




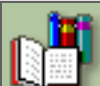
CNR

Consiglio Nazionale delle Ricerche

Basi Scientifiche Per La

Definizione di Linee Guida In

Ambito Clinico per i Tumori

	Prefazione
	Tumori del Colonretto
	Tumori della Mammella
	Tumori del Polmone
	Tumori della Prostata
	Tumori dell'Utero e dell'Ovaio



Consiglio Nazionale delle Ricerche

BASI SCIENTIFICHE PER LA DEFINIZIONE DI LINEE GUIDA IN AMBITO CLINICO PER I TUMORI

Prefazione

È motivo di particolare soddisfazione poter presentare queste pagine che raccolgono un minuzioso e impegnativo lavoro svolto da oltre un centinaio di esperti operanti su tutto il territorio nazionale.

Era obbiettivo del Progetto Finalizzato "Applicazioni Cliniche della Ricerca Oncologica" del Consiglio Nazionale delle Ricerche, tra gli altri, produrre, al termine del quinquennio di attività, un solido corpo di conoscenza per i tumori principali, responsabili della maggior parte dei decessi dei nostri pazienti. Questo obbiettivo è stato certamente raggiunto, perché nelle pagine che seguono il lettore troverà un efficace sintesi di tutto ciò che oggi si deve conoscere per realizzare un efficace diagnosi e cura delle più importanti neoplasie.

In questa iniziativa sono stati inizialmente coinvolti piccoli gruppi di lavoro che hanno predisposto preliminari documenti e si è successivamente proceduto a un allargamento progressivo del consenso coinvolgendo un largo numero di esperti che hanno contribuito non solo

alla patologia di loro diretta competenza, ma anche alle altre patologie trattate nel documento.

Ci auguriamo di aver prodotto uno strumento utile a chi ha il compito istituzionale di trasformare queste conoscenze in comportamenti che miglioreranno certamente il livello di assistenza ai malati di tumore e desideriamo ringraziare vivamente tutti i colleghi che hanno contribuito a questa iniziativa e in particolare Dino Amadori che ha coordinato l'intero processo.

Questa iniziativa ha rappresentato anche un momento utile per identificare e definire vuoti culturali e che ci si auspica potranno essere colmati in un successivo progetto finalizzato.

Al Presidente del CNR, Prof. Enrico Garaci, che con grande sensibilità scientifica ha consentito l'attuazione di questo progetto finalizzato quinquennale, consegnamo con piacere questo nostro lavoro che potrà, attraverso la Commissione Oncologica Nazionale del Ministero della Sanità, giungere agli Assessori Regionali della Sanità e al Ministero della Sanità stesso con la speranza che possa servire come base per la produzione di linee guida operative di cui l'oncologia ha bisogno per svilupparsi in modo omogeneo, uniforme e avanzato su tutto il territorio nazionale.

Rosella Silvestrini

Presidente Comitato di Progetto

Progetto Finalizzato Applicazioni Cliniche della Ricerca Oncologica

Umberto Veronesi

Direttore

Progetto Finalizzato Applicazioni Cliniche della Ricerca Oncologica



Consiglio Nazionale delle Ricerche

**BASI SCIENTIFICHE
PER LA DEFINIZIONE DI LINEE GUIDA
IN AMBITO CLINICO PER I TUMORI**

I tumori del colonretto

Coordinatore:

R. Cavaliere, Roma

Gruppo di lavoro:

B. Andreoni, Milano

A. Corinaldesi, Bologna

M. Gasparini, Milano

R. Labianca, Milano

M. Ponz de Leon, Modena

R. Pozzi Mucelli, Trieste

P. Riva, Cesena

R. Rosso, Genova

R. Zucali, Milano

Medico di famiglia:

M. Cappelletti, Alessandria

Gruppo di consenso:

N. Cellini, Roma

B. D'Avanzo, Milano

E. Di Costanzo, Terni

R. Doci, Milano

G. Gardani, Milano

L. Gennari, Milano

C. La Vecchia, Milaffi

M. Lopez, Roma

F. Pantano, Roma

B. Terracini, Torino

R. Tersigni, Roma

M.G. Trovò, Aviano PN

V. Valentini, Roma

1.0 Epidemiologia e fattori di rischio

1.1 Epidemiologia descrittiva

Il carcinoma del grosso intestino rappresenta una delle principali cause di morbosità e mortalità neoplastica in tutti i Paesi occidentali e ad alto sviluppo tecnologico. In Italia si ammalano ogni anno di tumore maligno del colonretto dalle 20 alle 30 mila persone; circa la metà è destinata a morire a causa della malattia. Un'incidenza grezza, in Italia, è di 30-50 nuovi casi, per anno, per 100.000 abitanti; i tassi più alti si registrano nell'Italia centrosettentrionale, quelli più bassi nel meridione. La malattia colpisce uomini e donne con uguale frequenza, sebbene i tumori del retto mostrino una maggior prevalenza nel sesso maschile.

I tumori del grosso intestino presentano almeno tre caratteristiche, che nel loro insieme non si osservano in nessun altro tipo di neoplasia:

- fattori di rischio ambientali ben documentati;
- lesioni precancerose - gli adenomi - che sono i precursori biologici della maggior parte dei carcinomi;
- una sicura base genetica, almeno in una parte di questi tumori.

1.2 Fattori ambientali di rischio

I fattori ambientali che si associano a un aumentato rischio di cancro coloretale sono prevalentemente di natura alimentare. Tra questi, i più documentati da studi caso-controllo sono:

- il consumo di grassi animali (burro, latte, latticini e uova); l'ingestione di carne (specie di manzo);
- una dieta ipercalorica.

Più controverso è il ruolo di altri fattori, quali il consumo di bevande alcoliche e di carboidrati raffinati. Un'alimentazione ricca di frutta e vegetali in genere sembra invece svolgere un ruolo protettivo, sia per il contenuto in fibra non assorbibile, sia per l'abbondanza di fattori vitaminici. Tra i fattori non legati all'alimentazione, molto controverso è il ruolo del fumo di tabacco, mentre sembra esserci un certo accordo sul fatto che l'attività fisica - moderata o intensa - svolga un ruolo protettivo. Non vi è alcun dato consistente sull'eventuale associazione con particolari attività lavorative.

Il medico di medicina generale si trova nella posizione ideale per suggerire al paziente i cambiamenti alimentari opportuni e per ricercare la presenza di obesità, al fine di consigliare la riduzione del peso corporeo anche attraverso l'aumento dell'attività fisica.

Sebbene il gruppo dei fattori di rischio sembri abbastanza fitto, occorre tuttavia sottolineare che si tratta sempre di rischi piuttosto bassi, e lo stesso vale per i fattori protettivi. In altre parole il rischio legato ai vari fattori alimentari, anche se significativo dal punto di vista statistico, non può certo paragonarsi, nelle sue implicazioni pratiche, al rapporto esistente fra fumo e cancro del polmone, o fra virus epatici e carcinoma epatico.

1.3 Polipi coloretali e altri fattori di rischio

Vi è ormai completo accordo - fra clinici e patologi - nel ritenere che la gran maggioranza dei carcinomi coloretali si sviluppi a partire da lesioni inizialmente benigne, i polipi adenomatosi. La sequenza adenoma-carcinoma è stata in principio suggerita da dati morfologici, poi consolidata da dati clinici ed epidemiologici, e ultimamente confermata anche da osservazioni biomolecolari. Ciò tuttavia non esclude che una parte (si ritiene ridotta) di tumori coloretali possa anche svilupparsi *ex novo*, cioè senza essere preceduta da adenomi. L'importanza della sequenza adenoma-carcinoma è intuitiva: essendo i polipi facilmente asportabili per via endoscopica, è teoricamente possibile interrompere tale sequenza - e quindi prevenire lo sviluppo di un tumore maligno - attraverso periodici controlli endoscopici dei soggetti a rischio.

Gli adenomi coloretali sono molto frequenti nella popolazione generale, e non è noto quali e quanti di questi adenomi siano destinati a evolvere verso lesioni maligne (non è noto il tempo richiesto per tale trasformazione). Si ritiene tuttavia che il rischio di evoluzione verso una forma cancerosa sia dipendente:

- dall'istotipo (rischio maggiore per i polipi villosi);
- dalle dimensioni del polipo (sono più soggetti alla trasformazione maligna i polipi di diametro superiore a 1 cm);
- dal numero di polipi (rischio maggiore per i polipi multipli);
- dal grado di displasia.

Un ultimo indicatore di rischio, sia per gli adenomi sia per i carcinomi coloretali, è rappresentato dall'invecchiamento. Sebbene tale fattore sia ovviamente di per sé poco influenzabile, va tenuto presente nel definire le categorie a rischio da sottoporre ad accertamenti endoscopici.

2.0 Fattori familiari ed ereditari

Almeno due tipi di tumore coloretale hanno un'origine sicuramente genetica, di tipo autosomico dominante: la poliposi familiare (o adenomatosis coli, FAP, usando l'acronimo anglosassone) e il cancro coloretale ereditario non su poliposi (sindrome di Lynch, o HNPCC, sempre dall'inglese).

2.1 Poliposi familiare

La diagnosi di FAP è relativamente semplice: l'intero grosso intestino presenta numerose formazioni polipose (di regola non meno di 100), e in molti casi è letteralmente "tappezzato" da migliaia di polipi di varie dimensioni. Più difficile è interpretare quei casi, per altro rari, in cui si osservano dai 50 ai 100 polipi. Il tratto fenotipico (per l'appunto, la poliposi coloretale) non è presente alla nascita, ma si manifesta solitamente fra i 10 ed i 15 anni (pur con varie eccezioni). Vista la natura genetica della malattia, i familiari di primo grado del paziente affetto sono tutti a elevatissimo rischio (dell'ordine del 50% di poter contrarre o di aver già contratto la malattia, e vanno pertanto sottoposti a controlli endoscopici, iniziando all'età di 12-16 anni. Posta la diagnosi di FAP (su base endoscopica e con conferma istologica), il trattamento di scelta è quello chirurgico (colectomia totale con anastomosi ileorettale o proctocolectomia totale con anastomosi ileoanale con pouch), che va di solito eseguito fra i 18 ed i 22 anni.

