilevante.
- Lesioni erosive del capezzolo: l'esame è indicato ogni qual volta si ponga il minimo sospetto di Paget.
- Tumefazioni solide (CP): l'esame è indicato in presenza di qualsiasi tumefazione la cui ipotesi diagnostica non sia di benignità certa.

9.2 Refertazione

La diagnosi descrittiva è facoltativa e, in questo caso, la relazione citopatologica deve essere chiara e succinta. La conclusione diagnostica è invece obbligatoria e deve essere codificata in 5 classi:

C1 - reperto inadeguato per un giudizio diagnostico. La presenza di solo materiale adiposo è bene che venga comunque segnalata nel referto poiché in alcuni casi (prelievo eseguito per eccesso di zelo su focolaio di microcalcificazioni probabilmente benigne in mammella adiposa) il risultato "inadeguato" (tessuto adiposo) può essere il reperto atteso;

C2 - reperto negativo per cellule tumorali;

C3 - reperto dubbio, lesione probabilmente benigna, ma presenza di atipie; necessità di ulteriori valutazioni, da identificare, quando possibile in sede multidisciplinare, tra: verifica istologica, ripetizione di prelievo citologico, controllo ravvicinato;

C4 - reperto sospetto, con VPP intorno all'80-90% con indicazione perentoria alla conferma istologica;

C5 - reperto positivo per cellule tumorali maligne (tappeto di cellule tumorali inequivocabilmente maligne, già riconoscibile a piccolo ingrandimento) con predittività positiva pressoché assoluta (>99%).

9.3 Risultati

La sensibilità per cellule tumorali maligne (sospetti e positivi, inadeguati esclusi) è del 90- 95%. La predittività di un referto positivo è superiore al 99%. Il tasso di inadeguati in caso di tumore maligno è inferiore al 10%. In presenza di un referto positivo, verificata l'elevata predittività, la biopsia intraoperatoria può essere omessa. In presenza di un referto sospetto C 4 (la predittività oscilla in letteratura tra il 40 e l'80%), la conferma istologica è perentoria, a prescindere dall'evidenza clinica.

In presenza di un referto negativo, stante la possibile falsa negatività, non è possibile negare l'opportunità di una biopsia indicata da altro test diagnostico. Tassi di sensibilità, specificità e predittività non compatibili con quanto su esposto impongono una revisione della sequenza prelievo/trattamento/lettura ed eventualmente un confronto con un centro di provata esperienza.

9.4 *Note di tecnica e di metodologia della CP*

Strumentario consigliato:

- aghi monouso, preferibilmente 21-27 G;
- siringa monouso 20 ml, eventualmente con apposita impugnatura per vuoto spinto, oppure sistema dedicato di aspirazione;
- disinfettante per la cute
- vetrini molati, portavetrini e fissativi concordati con il citopatologo.

9.5 *Tecnica di prelievo da lesione solida palpabile*

Una mano fissa la lesione, l'altra esegue il prelievo. L'aspirazione deve cominciare quando l'ago è stato posizionato, deve essere mantenuta eseguendo piccoli movimenti di vai e vieni multidirezionali (campionamento) e interrotta dolcemente prima di estrarre l'ago. In questa fase l'operatore può ottenere ulteriori informazioni sul tipo di lesione in rapporto al contatto della stessa con l'ago.

Potrà infatti valutare la consistenza della lesione e l'agevolezza nell'effettuare i movimenti di campionamento. Si possono impiegare l'ago solo, l'ago montato su siringa, o un sistema di aspirazione connesso all'ago da un sottile raccordo. I suddetti metodi consentono, in mani esperte, risultati analoghi per le lesioni maligne e benigne. La tecnica dell'ago solo è gravata da un tasso maggiore di inadeguati nelle lesioni benigne. Il vetrino deve recare i dati essenziali per l'identificazione della paziente, apposti prima del prelievo.

9.6 *Tecnica di fissazione e colorazione*

La fissazione è a secco o in metanolo per la colorazione MGG, in etanolo 95% o con apposito spray per colorazione Papanicolaou o per ematossilina-eosina. Per l'inclusione i fissativi consigliati sono la formalina o il liquido di Bouin-Hollande e la colorazione standard è l'ematossilina eosina. È possibile, ma non da tutti condiviso, il ricorso a colorazioni rapide al fine di ottenere sia maggiori informazioni in tempo reale sull'adeguatezza del prelievo sia indicazioni di tipo prognostico.

9.7 *Inconvenienti*

Le complicanze sono irrilevanti (infezione, emorragia) e in ogni caso estremamente rare (pneu-motorace) se la metodologia è adeguata. L'inseminamento di cellule neoplastiche lungo il tramite del prelievo è teorico, non è descritto in letteratura per il carcinoma mammario. Il rischio di diffusione a distanza è teorico, non è dimostrato da studi clinici controllati.

10 ESAME MICROISTOLOGICO, AGOBIOPSIA.

Il prelievo avviene con aghi di grosso calibro e quindi richiede accorgimenti metodologici particolari:

- anamnesi accurata per patologie dell'emocoagulazione o allergie all'anestetico locale qualora lo si usi
- incisione cutanea e successiva compressione manuale
- la radiografia dei campioni è necessaria in caso di calcificazioni
- consenso informato chiaramente espresso in forma orale o, preferibilmente, scritta.

In realtà non tutti gli accorgimenti sono messi in atto dai diversi operatori, ma è indubbio che la metodica è più complessa della CP. Il tempo medio della procedura varia tra i 5 ed i 15 minuti; il referto è disponibile solo dopo qualche giorno.