Se non trattata, la poliposi familiare evolve verso lo sviluppo di un cancro coloretale praticamente nel 100% dei casi. I disturbi per questi pazienti, tuttavia, non si limitano al colonretto: esistono infatti numerose "manifestazioni extracoliche" che vanno ricercate e sorvegliate nel tempo. Fra queste, le più importanti sono:

- adenomi in altri tratti del canale alimentare (particolarmente pericolosi quelli del duodeno, che possono evolvere in carcinomi altamente maligni);
- tumori desmoidi (un tipo di fibroma che insorge spesso in questi pazienti nel mesentere intestinale, nel retroperitoneo o sulle cicatrici degli interventi chirurgici, e che spesso tende a infiltrare le strutture vicine, pur non dando metastasi);
- caratteristiche "macchie" di iperpigmentazione retinica, facilmente visibili all'esame del fondo dell'occhio e di natura sostanzialmente benigna;
- osteomi del cranio e della mandibola;
- alterazioni dentarie di vario tipo.

In presenza di numerose manifestazioni extracoliche (specie osteomi) molti autori preferiscono definire la malattia come sindrome di Gardner. Infine, i pazienti trattati con anastomosi ileorettale sono a rischio di polipi (e di carcinoma) del retto residuo, e vanno pertanto sottoposti a regolari controlli endoscopici.

2.2 Cancro coloretale ereditario

La diagnosi di HNPCC è complessa perché mancano le caratteristiche fenotipiche che permettano di distinguere tali neoplasie dai più comuni carcinomi sporadici. In generale, la HNPCC va sospettata in presenza dei seguenti fattori:

- cancro coloretale in più di una generazione, senza apparente salto di generazione;
- insorgenza del tumore (in uno o più familiari) prima dei 50 anni di età;
- prevalente localizzazione del tumore nel colon destro (ceco, ascendente, trasverso e flessure) e tendenza allo sviluppo di più di un tumore coloretale;
- frequente associazione (nello stesso paziente o in altri membri della famiglia) di carcinomi dell'endometrio, dello stomaco e dell'apparato urogenitale (specie uretere).

In molte famiglie, tuttavia, l'espressione clinica della malattia può essere incompleta, e in questo caso la diagnosi potrà solo essere sospettata; tali famiglie vanno attentamente seguite nel tempo, al fine di verificare l'eventuale comparsa di un quadro clinico più orientativo verso una forma di HNPCC. La terapia del cancro coloretale ereditario (e delle forme sospette) è chirurgica.

2.3 Identificazione e sorveglianza dei pazienti FAP o HNPCC

Sia per la poliposi familiare sia per la sindrome di Lynch sono stati di recente individuati vari geni responsabili, quando mutati, della malattia. La ricerca di queste mutazioni (possibile anche in Italia, in numerosi laboratori altamente specializzati) è di grande importanza pratica, quando possibile, in tutti i casi di HNPCC e in una parte dei casi sospetti. Se infatti viene documentata una mutazione in un determinato nucleo familiare, sarà possibile ricercare la stessa anomalia nei familiari a rischio di cancro; coloro che risulteranno positivi saranno ovviamente sorvegliati nel tempo con particolare attenzione, poiché il rischio di sviluppare un cancro del grosso intestino (o di altri organi bersaglio) è teoricamente del 100%. I familiari che risulteranno negativi saranno rassicurati, e non avranno bisogno di controlli endoscopici. È bene tuttavia sottolineare che tali test sono stati elaborati solo negli ultimi due anni, e che pertanto occorrerà tempo prima di poter valutare la loro reale rilevanza nella diagnosi (specie nel caso della HNPCC).

Per quanto concerne la FAP, i soggetti a rischio vanno individuati in base alla loro posizione nell'albero genealogico della famiglia (fratelli o figli di individui affetti), oppure in base ai sopramenzionati test biomolecolari. I soggetti a rischio dovrebbero eseguire un primo accertamento endoscopico fra i 12 e i 16 anni di età e quindi, in caso di negatività, ripetere tale accertamento ogni 2-3 anni fino ai 40-45 anni.

I soggetti a rischio di HNPCC saranno anch'essi individuati in base alla loro posizione nell'albero genealogico, oppure in base ai test biomolecolari (che, al momento attuale, permettono di riconoscere non più del 15-20% di tutte le famiglie con un quadro clinico di HNPCC). Tali soggetti dovrebbero eseguire una prima colonscopia attorno ai 25 anni di età. Un intervallo ideale, più adeguato per un'attenta sorveglianza, potrebbe essere quello di 2-3 anni, possibilmente per tutta la durata della vita. Altri accertamenti, sempre a partire dai 25-30 anni, saranno rivolti alla diagnosi precoce dei tipi di tumore che caratterizzano la sindrome (endometrio, stomaco e apparato urinario in particolare).

2.4 Familiarità neoplastica

Oltre alle sindromi ereditarie, una più o meno spiccata familiarità neoplastica per tumori coloretali è presente in circa il 10% dei pazienti con tumori del grosso intestino. Detto in termini diversi, i familiari di primo grado di pazienti con carcinoma colrettale presentano un rischio per questo tipo di tumore che è circa tre volte maggiore rispetto a quello di individui senza familiarità. Vi è un generale consenso, pertanto, nel suggerire un accertamento colonscopico - solitamente attorno ai 45-50 anni - a tutti i parenti di primo grado di pazienti che abbiano sviluppato tumori del grosso intestino apparentemente sporadici. Più controverso è se ripetere tali accertamenti a intervalli di tempo regolari, sottoponendo così il familiare a rischio a un intenso piano di sorveglianza.

Il medico di medicina generale, attraverso l'anamnesi individuale, a cui spesso è collegata la cura del nucleo familiare, opera in una realtà idonea a riconoscere la FAP, la sindrome di Lynch e la generica familiarità neoplastica specifica per la sede. Egli può pertanto consigliare a ognuna delle tre categorie l'iter diagnostico, terapeutico e di sorveglianza più appropriato per la corretta gestione di questi pazienti e dei loro familiari a rischio.

2.5 Screening del carcinoma colrettale

Al di fuori dei suddetti gruppi a rischio, metodi efficaci di screening del cancro colrettale includono la ricerca del sangue occulto e l'endoscopia. Non ci sono evidenze che consentano di affermare quali di questi due metodi sia più efficace, e non esistono attualmente i presupposti per adottare, al di fuori di studi clinici controllati, un programma di screening sulla popolazione generale.

3.0 Anatomia patologica dei tumori del colonretto

Le neoplasie del grosso intestino prevalenti sono di natura epiteliale, e secondo il loro comportamento biologico, benigno o maligno, sono chiamate rispettivamente adenomi o carcinomi. Questi tumori rappresentano un interessante modello di cancerogenesi, in quanto le fasi principali della loro storia naturale sono abbastanza note, con un chiaro passaggio dalle forme benigne a quelle maligne.

3.1 Gli adenomi (o polipi)

Possono presentare una diversa morfologia, secondo la presenza o meno di un peduncolo (peduncolati o sessili) e la loro architettura generale; la mucosa, infatti, può essere costituita da ghiandole allungate, tubuliformi, oppure può sollevarsi in sottili proiezioni digitiformi, dando luogo nel primo caso agli adenomi tubulari e, nel secondo, agli adenomi villosi. Se i due tipi di struttura coesistono, l'adenoma viene chiamato tubulare quando ha un aspetto tubuliforme per almeno i suoi tre quarti, villosi se più della metà ha un architettura villosa, e tubulovilloso quando l'aspetto villosi ne rappresenta una parte fra un quarto e la metà. Gli adenomi tubulari sono in genere peduncolati, mentre i villosi sono quasi sempre sessili. Gli adenomi sono tubulari nel 90-95% dei casi, villosi nell'uno per cento e misti nel 5-10%.

Gli adenomi tubulari

Insorgono in circa la metà dei casi nel sigmaretto, e nella metà dei casi come lesione unica; quando sono di piccole dimensioni sono sessili, ma crescendo (fino a un massimo di 2-3 cm) acquistano un sottile peduncolo connettivo-vascolare rivestito in genere da mucosa normale, sulla cui estremità è situata la "testa" della neoplasia; questa è costituita da una proliferazione di ghiandole ramificate in vario modo, con o senza produzione di muco.

Gli adenomi villosi

Sono localizzati soprattutto nel sigmaretto come lesioni sessili di ampie dimensioni (fino a circa 10 cm di diametro), facilmente sanguinanti.

3.2 Gli adenocarcinomi

I tumori maligni sono sempre adenocarcinomi. Sono distribuiti variamente lungo il decorso del grosso intestino, preferendo il colon sinistro in una percentuale di casi variabile fra il 50 ed il 70%, secondo le casistiche e le zone geografiche; recentemente viene riportato un aumento delle localizzazioni nel colon destro, fino al 25% del totale dei casi. Macroscopicamente il loro aspetto varia secondo la sede, essendo a destra vegetanti, mentre a sinistra formano una placca ulcerata, che può interessare ad anello l'intera circonferenza dell'intestino, provocando una stenosi.

L'adenocarcinoma del colon insorge all'interno degli adenomi, in particolare di quelli villosi con diametro superiore ai 4 cm; negli adenomi tubulari o tubulovillosi la trasformazione maligna ha luogo, in genere, nelle aree con architettura villosa. Il passaggio dalla neoplasia benigna a quella maligna segue le classiche fasi morfologiche della progressione tumorale: displasia di vario grado (lieve, media, grave), carcinoma in situ, carcinoma infiltrante; l'infiltrazione, a sua volta, interessa direttamente la parete intestinale negli adenomi sessili, mentre in quelli peduncolati coinvolge dapprima il peduncolo.

La trasformazione adenoma-carcinoma è secondaria a una serie di modificazioni del genoma della popolazione neoplastica, alcune delle quali sono ormai note, come mutazioni del gene *apc* (adenomatous polyposis coli) e del gene *ras*, ipometilazione del DNA, perdita allelica nel cromosoma 18q (*DM* deleted in colon cancer) e nel cromosoma 17p (gene *p53*).

3.3 Fattori di indicazione prognostica

Come per le altre neoplasie più comuni, anche per il colonretto sono stati ricercati parametri biologici in grado di fornire indicazioni prognostiche. Questi studi, tuttavia, sebbene interessanti ai fini di una caratterizzazione biologica, raramente hanno fornito risultati applicabili alla pratica clinica. Il motivo va principalmente ricercato nella stretta dipendenza della prognosi di questi pazienti dalla stadiazione al momento della diagnosi. In altre parole, i vari parametri studiati solitamente si mostravano legati alla sopravvivenza in analisi univariata, ma tale correlazione veniva per lo più persa quando, in analisi multivariata, si introduceva anche la variabile "stadio". Ne consegue che la ricerca di indicatori biologici andrebbe eseguita all'interno di ciascuna classe di Dukes o TNM (vedi paragrafo 4).