Oggi sono disponibili diverse metodologie di biopsia percutanea (BP): prelievi multipli con aghi a ghigliottina di calibro compreso tra 14 e 20 G e pistola automatica o semiautomatica, prelievo con aspirazione (vacuum assisted), che consente più prelievi con un unico accesso. Quasi del tutto abbandonata è la metodica del prelievo-exeresi (ABBI).

Il prelievo per via percutanea di un frammento di tessuto mediante ago (biopsia percutanea) permette l'analisi di tipo istologico della lesione, la conoscenza della sua eventuale invasività e di alcuni parametri biologici a fronte di un basso numero di inadeguati. I risultati attesi sono influenzati dal tipo di lesione (nodo o calcificazioni), dal calibro dell'ago e dal numero dei frustoli prelevati; in ogni caso è sempre da tener presente, ai fini della corretta pianificazione chirurgica e terapeutica, che nel 10-30% dei casi con diagnosi microistologica di carcinoma in situ la successiva exeresi chirurgica rivela la presenza di carcinoma invasivo.

10.1 Indicazioni al prelievo con ago e scelta della metodica

Lesioni palpabili: anche se il prelievo con ago permette di risolvere quasi sempre il problema diagnostico della lesione palpabile, è preferibile, salvo casi particolari, ricorrere al prelievo non come completamento del solo esame clinico ma dopo valutazione del quadro mammografico (o almeno ecografico) in modo che esso sia eseguito solo se necessario, al momento giusto e nel punto giusto.

Lesioni non palpabili: il prelievo con ago deve essere eseguito sotto guida ecografica o radiostereotassica; in alcuni Centri è anche possibile eseguire il prelievo sotto guida RM.

In tutti i casi in cui la lesione, anche se scoperta con la mammografia, risulti riconoscibile con ecografia mirata e vi sia certezza che l'immagine ecografica corrisponda a quella mammografica, è preferibile il prelievo ecoguidato perché più semplice, più rapido, più gradito dalla paziente e meno costoso.

Il riscontro sempre più frequente di lesioni non palpabili e le piccole dimensioni delle stesse impongono che l'iter diagnostico sia applicato in modo rigoroso, che l'indicazione al prelievo sia giustificata, che la scelta metodologica (CP versus BP) sia razionale. Le seguenti considerazioni possono suggerire la giustificazione al prelievo e aiutare nella scelta della metodica:

1. il ricorso al prelievo con ago deve ritenersi necessario se il reperto atteso può modificare il successivo iter diagnostico o l'iter terapeutico (controllo o exeresi, intervallo tra i controlli). Può essere comunque indicato, anche in presenza di quadri mammografici chiaramente sospetti o positivi, per ottenere una

diagnosi pre-operatoria definitiva e informare meglio la paziente sul tipo di intervento chirurgico che verrà effettuato o per evitare l'intervento in due tempi (biopsia diagnostica e successivo intervento radicale); o evitare (core biopsy) la biopsia intraperatoria al congelatore, metodica gravata da errore, costi e inutile stress anestesiológico per la paziente.

2. la scelta tra le diverse metodiche deve basarsi sia sulle evidenze scientifiche disponibili (valutazione dei contributi offerti dalle stesse ai fini della diagnosi, della conoscenza dei fattori prognostici, della conoscenza della invasività del carcinoma) sia sulla esperienza personale.

Conviene comunque tener presente che, dovendo e potendo scegliere, sarà sempre preferibile ricorrere alla metodica meno invasiva nei casi in cui i risultati siano sovrapponibili e nei casi in cui le informazioni particolari ottenibili con la tecnica più invasiva (es. diagnosi di invasività, di istotipo) non siano indispensabili o potranno comunque essere ottenute nel proseguo dell'iter terapeutico senza pregiudicare lo stesso.

In sintesi, possono essere proposte le seguenti linee guida: posta l'indicazione al prelievo con ago, la metodica da usare in prima istanza per ottenere ulteriori informazioni diagnostiche dovrebbe essere nella maggior parte dei casi la CP (meno invasiva, meno costosa) riservando la BP ai casi rimasti senza risposta diagnostica (C1-C3, discrepanza tra radiologo e patologo) e ai casi nei quali siano necessarie informazioni che la citologia non può dare (invasività).

Questa informazione è certamente più importante in presenza di microcalcificazioni isolate, ma anche in presenza di opacità irregolare che consenta di escludere il DCIS; in questi casi la core biopsy può essere utile se la certezza istologica è richiesta dal chirurgo come condizione necessaria per adire alla terapia.

Non è raro che il chirurgo non si senta sufficientemente rassicurato dall'evidenza clinico-citologica (C5, C4 con evidenza clinico-strumentale tipica di carcinoma, condizioni associate ad un VPP superiore al 99%) e preferisca una diagnosi istologica. In tal caso è molto più conveniente eseguire una core biopsy in fase diagnostica che procedere ad una biopsia al congelatore che è meno affidabile della core biopsy, ha certamente costi più elevati, e espone la donna ad una anestesia più prolungata.

Va ribadito comunque che la scelta della metodica spetta agli operatori (radiologo, chirurgo, patologo) che potranno preferire la CP o la BP in rapporto alla propria esperienza; in molti casi, inoltre, la scelta deve essere discussa e concordata, caso per caso, in ambulatorio pluridisciplinare.

Fatta questa premessa, è possibile delineare alcuni indicatori di procedura in casi particolari, tenendo presente che il primo parametro da utilizzare è sempre il VPP dell'ipotesi diagnostica.

10.2 Lesioni ritenute probabilmente benigne (R 3)

Le lesioni con VPP molto basso, inferiore al 2% circa (VPP da verificare nella casistica locale), e quindi quasi sicuramente benigne, non richiedono necessariamente il prelievo con ago per avere la conferma di benignità perché la possibilità che sfugga un carcinoma è modesta (in alcuni casi può essere proponibile il controllo dopo 6-12 mesi). Può essere comunque consigliabile sottoporre a prelievo quelle lesioni che, pur essendo non palpabili, superino il diametro di 7 mm e per le quali il ritardo diagnostico potrebbe comportare peggioramento della prognosi, a maggior ragione quando si tratta di lesioni molto vascolarizzate al color Doppler o in pazienti

ad alto rischio o ancora in donne sopra i 40 aa, se di primo riscontro. In questi casi la CP, se negativa o benigna, può ritenersi sufficiente ed il recupero in tempo utile di eventuali errori sarà affidato al controllo periodico.

10.3 *Lesioni sospette (R 4)*

Nel caso di lesioni con VPP compreso tra 2 e 70% il ricorso al prelievo con ago sotto guida ecografica o stereotassica o RM appare sempre giustificato e raccomandato. Obiettivi del prelievo sono: ottenere subito maggior certezza di benignità senza ricorrere alla più costosa biopsia chirurgica, scoprire l'eventuale presenza di lesione maligna evitando follow-up lunghi e perciò pericolosi ai fini della prognosi. Il prelievo ha finalità diagnostica, quindi la CP può essere consigliata quale metodica di prima scelta. Il ricorso alla BP si rende necessario, come già ricordato, per integrare il reperto della CP in caso di campionamento insufficiente (CI), di persistenza di dubbio radiologico pur con diagnosi citologica di C2, di diagnosi citologica C3. Molti Autori peraltro preferiscono utilizzare come tecnica di primo approccio la BP per la sua maggiore sensibilità e specificità, soprattutto in presenza di sole calcificazioni.

Considerazione a parte meritano in particolare le distorsioni strutturali e il riscontro di microcalcificazioni non molto sospette e distribuite su vasta area. Molte di queste alterazioni sono benigne ma la certezza diagnostica di benignità può derivare solo dall'esame istologico di tutta la lesione. Il prelievo con ago quindi è dirimente solo se positivo. In presenza di lesioni di questo tipo, si richiama il principio, più volte espresso, di discutere la scelta metodologica caso per caso in modo multidisciplinare, tenendo conto dei risvolti terapeutici delle scelte e delle preferenze informate espresse dalla donna. In ogni caso è corretto proporre la verifica chirurgica dell'area per le distorsioni parenchimali evidenti. Per le calcificazioni estese, senza chiari segni di atipie microscopiche, la resezione chirurgica non sempre è la soluzione preferibile, anche per motivi estetici.

Nei casi in cui si scelga il follow-up clinico-strumentale, soprattutto in donne di giovane età, un conforto all'ipotesi di benignità potrebbe essere cercato con la risonanza magnetica, sebbene occorra tener presente che questa tecnica è gravata da una discreta percentuale di falsi negativi in presenza di carcinoma in situ. Potrebbe essere utile soprattutto in presenza di evidente disomogeneità strutturale della lesione eseguire l'eventuale successivo prelievo in più sedi. Volendo ricorrere a prelievi microbiotici multipli, è consigliabile evitare un eccessivo numero di prelievi in modo da cercare di non provocare modificazioni cicatriziali di difficile valutazione nei successivi controlli. In presenza di lesioni di questo tipo la scelta metodologica va fatta caso per caso in modo multi-disciplinare. Potrebbe essere utile soprattutto in presenza di evidente disomogeneità strutturale della lesione eseguire l'eventuale successivo prelievo in più sedi. Volendo ricorrere a prelievi microbiotici multipli, è consigliabile evitare un eccessivo numero di prelievi in modo da cercare di non provocare modificazioni cicatriziali di difficile valutazione nei successivi controlli. In presenza di lesioni di questo tipo la scelta metodologica va fatta caso per caso in modo multi-disciplinare.

10.4 *Lesioni molto sospette-positive (R 5)*

In questi casi, poiché l'indicazione all'exeresi chirurgica è, salvo rare eccezioni (es. radial scar in donna anziana con BP negativa), imperativa e quindi l'eventuale negatività del prelievo non modifica tale indicazione, il prelievo con ago potrebbe sembrare superfluo. Bisogna comunque tenere presente che sia la semplice certezza di malignità, ottenibile con CP, sia la conoscenza preoperatoria di lesione invasiva, ottenibile con la BP, pur con

i limiti prima ricordati, offrono parametri importanti e utili in rapporto alla pianificazione dell'intervento chirurgico.

Il prelievo con ago ai fini diagnostici va comunque sempre eseguito nei casi in cui:

- la paziente dichiara di preferire la mastectomia nonostante sia possibile il trattamento conservativo;
- la paziente deve essere sottoposta a terapie non chirurgiche (donne anziane candidate alla terapia ormonale, chemioterapia adiuvante preoperatoria, ecc.);
- la lesione è pluricentrica (noduli multipli o calcificazioni a focolai o a colata); in questi casi sono necessari prelievi multipli.

10.5 Considerazioni conclusive sui prelievi con ago

Il ricorso al prelievo con ago permette di ottenere informazioni utili e talora indispensabili. Nella maggior parte dei casi i risultati migliori si ottengono se il prelievo viene eseguito al momento giusto e nel punto giusto, quindi dopo la mammografia e/o l'ecografia; naturalmente il prelievo deve essere guidato da queste tecniche se la lesione non è palpabile. La giustificazione al prelievo con ago deve essere rigorosa e, quando necessario, concordata con tutti gli operatori dell'équipe (radiologo, chirurgo, patologo, oncologo); il prelievo deve essere eseguito solo nei casi in cui il reperto atteso venga ritenuto veramente utile (evitare l'exeresi di lesioni benigne, pianificare la terapia in caso di carcinoma).