Dopo queste premesse, i principali risultati possono così riassumersi:

Ploidia

Due terzi dei carcinomi coloretali sono in genere aneuploidi e un terzo diploidi; i carcinomi aneuploidi sembrano avere una prognosi più grave, anche se non vi è consenso assoluto su tale dato.

Cinetica cellulare

Dagli studi finora condotti si è dedotto un significato prognostico della sola fase S (o S+G₂) citofluorimetrica, mentre contrariamente a quanto osservato in altri tumori (per esempio quello della mammella), non vi è una evidenza concreta di un rapporto tra cinetica cellulare (valutata con ³H-tirnidina, PCNA, bromodeossiridina, Ki-67 e altri metodi) e prognosi, se non limitatamente a qualcuno degli stadi di Dukes.

Espressione di oncogeni e antioncogeni

Le neoplasie coloretali possono esprimere vari oncogeni o geni soppressori (*p53*, *K-ras*, *c-erbB-2*, *e-myc*, *nm23* e tanti altri); nessuno di questi nuovi parametri si è dimostrato di utilità clinica quale indicatore prognostico, sebbene sempre maggiore sia l'evidenza dell'associazione tra l'iperespressione di *p53* e una prognosi più severa.

Miscellanea

Molti altri parametri sono stati studiati nei carcinomi coloretali (tipo di mucine, infiltrazione linfocitaria, pattern di crescita, citochine, densità di capillari, eccetera), e solo il fattore VIII (angiogenesi) si è rivelato di una qualche utilità sul piano clinico. È auspicabile che informazioni cliniche rilevanti possano essere fornite dagli studi attualmente in corso nell'ambito del progetto CNR-ACRO.

4.0 Classificazioni dei carcinomi del colonretto

La stadiazione del carcinoma coloretale, secondo il sistema TNM, è universalmente accettata per stimare la prognosi, definire la terapia più adatta e valutare i risultati. Consente una descrizione dell'estensione della malattia neoplastica in un dato momento, ricorrendo a tre parametri:

-
- l'estensione del tumore primario (fattore T);
-
- l'estensione del coinvolgimento linfonodale (fattore N);
-
- le metastasi a distanza (fattore M).

La combinazione dei tre elementi permette di assegnare il singolo tumore a uno stadio, che ha una prognosi e una terapia proprie.

La stadiazione clinica (cTNM) è impiegata per valutare l'estensione della malattia prima di intraprendere qualsiasi

terapia. La stadiazione chirurgica (sTNM) consente l'acquisizione di elementi aggiuntivi sull'estensione del processo neoplastico nei pazienti sottoposti alla resezione del colon o del retto. La stadiazione patologica (pTNM) consente infine precisazioni sul materiale patologico asportato nel corso dell'exeresi chirurgica, mentre la stadiazione autoptica (aTNM) fornisce informazioni *post mortem*.

4.1 Classificazione TNM-UICC dei carcinomi del colonretto

- ○ T₁ Tumore che invade la sottomucosa
 - T₂ Tumore che invade la muscolare propria
 - T₃ Tumore che penetra nei tessuti pericolici e perirettali
 - T₄ Tumore che invade direttamente altri organi
- N₀ Non metastasi nei linfonodi regionali
- N₁ Metastasi in 1-3 linfonodi pericolici o perirettali
- N₂ Metastasi in 4 o più linfonodi pericolici o perirettali
- N₃ Metastasi in uno o più linfonodi lungo i tronchi vascolari
- M₀ Assenza di metastasi a distanza
- M₁ Metastasi a distanza

4.2 Suddivisione in stadi dei carcinomi del colonretto

- Stadio I T₁₋₂ N₀ M₀ (Dukes A)
- Stadio II T₃₋₄ N₀ M₀ (Dukes B)
- Stadio III Ogni T - N₁₋₂₋₃ M₀ (Dukes C)
- Stadio IV Ogni T - Ogni N - M₁ (Dukes D)

4.3 Classificazione secondo Dukes (modificata Astler-Coller)

- Stadio A Infiltrazione limitata alla mucosa
- Stadio B₁ Infiltrazione che si estende alla muscolare senza attraversarla - Linfonodi indenni
- Stadio B₂ Infiltrazione che attraversa la muscolare - Linfonodi indenni
- Stadio C₁ Come B₁, ma con metastasi linfonodali
- Stadio C₂ Come B₂, ma con metastasi linfonodali
- Stadio D Metastasi a distanza

5.0 Diagnostica

Gli accertamenti diagnostici devono essere guidati dalla valorizzazione dei segni e dei sintomi emergenti durante un accurata visita clinica che comprenda anche l'esecuzione di un'esplorazione rettale digitale. Un'esplorazione rettale è un esame semplice che, pur limitandosi solo al tratto distale del retto, può consentire di svelare sino al 10-15% dei tumori del grosso intestino.

Considerata l'importanza della visita clinica, nella diagnostica del carcinoma coloretale deve essere valorizzato il ruolo del medico di medicina generale. Il medico di famiglia può, meglio di ogni altro, conoscere lo stile di vita e i fattori di rischio dei propri pazienti; inoltre può svolgere un ruolo insostituibile nel fornire informazioni e consigli, riducendo così l'ansia e l'angoscia collegate con l'interpretazione soggettiva dei sintomi e delle procedure diagnostiche proposte. Una miglior comunicazione tra medico di famiglia e medico specialista si traduce in un vantaggio concreto per il paziente sia nella fase diagnostica sia nel follow-up.

5.1 Esami di maggiore utilità nella diagnosi

Rettosigmoidoscopia

Eseguita con strumento flessibile, è di facile esecuzione e ben tollerata, e richiede una preparazione semplice, consistente in un microclistere due ore prima dell'esame. Possiede discreta sensibilità, dal momento che il 70% dei carcinomi sporadici del grosso intestino è localizzato nel colon sinistro. Inoltre la rettosigmoidoscopia, applicata come test di screening e associata a eventuale polipectomia, sembra indurre una significativa riduzione della mortalità da carcinoma coloretale. La sola limitazione consiste nell'ovvia inadeguatezza diagnostica nei confronti delle lesioni del colon prossimale.

Colonscopia

È un'indagine discretamente invasiva, che richiede una preparazione fastidiosa per il paziente (somministrazione di un purgante nel pomeriggio del giorno precedente), compensata peraltro dall'accuratezza diagnostica per i tumori del grosso intestino, con sensibilità e specificità superiori al 95%. Nel settore dello screening, è indispensabile in popolazioni a rischio (familiarità, polipi o carcinomi coloretali pregressi, presenza di malattie infiammatorie intestinali) e consente il trattamento simultaneo di eventuali polipi presenti. Le complicanze si verificano nell'1-2% dei casi circa: il sanguinamento dopo polipectomia è più frequente, mentre molto rara è la perforazione, che necessita però di intervento chirurgico con carattere d'urgenza.

La colonscopia è comunque indicata prima del trattamento dei tumori del grosso intestino allo scopo di escludere l'esistenza di polipi o tumori sincroni.

Clisma con doppio mezzo di contrasto

Possiede una sensibilità globale del 94%. Nel caso dei polipi, la sensibilità dipende dalle dimensioni: 22% per i polipi di 2-3 mm, 56% per i polipi di 4-5 mm, 83% per polipi compresi tra i 6 e i 9 mm, quasi il 100% per i polipi maggiori di 1 cm. L'accuratezza diagnostica è molto variabile in rapporto all'esperienza del radiologo e alla preparazione intestinale, che deve essere accurata dal momento che eventuali residui fecali interferiscono con la qualità dell'esame. Il clisma con doppio mezzo di contrasto è preferibile alla colonscopia nel dubbio di lesioni perforate e nelle neoplasie stenose che non consentono la progressione dell'endoscopio (preferibile in tali casi il clisma con mezzo di contrasto idrosolubile), ed è la procedura diagnostica di elezione nei pazienti che rifiutano l'endoscopia o qualora l'endoscopia risulti incompleta per mancata osservazione di tutto il colon.

Le limitazioni del clisma a doppio contrasto consistono prevalentemente nella necessità di ricorrere all'endoscopia per la biopsia o la rimozione delle lesioni diagnosticate e nell'interferenza con un eventuale TC che non può essere eseguita prima che siano trascorsi 4-5 giorni circa. Anche il clisma opaco, come la colonscopia, presenta raramente il rischio di perforazione, con necessità di intervento chirurgico immediato.

5.2 Esami utili nella stadiazione clinica

Ecografia epatica

Essendo il fegato il principale organo bersaglio delle metastasi a distanza (presenti in circa il 15-20% dei pazienti al momento della prima osservazione), l'ecografia epatica è un esame indispensabile nella valutazione clinica pretrattamento. Sotto guida ecografica è possibile anche l'esecuzione di biopsie percutanee.

Ecografia transrettale e transvaginale

Non ha valore di accertamento diagnostico di primo livello, ma è importante per una stadiazione clinica pretrattamento nei tumori del retto (non può essere eseguita nei tumori stenosanti). L'accuratezza diagnostica varia dal 77 al 93% per lo studio del parametro T, ma è inferiore per lo studio del parametro N (sensibilità 50%, specificità 70%). L'esame è molto utile, in presenza di tumori precoci, per decidere la fattibilità di un intervento conservativo (escissione transanale, ecc.).

TC addominopelvica

Non ha valore di accertamento diagnostico di primo livello, mentre è talora utile per una stadiazione clinica pretrattamento relativa all'estensione locoregionale e alla presenza di metastasi a distanza. L'esame permette una buona definizione del parametro T. La TC ha una bassa accuratezza diagnostica nel definire il parametro N per la possibile presenza di metastasi microemboliche, e presenta la stessa accuratezza diagnostica dell'ecografia per le metastasi epatiche.

Altre indagini

La radiografia del torace è un esame indispensabile nella valutazione clinica prechirurgica. In casi selezionati, la radiografia convenzionale può essere integrata dalla TC del torace.

La scintigrafia ossea e la radiografia standard di segmenti scheletrici hanno indicazioni molto selezionate (stadiazione clinica in malattia avanzata, sintomi dolorosi localizzati a livello di circoscritti segmenti scheletrici). Non devono essere utilizzate come indagini di routine.