Di estrema importanza appare la collaborazione tra radiologo e patologo. Il radiologo non deve limitarsi ad evidenziare un'area focale di patologia ma deve esprimere la propria ipotesi diagnostica. La collaborazione tra radiologo e patologo esperto in citologia deve quindi essere "cercata" e l'esperienza di ambedue i professionisti deve affinarsi in modo che la BP non sia un ripiego ad una CP mal eseguita o non disponibile. La diagnosi finale deve scaturire da un procedimento che tiene conto del valore predittivo positivo e negativo dei vari elementi di semeiotica radiologica, ecografica, citologica, istologica.

La CP, in mani esperte, offre una sensibilità diagnostica quasi sovrapponibile a quella ottenibile con la BP e quindi nella maggior parte dei casi la CP può essere la tecnica di prima scelta ai fini diagnostici, ma è bene ricordare che, anche in mani esperte, ha un inevitabile tasso di inadeguati ed una sensibilità ed una specificità inferiori a quelle ottenibili con la BP: per tale motivo è accettabile, che, compatibilmente con i costi, un po' più elevati, ed una aggressività di poco superiore, in molti casi la BP venga impiegata in prima istanza. La BP offre, come vantaggio non altrimenti ottenibile, la possibilità di valutazione istologica della lesione e la conoscenza di invasività; tale parametro è di rilevante importanza in rapporto alla diffusione della tecnica del linfonodo sentinella. Non è corretto peraltro imporre protocolli e, nei casi in cui gli operatori desiderino ottenere in via preliminare quelle informazioni aggiuntive che solo un preparato di tipo istologico può dare, c'è indicazione alla BP. Poiché peraltro la biopsia percutanea comporta maggior costo e maggior disagio per la paziente rispetto alla CP, il ricorso alla stessa richiede attenta valutazione al fine di una corretta selezione.

11 ACCERTAMENTI SUGGERITI PER LA DONNA ASINTOMATICA

La recente osservazione che in alcuni Paesi del nord Europa si sta osservando una tendenza a riduzione significativa e consistente (circa 1-2% per anno) della mortalità per carcinoma mammario conferma che, oltre al miglioramento della sopravvivenza grazie a terapie più efficaci, si ottiene un reale beneficio dal miglioramento complessivo della diagnosi. Gli accertamenti diagnostici da proporre a scopo preventivo in assenza di sintomi significativi possono essere i seguenti.

Età inferiore ai 40 anni: nessuna raccomandazione al controllo preventivo salvo che si tratti di donna ad alto rischio inserita in uno specifico programma di sorveglianza diagnostica. Il primo test consigliato è comunque l'esame clinico. In presenza di segni obiettivi che meritino un ulteriore accertamento diagnostico si dovrà ricorrere alla ecografia e, se necessario, alla mammografia e al prelievo con ago.

Il controllo ecografico di routine, in assenza di segni obiettivi, non trova giustificazione. Prima di una stimolazione ormonale o di posizionamento di impianto protesico potrebbe essere utile sottoporre a mammografia la donna sopra i 35 aa.

Età 40-49 anni: i risultati più recenti di alcuni studi evidenziano l'efficacia dello screening mammografico nel ridurre la mortalità per carcinoma mammario anche nelle donne 40-49enni, seppure in misura inferiore a quella dimostrata nelle cinquantenni.

Non vi è peraltro ancora un generale consenso ad attuare programmi di screening organizzato per le quarantenni, ma si ritiene corretto dare alle donne l'opportunità di effettuare controlli periodici a questa età, dopo averle adeguatamente informate sui possibili benefici, ma anche sui possibili effetti negativi.

In questa fascia di età (40-49) i controlli sono consigliati ogni 12-18 mesi. Date le maggiori difficoltà diagnostiche, potrà essere valutato l'impiego a fianco della mammografia dell'esame clinico e dell'ecografia, specie in presenza di fattori di rischio (familiarità, densità mammografica, ecc.). Gli altri accertamenti diagnostici potranno essere effettuati in presenza di segni clinici e/o mammografici di sospetto.

Età oltre 50 anni: l'esame da raccomandare è la mammografia periodica. A fianco di questa, come per le quarantenni, potrà essere valutato l'impiego dell'esame clinico e dell'ecografia, a giudizio del radiologo, in presenza di fattori di rischio (familiarità, densità mammografica, ecc.). Sull'impiego di tali test aggiuntivi (clinica ed ecografia) si dovrà fornire adeguata informazione all'utenza (uso sperimentale, tipo RIBES; oppure: scelta ragionata, specificando che consente aumento di sensibilità, ma comporta perdita di specificità). Gli altri accertamenti diagnostici potranno essere effettuati in presenza di segni clinici e/o mammografici di sospetto. Il prolungamento della vita media suggerisce l'opportunità di continuare i controlli periodici almeno fino ai 74 anni. La periodicità raccomandata è ogni 2 anni, anche se la maggiore incidenza di carcinoma in seni densi, descritta dalla letteratura, e la ipotizzabile maggiore velocità di crescita del carcinoma mammario in donne sottoposte a terapia ormonale sostitutiva, che le pone in una condizione sovrapponibile a quella delle 40-49 anni, consente di ipotizzare intervalli più brevi, di 12-18 mesi, la cui efficacia andrebbe comunque verificata con studi clinici controllati. Per le donne in terapia sostitutiva, va inoltre segnalato che in letteratura si evidenzia un rischio di incidenza di tumore al seno significativamente aumentato per le donne che effettuano la terapia da almeno 5 anni, e, in alcuni studi, si ipotizza una minore sensibilità dell'esame mammografico a causa di un aumento della radiodensità delle strutture parenchimo-stromali. Questi elementi sembrerebbero giustificare

l'opportunità di aumentare la frequenza dei controlli (ad esempio intervalli annuali), ma al momento non sono disponibili evidenze conclusive.