5.3 Marcatori tumorali

Nel carcinoma coloretale il dosaggio dei marcatori tumorali non ha finalità diagnostiche. La loro determinazione è comunque opportuna prima del trattamento per poter contare su un parametro di riferimento durante il successivo follow-up. È consigliabile il dosaggio del CEA e di uno dei due marcatori mucinici più importanti (TAG 72 oppure CA 19.9) perché il dosaggio combinato di due marcatori riduce la percentuale di falsi negativi.

5.4 Algoritmi diagnostici

Verranno proposti alcuni algoritmi diagnostici relativi ai quadri clinici di più frequente riscontro. Gli algoritmi devono essere letti con flessibilità, in rapporto alle caratteristiche specifiche di ogni singolo paziente (stadiazione particolare della malattia, patologie associate, età del paziente, eccetera). Per il programma di sorveglianza dei soggetti asintomatici si rimanda ai paragrafi 2.3, 2.4 e 2.5.

Paziente con proctorragia

Il primo approccio diagnostico, in presenza di sangue rosso vivo o coagulato, ovvero di materiale ematico trasformato commisto a feci, consiste nell'endoscopia o nel clisma con doppio mezzo di contrasto. Qualora l'emorragia sia acuta e di entità tale da indurre o da rendere possibile un'instabilità emodinamica, il paziente deve essere ricoverato in ambiente ospedaliero idoneo.

Paziente con anemia

Un'emorragia cronica a stitlicidio può indurre un'anemia anche molto grave, pur in assenza di un'importante instabilità emodinamica. In particolare, in un paziente anziano con anemia grave deve essere sospettata una neoplasia colica (particolarmente frequente il tumore vegetante del colon destro). Dopo gli esami di laboratorio atti a valutare la gravità e il tipo di anemia (in genere ipocromica, microcitica, sideropenica), ed eventualmente dopo la ricerca di sangue occulto nelle feci, è necessario eseguire un clisma con doppio mezzo di contrasto o una colonscopia. Trattandosi spesso di pazienti anziani, ed essendo l'eventuale tumore più frequente nel colon destro, il clisma con doppio mezzo di contrasto è, a parità di condizioni logistiche, il primo esame strumentale da consigliare.

Paziente con dolore e irregolarità dell'alvo (paziente "colitico")

In presenza di un quadro clinico meno specificatamente orientato verso una patologia coloretale, l'approccio diagnostico è sicuramente più complesso: gli esami diagnostici di primo livello sono comunque rappresentati dall'esplorazione rettale più il clisma con doppio mezzo di contrasto e/o l'endoscopia (con eventuale biopsia o polipectomia).

Paziente con quadro clinico di tipo occlusivo

In presenza di un quadro occlusivo (chiusura dell'alvo a gas e feci, distensione addominale, dolori di tipo iperperistaltico, disidratazione), il paziente deve essere ricoverato. In ospedale, contemporaneamente a un trattamento intensivo di riequilibrio idroelettrolitico, dovranno aver luogo in tempi brevi i seguenti esami fondamentali ai fini diagnostici: esplorazione rettale, radiografia dell'addome senza mezzo di contrasto, eventualmente clisma opaco con mezzo di contrasto (in genere idrosolubile) e/o colonscopia.

Paziente con diagnosi nota di colite cronica ulcerosa idiopatica

È opportuna in questi casi una sorveglianza endoscopica con le seguenti modalità:

-
- una colonscopia deve essere eseguita dopo 8 anni dall'inizio dei sintomi di pancolite (estesa oltre la flessura epatica) e dopo 12-15 anni dall'inizio di sintomi colitici con origine a sinistra (interessamento solo del colon distale);
-
- un controllo colonscopico deve essere eseguito ogni 1-2 anni con biopsie su ogni lesione sospetta e, in ogni caso, con biopsie su mucosa apparentemente normale, a 10-12 cm d'intervallo una dall'altra lungo tutto il colonretto;
-
- l'esame istologico deve essere affidato a patologi esperti. Se vi è una displasia moderata, un controllo endoscopico e biotico deve essere eseguito dopo 3-6 mesi. Una colectomia totale (o una proctocolectomia) deve essere presa in considerazione per displasia grave certa, per lesioni macroscopiche sospette anche con displasia lieve, o in caso di persistenza di una displasia lieve o moderata in controlli successivi.

6.0 Trattamento

6.1 Trattamento endoscopico

Sempre che sia possibile, i polipi del grosso intestino vanno rimossi per via endoscopica. La rimozione deve essere completa per consentire ai patologi di formulare una precisa valutazione (polipo benigno o maligno; polipectomia oncologicamente completa o non completa).

L'asportazione endoscopica di un polipo maligno, che rientra nel cancro coloretale stadio A di Dukes, deve essere completa alla valutazione del patologo, con margini sicuramente liberi da infiltrazione neoplastica in tutte le sezioni correttamente orientate, e senza invasione di vasi linfatici. Ove queste condizioni non si realizzino, l'asportazione è

non completa e al paziente dovrà essere proposto l'intervento chirurgico. Scelte alternative sono attuabili in condizioni di rischio operatorio elevato.

6.2 Trattamento chirurgico

Colon

La chirurgia radicale per l'adenocarcinoma del colon è schematicamente vincolata a due procedure:

- l'emicolectomia, resezione includente il colon destro o sinistro con il rispettivo angolo oppure i due angoli colici in rapporto alla sede del tumore;
- la linfadenectomia regionale, estesa ai 3 livelli della rispettiva "ascella" mesocolica, sino all'origine del peduncolo vascolare regionale, apice della dissezione. Per quanto riguarda il peduncolo colico medio, la linfadenectomia deve includere i linfonodi all'origine, rispettando i vasi del peduncolo stesso in rapporto al tipo di resezione.

Sigma

Per i tumori localizzati al sigma medio o alto, la sigmoidectomia è estesa al terzo distale di colon sinistro e al tratto intraperitoneale del retto. L'apice della linfadenectomia è all'origine dell'arteria mesenterica inferiore (AMI), eventualmente scheletrizzando l'AMI stessa per conservare l'arteria emorroidaria superiore (è una procedura "datata" ma a volte utile per evitare anastomosi extraperitoneali a più elevato rischio di deiscenza).

Per i tumori del giunto rettosigmoideo, la resezione distale cade in sede extraperitoneale a livello del terzo medio del retto; l'escissione totale del mesoretto non è richiesta in virtù della diffusione centripeta di questa localizzazione.

Trova indicazione (anche se consensi non unanimi) la simultanea annessiectomia bilaterale.

Retto extraperitoneale

La strategia chirurgica non può prescindere da alcune considerazioni di estrema importanza:

- l'invasività locale esprime il suo massimo potenziale nel terzo inferiore del retto, per infiltrazione radiale del mesoretto e dei vasi linfatici e venosi peritumorali, che si è dimostrata all'origine delle frequenti recidive pelviche;
- la limitata tendenza all'infiltrazione neoplastica longitudinale delle pareti rettali, che ha consentito di cancellare la regola dei 5 cm per il margine distale di resezione, con un significativo recupero di interventi conservativi nei confronti delle resezioni addominoperineali secondo Miles;
- il significato della radioterapia, pre o postoperatoria, nel diminuire il rischio di recidiva pelvica dopo chirurgia radicale.

Sulla base di queste acquisizioni, la chirurgia radicale per il carcinoma del retto extraperitoneale deve prevedere:

- l'asportazione totale del mesoretto per dissezione su piani avascolari e mantenendo l'integrità della fascia mesoretale;
- la linfadenectomia che parte dall'origine dell'AMI inferiore e include distalmente, in continuità con il mesoretto, le stazioni medialì ai vasi ipogastrici.

Per i tumori del terzo medio e distale trova una indicazione, accanto alla resezione addominoperineale (APR), che conserva un suo ruolo, la conservazione degli sfinteri mediante anastomosi coloanale (CAA) seguita da derivazione temporanea (ileo e colostomia) con ripristino della normale canalizzazione dopo 3-6 settimane.

La chirurgia radicale per cancro del retto deve prevedere, al di là della colostomia definitiva che segue all'APR e della derivazione temporanea dopo CAA, altre sequele che riguardano prevalentemente le funzioni urinaria e sessuale. L

incidenza di questi inconvenienti si è peraltro ridotta negli ultimi anni grazie alla realizzazione di tecniche chirurgiche "nerve sparing" che mirano alla conservazione delle strutture nervose specifiche (nervi ipogastrici e presacrali e plesso pelvico) senza peraltro interferire con la necessaria radicalità.

Anche il "nerve sparing" unilaterale può consentire il recupero, precoce o tardivo, delle funzioni urosessuali in una discreta percentuale di casi.

6.3 Trattamento radioterapico

Radioterapia adiuvante del carcinoma del retto

Per radioterapia adiuvante s'intende il trattamento radiante eseguito nei pazienti resecabili in prima istanza. Nell'integrazione terapeutica, la radioterapia trova indicazione negli stadi II-III/B-C, del retto, per i quali appare dimostrata l'efficacia nel ridurre l'incidenza di recidive pelviche. In termini di sopravvivenza non è stata ancora dimostrata una sua azione statisticamente significativa; tuttavia si segnala che nella maggior parte degli studi clinici è stato constatato un incremento della sopravvivenza nei pazienti trattati con radioterapia adiuvante.

La radioterapia deve essere eseguita mediante acceleratore lineare con fotoni di alta energia. Il volume bersaglio deve corrispondere alla metà posteriore della pelvi. La durata del trattamento, abitualmente compresa fra le 3 e le 6 settimane, è funzione della dose totale prescritta e delle modalità di frazionamento (numero di sedute per settimana).

Il trattamento adiuvante può essere eseguito prima o dopo l'intervento chirurgico. Al momento attuale non è ancora definita quale delle due modalità (pre o postoperatoria) sia ottimale, anche se c'è una preferenza per la radioterapia postoperatoria nel Nord America e per quella preoperatoria in Europa. La modalità postoperatoria permette una miglior selezione dei pazienti candidati all'integrazione terapeutica, mentre la radioterapia preoperatoria è gravata da una minore incidenza di effetti collaterali, e può rendere più probabile un intervento conservativo della funzionalità sfinteriale.

La radioterapia postoperatoria dovrebbe avere inizio entro 2-3 mesi dall'atto chirurgico. Ai fini radioterapici è importante che dopo la resezione addominoperineale il chirurgo impedisca la discesa delle anse del tenue nel piccolo bacino; ciò al fine di evitare gli effetti collaterali maggiori dovuti alla radioterapia, anche se sono comunque da prevedere fenomeni acuti, in particolare l'enterite attinica, di regola reversibili.

La radioterapia preoperatoria eseguita con frazionamento tradizionale (5 sedute per settimana) deve essere seguita dal trattamento chirurgico entro 4-8 settimane. Non sono di regola da prevedere importanti effetti collaterali legati al trattamento, e non si è registrato ancora un aumento delle complicanze perioperatorie.

L'intensificazione di efficacia della radioterapia mediante la somministrazione concomitante di farmaci antineoplastici o l'uso di frazionamenti non tradizionali è attualmente oggetto di studi clinici prospettici.

Tumore del retto localmente avanzato non resecabile

In questa presentazione di malattia, la radioterapia eseguita mediante fotoni di alta energia, associata o meno alla chemioterapia, si propone come trattamento di prima scelta con l'obiettivo di ricondurre la malattia nei limiti della resecabilità. Rispetto alla terapia preoperatoria neoadiuvante eseguita in pazienti resecabili, in questi casi sono previste dosi e durata superiore, con probabile maggiore incidenza di effetti collaterali.

6.4 Trattamento medico

Colon: chemioterapia adiuvante

Allo stato attuale delle conoscenze, la maggior parte degli autori ritiene che nei pazienti operati con intenti radicali per neoplasia in stadio C di Dukes sia indicato somministrare una chemioterapia a scopo adiuvante: quest'opinione si basa sui risultati ottenuti da alcuni importanti studi clinici randomizzati su larga scala, condotti sia negli Stati Uniti sia in Europa, che hanno mostrato un significativo prolungamento della sopravvivenza libera da malattia e globale mediante

l'impiego di svariate modalità chemioterapiche (5-fluorouracile intraportale per 7 giorni dopo l'intervento, 5FU per via endovenosa + levamisolo per 12 mesi, 5FU + acido folinico per via endovenosa per 6-12 mesi). Attualmente sono in corso numerosi studi che si propongono di definire quale sia il trattamento ottimale. È ancora oggetto di dibattito al di fuori di studi clinici controllati se un trattamento chemioterapico nei casi allo stadio B di Dukes possa trovare indicazione.

Retto: chemioterapia adiuvante

Nel carcinoma del retto operato con intenti di radicalità, alcuni studi hanno indicato l'utilità della chemioterapia (sia in termini di riduzione delle recidive locali sia di aumento della sopravvivenza globale) quando associata alla radioterapia postoperatoria. Meno definito è il ruolo della chemioterapia neoadiuvante che, in associazione alla radioterapia, è ancora oggetto di studi clinici controllati, al di fuori dei quali non è possibile formulare suggerimenti comportamentali.

Colonretto: metastasi diffuse

Nei carcinomi coloretali trattati mediante chemioterapia sistemica, la percentuale di risposte obiettive non supera generalmente il 20-30% con una sopravvivenza globale di circa 11-12 mesi. La maggior parte degli esperti concorda per altro sull'opportunità di ricorrere a un trattamento chemioterapico sistemico nei pazienti con metastasi a distanza e/o con estensione locoregionale di malattia al di là dei limiti di un approccio chirurgico o radioterapico. È stata infatti dimostrata la possibilità di ottenere un rallentamento evolutivo della malattia (vantaggio in sopravvivenza rispetto a pazienti trattati con sola terapia di supporto) con effetti favorevoli sulla qualità della vita residua e sui sintomi legati alla malattia. Inoltre, gli effetti collaterali degli schemi chemioterapici più utilizzati sono di regola contenuti, anche se va sottolineata l'imprevedibilità e la potenziale gravità di alcune manifestazioni tossiche, soprattutto a livello dell'apparato gastroenterico (mucosite e diarrea); ciò rende indispensabile che il trattamento venga gestito dall'oncologo medico nell'ambito di strutture idonee, e che vi sia un elevato livello di collaborazione con il medico di famiglia.

Il farmaco maggiormente utilizzato è tuttora il 5 fluorouracile; la modalità di somministrazione più attiva è rappresentata dall'infusione endovenosa, più o meno prolungata, mentre appare ormai assodato che l'associazione con agenti "modulatori" (soprattutto acido folinico o metotrexate) è in grado di migliorarne, anche se in misura limitata, l'efficacia.

È evidente che, in considerazione dell'attività tuttora poco soddisfacente dimostrata dalla chemioterapia sistemica, ampio spazio va riservato agli studi clinici controllati miranti a valutare nuove combinazioni o strategie terapeutiche, o farmaci innovativi: tra questi ultimi, di particolare interesse sono il tomudex, l'oxaliplatino, l'irinotecan (CPT 11), la doxifluridina e l'uracil-tegafur (UFT).

L'uso della chemioterapia nei pazienti anziani è tuttora al vaglio della ricerca clinica; in particolare resta ancora da chiarire se vadano impiegati regimi terapeutici specificamente disegnati per questi pazienti.

Al momento attuale non esistono dati clinici probanti a favore dell'impiego di agenti immunoterapici nei tumori coloretali.

6.5 Aspetti particolari di trattamento

Recidive pelviche

Non è possibile tracciare linee guida omogenee e uniformemente applicabili in tutte le situazioni cliniche di questo tipo. È opportuno che la strategia terapeutica sia personalizzata alle condizioni cliniche del paziente e alla sede e al volume della recidiva, nonché alle caratteristiche dei precedenti atti terapeutici.

La chirurgia merita un ruolo di primo piano quando tecnicamente proponibile, con particolare riferimento alle recidive anastomotiche successive a interventi chirurgici conservativi dello sfintere anale. Se possibile, la chirurgia dovrebbe essere sempre associata in fase preoperatoria o eventualmente postoperatoria alla radioterapia.

Nelle recidive pelviche non anastomotiche la radioterapia è di regola la prima scelta, eventualmente con intendimento preoperatorio, anche se è raramente seguita da un recupero di operabilità. In ogni caso il trattamento radiante associato o meno alla chemioterapia si dimostra comunque efficace sotto il profilo sintomatico, con effetto palliativo non di rado duraturo nel tempo.

Metastasi epatiche

La chirurgia costituisce il trattamento di elezione delle metastasi isolate tecnicamente resecabili, e permette di ottenere una sopravvivenza a 5 anni vicina al 30%. Tale indicazione sussiste anche per metastasi multiple (ma in numero non superiore a 3), per le quali è possibile raggiungere una sopravvivenza a 5 anni del 20%.

Qualora le localizzazioni epatiche siano in numero superiore a 3 o tecnicamente non resecabili, una possibile opzione terapeutica, accanto alla chemioterapia sistemica, è la chemioterapia locoregionale intrarteriosa che, in casi selezionati (interessamento parenchimale non superiore al 50%) e mediante l'impiego dei moderni dispositivi di infusione, appare in grado di ottenere un'elevata percentuale di risposte obiettive (RC+RP) e un possibile prolungamento della sopravvivenza. Il farmaco attualmente più utilizzato è la fluorodesossipuridina. Questa strategia terapeutica si basa su solide argomentazioni anatomofisiologiche e farmacologiche, ma trova un suo limite applicativo negli alti costi, nell'elevato livello organizzativo richiesto e nella possibilità di complicazioni anche importanti. È quindi bene arruolare questi pazienti in studi clinici controllati anche per valutare nuovi farmaci o nuove associazioni terapeutiche (per esempio chemioterapia locoregionale in associazione alla sistemica).

7.0 Carcinoma epidermoide

È una neoplasia piuttosto rara con epidemiologia, eziopatogenesi e storia naturale diverse dal cancro coloretale. È comunque opportuno sottolineare che il trattamento di elezione del carcinoma epidermoide consiste nell'associazione radiochemioterapica, che consente di ottenere una regressione completa del tumore in oltre l'80% dei pazienti. La chirurgia, conservativa o più spesso demolitiva, trova indicazione ogni volta che la risposta al trattamento radiochemioterapico non sia stata completa e nei casi di recidiva.

8.0 Follow-up dopo trattamento con intenti curativi

È presupposto indispensabile, per ogni corretto follow-up, che in occasione del precedente trattamento "curativo" sia stata esclusa la presenza di altre lesioni neoplastiche sincrone del grosso intestino mediante una pancolonscopia. Inoltre devono ovviamente essere stati eseguiti tutti gli accertamenti diagnostici allo scopo di escludere - nei limiti del possibile - l'esistenza di malattia residua locoregionale o di metastasi a distanza. Nel caso in cui, prima del trattamento con intenti "curativi", un marcatore oncologico (CEA, TAG 72 o CA 19-9) fosse alterato, un controllo post-trattamento dovrebbe documentarne la normalizzazione.

8.1 Follow-up dopo polipectomia completa

La sorveglianza endoscopica si articola in maniera diversa in rapporto al fatto che il polipo rimosso (per via endoscopica o per via transanale chirurgica) fosse adenomatoso benigno o maligno, singolo o multiplo. Nei polipi maligni, il follow-up si differenzia nel caso di polipo sessile o di polipo peduncolato (con relativo livello di invasione) ed in rapporto alla completezza della polipectomia (margine di resezione libero da infiltrazione neoplastica, invasione dei vasi linfatici, grado di differenziazione). Nella tabella è indicato uno schema di follow-up consigliabile dopo polipectomia.

	3 mesi	6 mesi	1 anno	3-4 anni	ogni 5 anni
Adenoma singolo				√	√

Adenomi multipli			✓	✓	✓
Polipo maligno	✓ (*)	✓ (*)	✓	✓	✓

(*) sorveglianza endoscopica della sede della polipectomia (nel colon sinistro è sufficiente una rettosigmoidoscopia).

Tabella 1 Follow-up endoscopico (pancolonscopia) In pazienti sottoposti a polipectomia (si considera acquisito il dato di assenza, documentata con colonscopia, di lesioni neoplastiche sincrone in occasione della prima osservazione)

Un follow-up più intensivo può essere indicato in casi selezionati (polipo maligno, soprattutto se non sono sicuramente soddisfatti i criteri patologici di rimozione completa, adenoma sessile voluminoso, eccetera).

Dopo polipectomia completa di un polipo maligno, gli obiettivi della sorveglianza endoscopica sono il riconoscimento nel primo anno di una recidiva locale e, negli anni successivi, l'asportazione di nuovi polipi ed il riconoscimento precoce di un eventuale tumore primario metacrono.