12 DONNE A RISCHIO

Per quanto riguarda la sorveglianza clinico-strumentale del gruppo di donne a rischio genetico o elevato rischio familiare, per carcinoma mammario si consiglia che queste donne vengano seguite nelle sedi ove sono operanti gruppi di lavoro dedicati al problema. In rapporto ai limiti della mammografia ed in particolare al rischio biologico, soprattutto nelle donne più giovani, si sta valutando l'opportunità di introdurre la risonanza magnetica come tecnica di routine di prima istanza, assieme alla visita senologica, alla mammografia ed all'ecografia, con cadenza annuale. L'indirizzo attuale più seguito è quello di consigliare che l'inizio dei controlli avvenga a 25/30 anni o comunque dieci anni prima dell'età del familiare più giovane risultato affetto. Sono in corso di valutazione anche percorsi diversificati in rapporto all'entità del rischio (carcinoma mammario ereditario o familiare).

13 ACCERTAMENTI SEGGERITI: DONNA SINTOMATICA

In presenza di lesione focale clinicamente apprezzabile, gli accertamenti diagnostici da proporre possono essere i seguenti:

Età inferiore ai 40 anni: in rapporto alla ridotta incidenza del carcinoma mammario e quindi al modesto rischio di queste donne di esserne affette, l'esame clinico eseguito dal medico di medicina generale può essere sufficiente tuttavia, in presenza di vera patologia focale (clinicamente non sospetta) l'ecografia e l'eventuale agoaspirazione sono da ritenersi sufficienti. In presenza di rilievo clinico con chiari segni di benignità, anche se di piccole dimensioni, si consiglia controllo clinico dopo 6-12 mesi ed autoesame periodico. La persistenza del dubbio comporta il completamento dell'iter diagnostico con mammografia e con eventuali altri test. La persistenza di sospetto impone il completamento dell'iter diagnostico con mammografia.

Età superiore ai 40 anni: mammografia in associazione con la visita senologica e con l'ecografia: ciò consente la diagnosi corretta della maggior parte della patologia in atto e pone al riparo dalla mancata diagnosi di carcinomi radiologicamente non rilevabili. Lo studio con ecografia è indispensabile sia in caso di non buona esplorabilità radiologica della mammella (mammelle dense) sia in caso di riscontro mammografico o clinico di noduli di natura non chiara. Successivo prelievo con ago (citologia o biopsia percutanea) in caso di persistenza di immagini difficili da tipizzare o che presentino elementi di sospetto.

14. CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE SULL'ATTIVITA' DIAGNOSTICA

La significativa tendenza alla riduzione di mortalità da carcinoma della mammella che si sta osservando in molti Paesi è ascrivibile al miglioramento della diagnosi e alla maggior sensibilità delle donne che si sottopongono con sempre maggiore frequenza a controlli preventivi, sia spontaneamente che nel contesto di programmi di screening. È quindi necessario implementare le attività di diagnosi precoce sul territorio e, accanto ai programmi di screening organizzati secondo modalità la cui efficacia è ben documentata, bisogna garantire una buona qualità della diagnosi in donne che si controllano spontaneamente o su indicazione del proprio medico curante.

Al fine di ottenere i massimi vantaggi dall'attività diagnostica e di contenerne gli effetti negativi, pertanto, ogni intervento teso all'anticipazione diagnostica deve avvenire nel contesto di un programma ben organizzato e controllato e deve avvalersi di un accurato programma di formazione degli operatori.

Tutti i programmi con finalità diagnostiche devono essere adeguatamente pianificati e devono essere assicurate le necessarie risorse sia professionali che strutturali, tenendo conto della necessità di garantire con adeguati livelli qualitativi anche le attività sanitarie successive alla diagnosi, ovvero terapia e follow-up.

L'organizzazione e l'attivazione di un programma che prevede l'invito personalizzato delle donne (screening) rappresentano un notevole impegno che la Regione e le ASL si assumono nei confronti della popolazione; responsabilità anche di ordine etico che non possono poi essere disattese. Questi programmi devono avere come obiettivo non solo la qualità ma anche la copertura più estesa possibile della popolazione in età a rischio, raggiungendo anche le donne meno sensibili al problema. È necessario quindi che ogni donna riceva un invito personale al controllo periodico e che ogni sforzo sia fatto per promuovere la partecipazione a questi programmi, facilitando anche l'accesso spontaneo, in stretta collaborazione con i medici di medicina generale.

In accordo con le linee guida della Commissione Oncologica Nazionale, in tutte le sedi in cui non vi sono i requisiti per attivare in tempi ragionevoli un programma di screening di alta qualità, è necessario impegnarsi prioritariamente a riorganizzare e razionalizzare l'attività diagnostica che già si attua sul territorio in strutture dedicate e già definite come Unità Funzionali di Senologia Diagnostica (UFSD).

È necessario creare una rete di UFSD omogeneamente distribuite sul territorio poiché tale rete rappresenta l'indispensabile fase preliminare ad un programma esteso alla popolazione. L'attuazione di una rete di UFSD e l'attivazione di un programma di screening finalizzate ad aumentare il più possibile la copertura della popolazione bersaglio possono essere intese come un unico progetto di intervento regionale.