Il follow-up dopo trattamento chirurgico radicale di un carcinoma coloretale precoce (T1 N0 M0) può essere solo endoscopico con uno schema analogo a quello consigliabile nella polipectomia completa di un polipo maligno (colonscopia a un anno e successivamente, in caso di negatività, a 3-4 anni, e poi ogni 5 anni).

8.2 Follow-up dopo trattamento radicale di un carcinoma coloretale

Una strategia ideale di follow-up dovrebbe conseguire i seguenti obiettivi:

-
- riconoscimento precoce, possibilmente in fase presintomatica, di recidive o di tumori primari metacroni, in tempo utile per un trattamento curativo;
-
- beneficio in termini di sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da malattia;
-
- buona qualità di vita e compliance nella popolazione sottoposta a follow-up;
-
- rapporto costi-benefici accettabile, considerando da un lato i costi diretti e indiretti e dall'altro le limitate risorse del nostro Servizio Sanitario Nazionale.

Dopo trattamento con intenti curativi di un carcinoma coloretale in stadio B e C di Dukes, il follow-up - non esistendo nella pratica chirurgica una strategia standard di documentata efficacia - potrebbe essere impostato secondo gli schemi proposti nelle tabelle.

	Mesi dopo il trattamento							
	3	6	12	18	24	36	48	60
Visita clinica *	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CEA (± TAG o Ca 19.9) **	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Colonscopia o clisma d.c.			✓		✓		✓	
Rx torace			✓		✓	✓	✓	✓
Eco epatica		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

* La visita clinica comprende anche l'esecuzione di esplorazione digitale del retto.

** Controlli CEA+TAG o Ce 19.9 nel caso di marcatori elevati prima del trattamento. Nel caso di marcatori normali prima del trattamento, il follow-up dovrebbe prevedere controlli meno frequenti e limitatamente al CEA.

Tabella 2 Schema di follow-up dopo trattamento curativo (chirurgia radicale con o senza radiochemioterapia precauzionale) per carcinoma del colon (Dukes B-C)

	Mesi dopo il trattamento							
	3	6	12	18	24	36	48	60
Visita clinica *	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CEA (± TAG o Ca 19.9) **	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Rettosigmoidoscopia	✓	✓						
Colonscopia o clisma d.c.			✓		✓		✓	
Rx torace			✓		✓	✓	✓	✓
Eco epatica		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
TC pelvica ***	✓		✓	✓	✓	✓		

* La visita clinica comprende anche l'esecuzione di esplorazione digitale del retto.

** Controlli CEA+TAG o Ce 19.9 nel caso di marcatori elevati prima del trattamento. Nel caso di marcatori normali prima del trattamento, il follow-up dovrebbe prevedere controlli meno frequenti e limitatamente al CEA.

*** La TC a tre mesi viene effettuata per ricavare una valutazione di controllo a cicatrizzazione avvenuta.

Tabella 2 schema di follow-up dopo trattamento curativo per carcinoma del retto (Dukes B-C).

La strategia dovrebbe comunque essere flessibile, adattandosi alle caratteristiche particolari di ogni singolo paziente.

Nei pazienti in cui si dovesse osservare un incremento dei marcatori oncologici (CEA, TAG 72 o CA 19-9) senza evidenza clinica o strumentale di malattia, è consigliabile l'esecuzione, in centri diagnostici oncologici adeguati, di una immunoscintigrafia con relativi anticorpi monoclonali.

In pazienti sintomatici sono ovviamente da eseguire tutte le indagini opportune per la diagnosi di recidiva. In particolare nel follow-up di un paziente trattato per carcinoma del retto, in presenza di sintomi o in loro assenza come indagine di secondo livello, l'ecografia transrettale o transvaginale presenta un'elevata accuratezza diagnostica.

È opportuno che chi esegue il follow-up abbia adeguata esperienza oncologica e adeguate motivazioni. Dovendo essere un rapporto continuativo con il paziente è opportuno il coinvolgimento del medico di famiglia.

La strategia di follow-up di media intensità, proposta nelle tabelle 2 e 3, è in genere gradita dal punto di vista psicologico da parte dei pazienti e favorisce lo stabilirsi di un utile rapporto di serena e consapevole fiducia del paziente nel centro specialistico di riferimento e, più in generale, nel nostro Servizio Sanitario.

Durante le visite di follow-up il paziente deve, con adeguate informazioni, essere educato a riconoscere precocemente eventuali segni e sintomi di recidiva o di nuovo tumore primario.

In assenza di uno schema standard di follow-up di documentata efficacia, sarebbe opportuno avviare studi prospettici multicentrici randomizzati che, attraverso un confronto tra le diverse possibilità, consentano di determinare la strategia più utile.

9.0 Direzioni future

Sono stati sinteticamente riportati finora i dati acquisiti con ragionevole certezza sui tumori del grosso intestino, allo scopo di tracciare le linee guida diagnostiche e terapeutiche.

Questo paragrafo è dedicato a una sintesi delle direzioni future emergenti dalle ricerche in corso. È auspicabile che in tempi brevi molte delle prospettive accennate possano diventare di uso comune presso le Unità Sanitarie italiane; al momento attuale, tuttavia, questi nuovi metodi vanno etichettati come sperimentali, e il reale vantaggio di essi nella gestione dei pazienti è ancora da dimostrare.

9.1 Diagnostica per immagini

La TC spirale consente di realizzare un numero maggiore di sezioni in un tempo molto ridotto, con la possibilità di ricostruzione tridimensionale delle immagini. Nel caso del colon è possibile, previa insufflazione gassosa, la colonscopia TC nella quale la ricostruzione tridimensionale riguarda la superficie interna del viscere e consente la contemporanea visione del versante extraluminale. La sensibilità è tale da mettere in evidenza anche piccoli polipi con il vantaggio della non invasività. Ovviamente la colonscopia TC non potrà consentire prelievi biotipici.

È anche prevedibile un miglioramento delle tecniche di risonanza magnetica attraverso l'impiego di "bobine dedicate" sia di tipo endorettale (già adesso impiegate con successo nello studio della prostata) che di tipo "phases array", che dovrebbero consentire una migliore risoluzione spaziale e un rapporto segnale-rumore più elevato.

L'ecografia epatica intraoperatoria dovrà trovare maggiore impiego nella chirurgia del fegato (nella fase "decision making"), essendo in grado di svelare l'eventuale presenza di riprese epatiche non diagnosticate in fase preoperatoria, e di precisare le caratteristiche e i rapporti delle metastasi con le strutture biliovascolari ai fini della perfetta impostazione tattica dell'intervento.

9.2 Tecniche radioisotopiche

Le nuove tecniche radioisotopiche di medicina nucleare si basano sull'impiego di anticorpi monoclonali diretti contro antigeni espressi da questi tumori (CEA, TAG 72) e marcati con isotopi adatti a scopo diagnostico o terapeutico.

L'immunoscintigrafia si esegue somministrando anticorpi marcati con ^{131}I , ^{111}In o $^{99\text{m}}\text{Tc}$. La tecnica presenta il vantaggio di poter esplorare l'intero organismo con una sola iniezione di isotopo e di anticorpo. Inoltre, è possibile evidenziare lesioni occulte, cioè non documentate o documentabili con altri metodi di immagine. La principale indicazione all'immunoscintigrafia è la situazione in cui si verifica un progressivo incremento dei livelli di marcatori tumorali (solitamente nel corso del follow-up) in assenza di segni clinici o strumentali di ripresa di malattia.

La PET (Tomografia ad Emissione di Positroni) utilizza il FDG-18 (fluoro-2-desossiglucosio), che viene fissato maggiormente nel tessuto neoplastico rispetto a quello normale. È possibile pertanto, attraverso l'uso di questo tracciante, identificare localizzazioni anche di piccole dimensioni (inferiori a 1 cm) in tutti i distretti corporei.

La radioimmunoterapia - che utilizza anticorpi monoclonali anti-CEA o anti-TAG 72 coniugati con isotopi a effetto citolitico (^{131}I , ^{90}Y , ^{186}Re) - rappresenta un'interessante prospettiva per ottenere, in associazione con le più comuni tecniche terapeutiche, un più completo controllo dei tumori coloretali. Dalla letteratura disponibile sembra che il trattamento sia ben tollerato e che possa essere ripetuto a cicli sino a 4-6 volte, riuscendo così a far giungere al bersaglio neoplastico dosi radianti sicuramente citolitiche (superiori a 2.500 cGy).

9.3 La chemioembolizzazione e alcolizzazione delle metastasi epatiche

Sono metodi già impiegati con successo negli epatocarcinomi, e attualmente oggetto di studi clinici nel trattamento delle metastasi epatiche di origine coloretale. Non è ancora possibile definire le possibili indicazioni nella pratica clinica corrente.

9.4 La fotocoagulazione laser interstiziale

Si basa sulla distruzione del tessuto tumorale mediante ipertermia luminosa fornita da laser Nd-YAG. Sembra trattarsi di una procedura sicura e priva di rilevanti complicanze, con massima efficacia per le lesioni inferiori ai 3 cm, ma utilizzabile a scopo citoreducente anche per lesioni più estese.

9.5 Nuovi farmaci

Numerosi nuovi farmaci sono attualmente oggetto di studi clinici nella terapia medica del cancro colorettale. Fra questi, il tomudex, potente inibitore della TS (timidilato sintetasi); l'oxaliplatino, che possiede efficacia simile a quella del 5FU in monochimioterapia e può essere associato ad AF+5FU, con possibilità di un incremento di attività; l'irinotecan (o CPT 11), attivo anche in pazienti resistenti al 5FU e attualmente valutato in associazione alle fluoropirimidine o al tomudex.

9.6 Radioterapia intraoperatoria

Consiste nella somministrazione di una dose elevata mediante elettroni di alta energia, in singola frazione, direttamente sulla neoplasia o sul letto tumorale esposti durante l'intervento chirurgico, evitando l'irradiazione dei tessuti sani che possono essere allontanati dal fascio attraverso opportuni collimatori e/o altri dispositivi ad hoc.

Il controllo locale della neoplasia rettale aumenta in funzione della dose somministrata. I dosaggi elevati sono comunque limitati dalla tolleranza dei tessuti circostanti non coinvolti dalla neoplasia. Il trattamento intraoperatorio consente di incrementare l'indice terapeutico.