La centralizzazione organizzativa dell'attività diagnostica (UFSD) deve rappresentare l'obiettivo finale anche per le strutture che attualmente operano separatamente, sia nei confronti di donne a presentazione spontanea sia per quelle invitate (screening). L'organizzazione dell'attività diagnostica senologica deve rispondere a due obiettivi:

- diagnosticare in fase iniziale la maggior parte dei tumori di piccole dimensioni per garantire una riduzione della mortalità e migliorare la qualità di vita;
- diagnosticare in modo corretto la patologia benigna in modo da evitare ansie aggiuntive ed interventi biotici inutili.

In accordo con il documento elaborato dalla Commissione Oncologica Nazionale, solo la centralizzazione dell'attività diagnostica in un'unica sede (UFSD), espletata sia su donne che si presentano spontaneamente, sintomatiche o no, sia su donne selezionate dallo screening, consente di mettere in atto percorsi personalizzati e ottimizzati. Nella maggior parte dei casi l'esame clinico e la mammografia risulteranno sufficienti alla diagnosi. Quando necessario saranno applicati ulteriori test diagnostici (ingrandimento diretto, ecografia, prelievo con ago, ecc.) in modo da ottenere la diagnosi definitiva nella stessa sede, con minore disagio per le donne ed a costi inferiori a quelli attualmente sopportati.

Poiché, allo stato attuale, la mammografia è la tecnica più utile ai fini della diagnosi precoce, il compito diagnostico e la responsabilità clinica e gestionale devono essere affidati al medico-radiologo coadiuvato dal medico di medicina generale e dal patologo. È necessario che, in presenza di patologia, siano disponibili competenze interdisciplinari al fine di facilitare un corretto indirizzo terapeutico.

La metodologia della selezione mediante invito personalizzato è ormai ampiamente nota e documentata (vedi anche Raccomandazioni del Gruppo Europeo per lo Screening Mammografico). Si ritiene opportuno solo sottolineare che la responsabilità clinica e gestionale deve essere affidata al medico-radiologo e fare alcune considerazioni aggiuntive. La fascia di età delle donne che devono essere invitate allo screening è prioritariamente di 50-69 anni, ma tenuto conto della prolungata attesa di vita delle donne in buona salute anche oltre i 70 anni, si può suggerire di mantenere attivo l'invito allo screening alle donne rispondenti nei precedenti controlli almeno fino a 74 anni.

Per quanto riguarda l'abbassamento dell'età di inizio dei "controlli su invito" a 40 o 45 anni, può essere lasciata libera scelta alle Regioni ed alle ASL, compatibilmente con le risorse disponibili e di concerto con le Società Scientifiche. Si ritiene infatti che sia corretto offrire alle quarantenni questa opportunità poiché i risultati di studi recenti, anche se non conclusivi, suggeriscono l'efficacia della diagnosi precoce anche in questa fascia d'età.

Non bisogna peraltro ignorare che in questa fascia d'età il rapporto costo efficacia è meno favorevole in relazione sia alla minore incidenza del cancro della mammella sia alla maggiore complessità delle procedure diagnostiche. Sempre nell'ambito dei rispettivi comitati tecnici devono essere attentamente valutate alcune peculiari modalità organizzative e gestionali sia in riferimento all'invito delle donne, ricorrendo alla collaborazione attiva del MMG, sia in riferimento al protocollo diagnostico da utilizzare che può essere variato con l'obiettivo di aumentare la sensibilità dello screening.

È infine auspicabile che in ogni Regione venga attuata una Struttura Interdisciplinare di Riferimento per l'assicurazione di qualità. È necessario infatti che l'attività senologica raggiunga e mantenga stabilmente dei livelli qualitativi elevati ed omogenei sul territorio regionale. Naturalmente, per garantire l'assicurazione di qualità, è necessario dedicare adeguate risorse e definire le figure professionali a ciò dedicate.

15. ASPETTI MEDICO LEGALI

La necessità di affrontare i problemi medico legali connessi alla diagnostica senologica deriva sia dalla diffusione della stessa sia da molte altre ragioni di carattere più strettamente "medico":

- la mammella è organo estremamente variabile da soggetto a soggetto e nelle età della vita, talora con struttura poco favorevole alla diagnosi;
- i tumori mammari presentano forme ed evolutività diverse, si sovrappongono alle molte lesioni benigne a volte assumendone anche la forma;
- la diagnosi strumentale di neoplasia, a parte i casi con semeiologia del tutto caratteristica, si sviluppa nel dubbio e sul sospetto di segni minimi, per i quali solo la definizione istologica è frequentemente dirimente;
- le tecniche di indagine raggiungono, anche in mani molto esperte, valori di sensibilità non superiori all'85%.

A tutto ciò deve essere aggiunta una realtà a tutti nota, ma spesso dimenticata: il tumore è diagnosticato solo quando si rende riconoscibile nell'ambito delle capacità del test ma da un punto di vista biologico ha una storia naturale che dura da anni. Da qui emergono le difficoltà della diagnostica senologica il cui obiettivo è la diagnosi precoce delle neoplasie contenendo anche il costo biologico da biopsia.

Nel riconoscimento di questi due capisaldi inscindibili, nei quali insieme sta il valore etico della prestazione medica nei confronti del singolo e della collettività, è da inquadrarsi la condotta del medico radiologo. Ciò vale anche nei riguardi dell'apparato amministrativo, tanto che non si può che affermare che la diagnostica senologica debba condursi solo in strutture dotate di attrezzature di diagnostica per immagini e personale adeguati, nel segno della qualità.

Su questa premessa si possono distinguere responsabilità peculiari delle diverse attività:

- la diagnostica per immagini in generale;
- lo screening;
- le procedure interventistiche.

Diagnostica per immagini: è noto come la condotta del medico sia valutata dalla giustizia italiana secondo i parametri della condotta professionale in generale, ovvero della prudenza, della perizia, della diligenza e della specificità del ruolo nell'ambito della stessa area professionale. Nella diagnostica senologica assume una connotazione rilevante il falso negativo, in quanto delinea la responsabilità di un ritardo diagnostico; raramente il falso positivo è situazione che pone addebiti al radiologo. Vale la pena sottolineare come l'errore percettivo sia un punto dolente, anche se molte lesioni sono facilmente ricostruibili con il cosiddetto "senno del poi", quando si siano ingrandite o modificate nel tempo. L'errore interpretativo è inquadrabile solo se inserito nella correttezza di un procedimento: quando vi siano valutazioni per chiudere con una tecnica l'iter diagnostico o prospettare il follow-up anziché ricorrere alla biopsia si è ragionevolmente nell'ambito di tale correttezza.

Screening: l'attività di screening comporta, oltre ai problemi relativi agli errori già brevemente introdotti, scelte professionali importanti inerenti il proprio ruolo. Il rapporto gerarchico esistente tra la struttura sanitaria pubblica e il dipendente, in questo caso il radiologo, impone che lo stesso partecipi allo screening anche contro la propria volontà o alle proprie consuetudini di approccio clinico. Il radiologo quindi non può opporre rifiuto a un programma istituzionalizzato anzi, in rapporto alla valenza sociale del programma, deve essere propositivo. Egli però:

- deve essere in grado di lavorare con buone apparecchiature e deve essere supportato da un valido programma di controllo di qualità;
- deve inoltre pretendere che il responsabile del programma di screening attui una corretta e capillare informazione. Le donne devono essere ben edotte che la metodologia adottata (mammografia come unico test, intervallo biennale, lettura differita) comporta un certo tasso di richiami per approfondimento e di carcinomi non rilevati.

Procedure interventistiche: le procedure interventistiche guidate dall'immagine non possiedono di norma l'invasività di un intervento chirurgico, ma di per se stesse pongono problemi relativi agli esiti e alle complicanze analoghi a quelle della chirurgia; esse hanno di regola solo scopo diagnostico e non terapeutico. Per grandi gruppi si distinguono procedure con aghi sottili per il prelievo citologico e con aghi trancianti per il prelievo istologico. Le scelte sono quindi relative al singolo caso, all'esperienza, all'ambiente di appartenenza. Il criterio della minore invasività appare comunque un possibile approccio di prima istanza in quanto può chiudere l'iter diagnostico nella grande maggioranza dei casi. È infine da osservare che mentre con aghi sottili il consenso ottenuto oralmente può considerarsi del tutto esaustivo e con prassi consolidata, l'orientamento per gli esami con aghi trancianti è di ottenere un documento scritto e firmato dopo adeguata informazione.

16. INDICATORI DI QUALITÀ NELLA DIAGNOSI

Mammografie ripetute per motivi tecnici: obiettivo: $\leq 1\%$, risultato accettabile: $\leq 3\%$. Indica la proporzione di ripetizioni per errori di posizionamento o altri motivi tecnici tra le mammografie effettuate per motivi diagnostici o per screening.

Referti citologici mammari con risultato inadeguato (C1): obiettivo: $\leq 15\%$. Indica la proporzione di esami citologici con reperto inadeguato per giudizio diagnostico (C1), sul totale dei referti citologici (C1-C5) di agoaspirati su guida strumentale di lesioni mammarie maligne o benigne.

Referti citologici mammari con risultato inadeguato (C1) per lesioni con diagnosi definitiva di cancro: obiettivo: $\leq 10\%$. Indica la proporzione di esami citologici con reperto inadeguato per giudizio diagnostico (C1), sul totale dei referti citologici (C1-C5) di agoaspirati su guida strumentale di lesioni mammarie con successiva diagnosi istologica di malignità.

Diagnosi citologica o istologica pre-operatoria delle lesioni con diagnosi definitiva di cancro: obiettivo: $\geq 90\%$, risultato accettabile: $\geq 70\%$. Indica la proporzione di lesioni mammarie sottoposte prima dell'intervento chirurgico ad agoaspirato o a biopsia percutanea con diagnosi pre-operatoria citologica o istologica positiva per cancro (C5 o B5), sul totale delle lesioni mammarie operate (palpabili o impalpabili) con diagnosi istologica definitiva di carcinoma invasivo o in situ. Il totale, al denominatore, comprende i casi per i quali non sono stati effettuati né agoaspirato né biopsia percutanea.

Sensibilità della diagnosi pre-operatoria positiva per cancro (C5): obiettivo: $\geq 60\%$. Indica la proporzione di esami citologici con reperto positivo per cellule neoplastiche (C5), sul totale delle lesioni mammarie operate con diagnosi istologica definitiva di carcinoma invasivo o in situ per le quali è stato effettuato un agoaspirato pre-operatorio. Il totale, al denominatore, include gli esiti citologici inadeguati (C1). Ciò allo scopo di valutare la qualità della diagnosi pre-operatoria nel suo complesso e non soltanto della lettura citologica. Lo stesso indicatore può essere utilizzato per le biopsie percutanee, per le quali, data la minore numerosità delle casistiche finora raccolte, non viene fornito per ora un obiettivo numerico.

Valore predittivo positivo della diagnosi pre-operatoria positiva per cancro (C5): obiettivo: $\geq 99\%$

Indica la proporzione di lesioni mammarie con diagnosi istologica definitiva di carcinoma invasivo o in situ, sul totale delle lesioni sulle quali è stato effettuato un ago-aspirato pre-operatorio con esito citologico positivo per cellule neoplastiche (C5).