9.7 Trattamento conformazionale con fotoni e adroni

È un trattamento radioterapico ottimizzato morfologicamente e dosimetricamente sul volume bersaglio, attraverso la sagomatura variabile del fascio in corso di irradiazione. Concorrono allo sviluppo di questo metodo:

-
- la rappresentazione tridimensionale dei volumi della malattia e delle strutture anatomiche del paziente;
-
- la conformazione variabile del fascio di radiazioni mediante l'implementazione di collimatori multilamellati sull'unità di radioterapia;
-
- l'utilizzo di radiazioni fotoniche a energia variabile o di particelle;
-
- lo sviluppo di programmi di calcolo tridimensionale per la rappresentazione della distribuzione della dose all'interno del paziente;
-
- l'applicazione di modelli di probabilità di controllo tumorale (TCP) e di tossicità sui tessuti sani (NTCP) nei sistemi di pianificazione del trattamento.

L'obiettivo di questa modalità è personalizzare per ogni singola presentazione di malattia la distribuzione della dose all'interno del paziente, al fine di somministrare la dose terapeutica rispettando i tessuti sani.

9.8 Chirurgia radioimmunoguidata

La chirurgia radioimmunoguidata (RIGS) si propone la rilevazione intraoperatoria di focolai neoplastici occulti alle tradizionali procedure diagnostiche pre ed intraoperatorie.

Il metodo si basa sulla localizzazione intratumorale di un anticorpo monoclonale (CC49), radiomarcato con ^{125}I , che alcuni giorni prima dell'intervento chirurgico programmato viene iniettato in vena. Sarà così possibile, nel corso dell'intervento operatorio, rilevare la radioattività mediante una sonda gamma, e localizzare eventuali focolai neoplastici occulti. A tutt'oggi alcuni studi clinici hanno provato la sicurezza e l'utilità della somministrazione di CC49 radiomarcato per la RIGS. In particolare, il rischio di una sottostadiazione pre ed intraoperatoria (con procedure convenzionali) è emerso in circa un terzo dei casi sottoposti a RIGS, con recupero di siti neoplastici in corrispondenza del legamento gastroepatico, di linfonodi retroperitoneali, ovaie, intestino tenue, omento, peritoneo parietale e pelvi. Queste informazioni intraoperatorie possono modificare significativamente la strategia chirurgica e anche quella adiuvante, sulla base di una più corretta stadiazione patologica.

10.0 Bibliografia di riferimento

Epidemiologia e fattori di rischio

1. Atkin W.S., Cuzick J., Northover J.M.A., Whynes D.K.
Prevention of colorectal cancer by once-only-sigmoidoscopy
Lancet, 341: 736-740, 1993. [PubMed](#)
2. Boland C.R.
The biology of colorectal cancer. Implications for pre-treatment and follow-up management
Cancer, 71: 4180-86, 1993. [PubMed](#)
3. Bulow S.
Familial polyposis coli
Dan. Med. Bull., 34: 1-15, 1987. [PubMed](#)
4. Bulow S., Alm T., Fausa O., Hultcrantz R., Jarvinen H., Vasen H
Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis
Int. J. Colorectal Dis., 10: 43-46, 1995. [PubMed](#)
5. Burt R.W., Bishop D.T., Lynch H.T., Rozen P., Winawer S.J.
Risk and surveillance of individuals with heritable factors for colorectal cancer
Bull. World Health Organ., 68: 655-665, 1990. [PubMed](#)
6. Campbell W.J., Spence R.A.J., Parks T.G.
Familial adenomatous polyposis
Br. J. Surg., 81: 1722-33, 1994. [PubMed](#)
7. De Pietri S., Sassatelli R., Roncucci L., Bertoni G., Landi P., Sabadini G., Tansini P., Cavallini G., Cantoni E., Mareni C., et al.
Clinical and biologic features of adenomatosis coli in Northern Italy
Scand. J. Gastroenterol., 30: 771-79, 1995. [PubMed](#)
8. Giardiello F.M., Krush A.J., Petersen G.M., Booker S.V., Kerr M., Tong L.L., Hamilton S.R.
Phenotypic variability of familial adenomatous polyposis in 11 unrelated families with identical APC gene mutation
Gastroenterology, 106: 1542-47, 1994. [PubMed](#)
9. Haggitt R.C., Glotzbech R.E., Soffer E.E., Wruble L.D.
Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy

Gastroenterology, 89: 328-336, 1985. [PubMed](#)

10. Haggitt R.C., Reid B.J.

Hereditary gastrointestinal polyposis syndromes

Am. J. Surg. Pathol., 10: 871-77, 1986. [PubMed](#)

11. Lynch H.T., Smyrk T., Lynch J., Fitzgibbons R. Jr., Lanspa S., McGinn T.

Update on the differential diagnosis, surveillance and management of Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer

Eur. J. Cancer. 31A: 1039-46, 1995. [PubMed](#)

12. Lynch H.T., Smyrk T.C., Watson P., Lanspa S.J., Lynch J.F., Lynch P.M., Cavalieri R.J., Boland C.R.

Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer: an update review

Gastroenterology, 104: 1535-49, 1993. [PubMed](#)

13. Mandel J.S., Bond J.H., Church T.R., Snover D.C., Bradley G.M., Schuman L.M., Ederer F.

Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study.

N. Engl. J. Med., 328: 1365-1371, 1993. [PubMed](#)

14. Petersen G.M.

Genetic epidemiology of colorectal cancer

Eur. J. Cancer, 31A: 1047-50, 1995. [PubMed](#)

15. Ponz De Leon M.

Prevalence of Hereditary Non-polyposis Colorectal Carcinoma (HNPCC)

Ann. Med., 26: 209-14, 1994. [PubMed](#)

16. Taylor P.R., Dawsey S.M., Hu N., Albanes D., Wu M.

Nutritional intervention to prevent hereditary cancer

J. Natl. Cancer Inst. Monogr., 17: 43-47, 1995. [PubMed](#)

17. Toribara N.W, Sleisenger M.H.

Screening for colorectal cancer

N. Engl. J. Med., 332: 861-67, 1995. [PubMed](#)

18. Winawer S.J., St John D.J., Bond J.H., Rozen P., Burt R.W., Waye J.D., Kronborg O., O'Brien M.J., Bishop D.T., Kurtz R.C., et al.

Prevention of colorectal cancer: guidelines based on new data. WHO Collaborating Center for the Prevention of Colorectal Cancer.

Bull. World Health Organ., 73: 7-10, 1995 [PubMed](#)

Anatomia patologica

1. Bauer K.D., Bagwell C.B., Giaretti W, Melamed M., Zarbo R.J, Witzig T.E., Rabinovitch P.S.

Consensus review of the clinical utility of DNA flow cytometry in colorectal cancer

Cytometry, 14: 486-491, 1993. [PubMed](#)

2. Goh H.S., Chan C.S., Khine K., Smith D.R.

P53 and behaviour of colorectal cancer

Lancet, 344: 233-234, 1994. [PubMed](#)

3. Minsky B.D., Mies C., Recht A., Rich A., Rich T.A., Cheffey J.T.
Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum II The influence of blood vessel invasion
Cancer, 61: 1417-1424, 1988. [PubMed](#)
4. Morson B.C., Dawson J. (Eds.)
Gastrointestinal Pathology, 2nd, Edimburg
Blackwell Scientific Pub., 1979.
5. Quirke P., Durdey P., Dixon M.F., Williams N.S.
Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. A histopathological study of lateral tumor spread and surgical excision.
Lancet, 2: 996-999, 1986. [PubMed](#)
6. Vogelstein B.
Genetic alterations in colorectal tumors
Adv. Oncol., 7: 3-6, 1991.

Diagnosi

1. Andreoni B., Setti Carraro P.
Neoplasie del colon e del retto
In: V. Staudacher, U. Veronesi, B. Andreoni, A. Costa (Eds): *Manuale di Oncologia Chirurgica* Masson, pp. 495-528, 1994.
2. Ferrucci J.T.
Screening for colon cancer: programs of the American College of Radiology.
AJR Am. J. Roentgenol., 160: 999-1003, 1993. [PubMed](#)
3. Hawes H.R., Wiersema M.J.
Role of endoscopy in the staging of colorectal carcinoma
Endoscopy, 25: 101-107, 1993. [PubMed](#)
4. Moss A.A.
Imaging of colorectal carcinoma
Radiology, 170: 308-310, 1989. [PubMed](#)
5. Nielsen B.M., Qvitzau S., Pederson J.F.
Detection of pericolic lymph nodes in patients with colorectal cancer
AJR Am. J. Roentgenol., 161: 57-60, 1993.
6. Ott D.J.
Role of the barium enema in colorectal carcinoma
Radiol. Clin. North Am., 31: 1293-1313, 1993. [PubMed](#)
7. Rosch T., Lorenz R., Classen M.
Endoscopic ultrasonography in the evaluation of colon and rectal disease
Gastrointest. Endosc., 36: S33-39, 1990. [PubMed](#)
8. Thompson W.M., Trenkner S.W.
Staging colorectal carcinoma
Radiol. Clin. North Am., 32: 25-37, 1994. [PubMed](#)
9. Trenkner S.W., Thompson W.M.

Imaging of recurrent carcinoma of the gastrointestinal tract.

Radiol. Clin. North Am., 31: 1255-1264, 1993. [PubMed](#)

Trattamento

1. *Meta-analysis of randomized trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate in metastatic colorectal cancer. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project.*

J. Clin. Oncol, 12: 960-969, 1994. [PubMed](#)

2. Anderson N., Lokich J.J.

Controversial issues in 5fluorouracil infusion use. Dose intensity, treatment duration, and cost comparisons

Cancer, 70 (suppl. 4): 998-1002, 1992. [PubMed](#)

3. Aschele C., Sobrero A., Faderan M.A., Bertino J.R.

Novel mechanism of resistance to 5fluorouracil in human colon cancer (HCT-8) sublines following exposure to two different clinically relevant dose schedules

Cancer Res., 52: 1855-1864, 1992. [PubMed](#)

4. Bosset J.F., Horiot J.C.

Adjuvant treatment in the curative management of rectal cancer: a critical review of the results of clinical randomised trials

Eur. J. Cancer, 29A: 770-774, 1993. [PubMed](#)

5. Botti C., Cosimelli M., Impiombato F.A., Giannarelli D., Casaldi V., Wappner G., Consolo S., Casale V., Cavaliere R.

Improved local control and survival with the sandwich technique of pelvic radiotherapy for resectable rectal cancer: A retrospective multivariate analysis

Dis. Colon Rectum, 37: S6-15, 1994. [PubMed](#)

6. Brook J.

Fluorouracil and low-dose leucovorin versus fluorouracil and highdose leucovorin. What is the real cost? What is the answer?