Specificità della diagnosi pre-operatoria di benignità (C2): obiettivo: $\geq 60\%$. Indica la proporzione di esami citologici con referto di benignità (C2), sul totale delle lesioni mammarie operate con diagnosi istologica definitiva di lesione benigna per le quali è stato effettuato un agoaspirato pre-operatorio. Il totale, al denominatore, include gli esiti citologici inadeguati (C1). Ciò allo scopo di valutare la qualità della diagnosi pre-operatoria nel suo complesso e non soltanto della lettura citologica. Lo stesso indicatore può essere utilizzato per le biopsie percutanee, per le quali, data la minore numerosità delle casistiche finora raccolte, non viene fornito per ora un obiettivo numerico.

Rapporto tra diagnosi benigne e maligne a seguito di biopsia escissionale: obiettivo: 0.5 lesioni benigne per 1 lesione maligna. Indica il rapporto tra diagnosi istologiche definitive benigne e maligne calcolato sul totale delle lesioni mammarie operate. Sono escluse le biopsie percutanee non seguite da biopsia escissionale a cielo aperto o da intervento e gli interventi compiuti per rimuovere, per scelta della paziente, una lesione benigna già diagnosticata.

Solo pazienti sintomatiche: attesa tra presentazione e conclusione degli approfondimenti diagnostici: risultato accettabile: 80% entro 2 settimane. Indica la proporzione di pazienti con sintomi mammari sospetti per cancro che conclude l'approfondimento diagnostico entro due settimane dalla richiesta. Il periodo comprende il tempo necessario per effettuare e refertare i necessari esami strumentali (esclusa la refertazione cito-istologica preoperatoria).

Screening: attesa tra effettuazione della mammografia e comunicazione del referto, se negativo: risultato accettabile: 90% entro 3 settimane. Indica la proporzione di assistite la cui mammografia di screening viene refertata entro tre settimane dall'effettuazione.

Screening: attesa tra mammografia ed effettuazione della sessione di approfondimento nei casi positivi Risultato accettabile: 85% entro 3 settimane. Indica la proporzione di assistite positive alla mammografia di screening che effettuano la sessione di approfondimento entro tre settimane dallo screening.

Attesa tra effettuazione di agoaspirato o biopsia percutanea e comunicazione del referto: Risultato accettabile: 80% entro 1 settimana. Indica la proporzione di assistite che effettuano agoaspirato o biopsia percutanea il cui esame viene refertato entro 1 settimana dall'esecuzione.

Numero di sessioni necessarie a concludere l'approfondimento diagnostico: Risultato accettabile: ≤ 3 in $\geq 95\%$ dei casi. Indica la proporzione di pazienti operate che concludono l'approfondimento diagnostico pre-operatorio in non più di tre separate sessioni.

Attesa tra l'effettuazione di biopsia escissionale e refertazione: Risultato accettabile: 80% entro 10 giorni. Indica la proporzione di pazienti che effettuano una biopsia escissionale diagnostica a cielo aperto per le quali il referto istopatologico definitivo è disponibile entro 10 giorni dall'intervento.

Attesa tra l'effettuazione di intervento sulla mammella e refertazione istopatologia: Risultato accettabile: 80% entro 20 giorni. Indica la proporzione di pazienti che effettuano un intervento sulla mammella per le quali il referto istopatologico definitivo è disponibile entro 20 giorni dall'intervento.

Attesa tra l'effettuazione di intervento sulla mammella e caratterizzazione biologica: Risultato accettabile: 80% entro 20 giorni. Indica la proporzione di pazienti che effettuano un intervento sulla mammella per le quali il referto sulla caratterizzazione biologica è disponibile entro 20 giorni dall'intervento.

16. STADIAZIONE

I test cui ricorrere sono: esame clinico associato alla citologia, esame radiologico standard, ecografia, scintigrafia, TC, RM, PET. La scelta del test dipende sia dalla sede della probabile metastasi sia dalla disponibilità del test.

Indicazioni all'esecuzione

L'impiego dei test è indicato in presenza di sintomi o segni clinici che pongano il fondato sospetto di metastasi. Gli stessi test possono essere impiegati anche nella ricerca preoperatoria di metastasi precliniche e asintomatiche, almeno di quelle polmonari e ossee che rivestono maggiore frequenza.

Tale impiego dei test di stadiazione non appare pertanto strettamente necessario in considerazione dei ridotti benefici e degli elevati costi economici e in termini di falsa positività non sempre rimediabile in fase diagnostica. Una menzione a parte meritano i marker tumorali. Per quanto riguarda il ca. mammario nessuno dei marker disponibili si è dimostrato sufficientemente accurato. Per la loro limitata sensibilità e talora per la scarsa specificità il loro impiego non sembra al momento particolarmente vantaggioso.

*L'algoritmo per il calcolo di questi indicatori di qualità è disponibile entro il programma SQTM. Esso è un archivio computerizzato dei dati sulla diagnosi e il trattamento del cancro della mammella sviluppato con il supporto del programma "Europa Contro il Cancro" della Commissione Europea da un gruppo multidisciplinare della FONCaM e del Network Europeo dei Programmi di Screening. Gli standard e le codifiche di SQTM sono coerenti con le raccomandazioni dell'EuSoMA e con la terza edizione (2001) delle Linee Guida Europee per lo Screening Mammografico. Il programma può essere ottenuto gratuitamente presso il sito <http://www.cpo.it/sqtm> o interpellando la Segreteria FONCaM.