J. Clin. Oncol., 13: 1830-1831, 1995. [PubMed](#)

7. Cavaliere F., Pemberton J.H., Cosimelli M., Fazio V.W., Beart R.W.

Coloanal anastomosis for rectal cancer: long-term results at the Mayo and Cleveland Clinics

Dis. Colon Rectum, 38: 807-712, 1995. [PubMed](#)

8. Cavaliere R., Tedesco M., Giannarelli D., Aloe L., Perri R., Di Filippo E., Crecco I., Gabrielli E., Cosimelli M., Stipa S.

Radical surgery in rectal cancer patients: what does it mean today?

J. Surg. Oncol. Suppl., 2: 24-31, 1991. [PubMed](#)

9. Chan A., Wong A., Langevin J., Khoo R.

Preoperative concurrent 5-Fluorouracil infusion, mitomycin C and pelvic radiation therapy in tethered and fixed rectal carcinoma.

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 25: 791-799, 1993. [PubMed](#)

10. Chari R.S., Tyler D.S., Anscher M.S., Russell L., Clary B.M., Hathorn J., Seigler H.F.

Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum

Ann. Surg., 221: 778-787, 1995. [PubMed](#)

11. Chen E.T., Mohiuddin M., Brodovsky H., Fishbein G., Marks G.
Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 30: 169-175, 1994. [PubMed](#)
12. Di Costanzo F., Bartolucci R., Sofra M., et al.
5fluorouracil alone versus high dose folinic acid and 5FU in advanced colorectal cancer. A randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research.
Proc. ASCO, 8: 410, 1989.
13. Enker W.E.
Potency, cure and local control in the operative treatment of rectal cancer
Arch. Surg., 127: 1396-1402, 1992. [PubMed](#)
14. Frykholm G.J., Glimelius B., Pahlman L.
Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects
Dis. Colon Rectum, 36: 564-572, 1993. [PubMed](#)
15. *Prolongation of disease-free interval in surgical treated rectal carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group*
N. Engl. J. Med., 312: 1465-1472, 1985. [PubMed](#)
16. Gayowski T.J., Iwatsuki S., Madariaga J.R., Selby R., Todo S., Irish W., Starzl T.E.
Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors.
Surgery, 116: 703-711, 1994. [PubMed](#)
17. Heald R.J.
Rectal cancer: the surgical options
Eur. J. Cancer, 31A: 1189-1192, 1995. [PubMed](#)
18. Hill M., Norman A., Cunningham D., Findlay M., Nicolson V., Hill A., Iveson A., Evans C., Joffe J., Nicolson M., et al.
Royal Marsden phase III trial of fluorouracil with or without interferon alpha-2b in advanced colorectal cancer
J. Clin. Oncol., 13: 1297-1302, 1995. [PubMed](#)
19. Karanjia N.D., Corder A.P., Bearn P., Heald R.J.
Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum
Br. J. Surg., 81: 1224-1226, 1994. [PubMed](#)
20. Kohne C.H., Wilke H., Hecker H., Schoffski P., Kaufer C., Rauschecker H., Andreesen R., Ohl U., Lange H.J., Klaassen U., et al.
Interferon alpha does not improve the antineoplastic efficacy of high-dose infusional 5fluorouracil plus folinic acid in advanced colorectal cancer
Ann. Oncol., 6: 461-466, 1995. [PubMed](#)
21. Krook J.E., Moertel C.G., Gunderson L.L., Wieand H.S., Collins R.T., Beart R.W., Kubista T.P., Poon M.A., Meyers W.C., Mailliard J.A., et al.
Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma
N. Engl. J Med., 324: 709-715, 1991. [PubMed](#)
22. Marsoni S.
Fluorouracil and folinic acid in colon cancer. IMPACT Investigators
Lancet, 345: 1582-1583, 1995. [PubMed](#)
23. Labianca R., Pancera G., Aitini E., Barni S., Beretta A., Beretta G.D., Cesana B., Comella G., Cozzaglio L.,

Cristoni M., et al.

Folinic acid + 5fluorouracil (5FU) versus equidose 5FU in advanced colorectal cancer. Phase III study of GISCAD (Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer)

Ann. Oncol., 2: 673-679, 1991. [PubMed](#)

24. Lopez M.J., Monafó W.W.

Role of extended resection in the initial treatment of locally advanced colorectal carcinoma

Surgery, 113: 365-372, 1993. [PubMed](#)

25. Machi J., Isomoto H., Kurohiji T., Yamashita Y., Shirouzu K., Kakegawa T., Sigel B., Zaren H.A., Sariego J.T.
Accuracy of intraoperative ultrasonography in diagnosing liver metastasis from colorectal cancer: evaluation with postoperative follow-up results

World J. Surg., 15: 551-556, 1991. [PubMed](#)

26. Moertel C.G.

Chemotherapy for colorectal cancer

N. Engl. J. Med., 330: 1136-1142, 1994. [PubMed](#)

27. Moertel C.G., Fleming T.R., Macdonald J.S., Haller D.G., Laurie J.A., Goodman P.J., Ungerleider J.S., Emerson W.A., Tormey D.C., Glick J.H., et al.

Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma

N. Engl. J. Med., 322: 352-358, 1990. [PubMed](#)

28. *NIH Consensus Conference on Adjuvant Therapy for Patients with Colon and Rectal Cancer*

JAMA, 264: 1444-1450, 1990. [PubMed](#)

29. Nobile M.T., Vidili M.G., Sobrero A., et al.

5fluorouracil alone or combined with high-dose folinic acid in advanced colorectal cancer patients: a randomized trial

Proc. ASCO, 7: 97, 1988.

30. O'Connell M.J., Martenson J.A., Wieand H.S., Krook J.E., Macdonald J.S., Haller D.G., Mayer R.J., Gunderson L.L., Rich T.A.

Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion of fluorouracil with radiation therapy after curative surgery

N. Engl. J. Med., 331: 502-507, 1994. [PubMed](#)

31. Paty P.B., Enker W.E., Cohen A.M., Lauwers G.Y.

Treatment of rectal cancer by low anterior resection with coloanal anastomosis

Ann. Surg., 219: 365-373, 1994. [PubMed](#)

32. Petrelli N., Douglass H.O. Jr., Herrera L., Russell D., Stablein D.M., Bruckner H.W., Mayer R.J., Schinella R., Green M.D., Muggia F.M., et al.

The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma. A perspective randomized phase III trial

J. Clin. Oncol., 7: 1419-1426, 1989. [PubMed](#)

33. Picciocchi A., Coco C., Magistrelli P., Roncolini G., Netri G., Mattana C., Cellini N., Valentini V., De Franco A., Vecchio F.M., et al.

Concomitant preoperative radiochemotherapy in operable locally advanced rectal cancer

Dis. Colon Rectum, 37: 69-72, 1994. [PubMed](#)

34. Piedbois P., Buyse M., Gray R., et al.

Portal vein infusion is an effective adjuvant treatment for patients with colorectal cancer

Proc. ASCO, 14: 192 (Abs.), 1995.

35. Rich T.A., Gunderson L.L.

Radical non-operative management of early rectal cancer

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 31: 677-678, 1995. [PubMed](#)

36. Steele G. Jr.

Advances in the treatment of early to late-stage colorectal cancer: 20 years of progress

Ann. Surg. Oncol., 2: 77-88, 1995. [PubMed](#)

37. Labianca R., Cascinu S., Frontini L., Barni S., Fiorentini G., Comella G., Zaniboni A., Gottardi O., Arnoldi E., Oliani C., Duro M., Pavanato G., Martignoni G., Raina A., Piazza E., Dallavalle G., Valsecchi R., Pancera G., Luporini G.S., et al.

High-dose versus low-dose L-leucovorin as a modulator 5-day-5fluorouracil in advanced colorectal cancer: a GISCAD phase III study

Ann. Oncol., 8: 169-174, 1997. [PubMed](#)

38. Williams N.S., Durdey P., Johnston D.

The outcome following sphincter-saving resection and abdomino-perineal resection for low rectal cancer

Br. J. Surg., 72: 595-598, 1985. [PubMed](#)

39. Wolmark N., Rockette H., Fisher B., Wickerham D.L., Redmond C., Fisher E.R., Jones J., Mamounas E.P., Ore L., Petrelli N.J., et al.

The benefit of leucovorin modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03

J. Clin. Oncol., 11: 1879-1887, 1993. [PubMed](#)

Follow-up

1. Audisio R.A., Setti-Carraro P., Segala M., Capko D., Andreoni B., Tiberio G.

Follow-up in colorectal cancer patients: a cost benefit analysis

Ann. Surg. Oncol., 3: 349-357, 1996. [PubMed](#)

2. Moertel C.G., Fleming T.R., Macdonald J.S., Haller D.G., Laurie J.A., Tangen C.

An evaluation of the CEA test for monitoring patient with resected colon cancer

JAMA, 270: 943-947, 1993. [PubMed](#)

3. Vernava A.M. 3rd, Longo W.E., Virgo K.S., Coplin M.A., Wade T.P., Johnson F.E.

Current follow-up strategies after resection of colon cancer. Results of a survey of Members of the ASCRS

Dis. Colon Rectum, 37: 573-583, 1994. [PubMed](#)

Direzioni future

1. Cunningham D., Zaleberg J., Rath U., et al.

Tomudex (ZD 1694) has a higher response rate and significantly lower life-threatening toxicity than 5fluorouracil and leucovorin in advanced colorectal cancer: first results of a large international phase III study

Proc. International Chemotherapy Conference, Montreal, July (Abs.), 1995.

2. Gunderson L., Nelson H., Mortenson J., et al.

Locally advanced primary and recurrent colorectal cancer. Disease control and survival with IOERT containing

regimens

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 32: 2009 (Abs.), 1995.

3. Lang E.K., Brown C.L. Jr.

Colorectal metastases to the liver: selective chemoembolization

Radiology, 189: 417-422, 1993. [PubMed](#)

4. Loizou L., Grigg D., Boules P., Bown S.

Endoscopic Nd: YAG laser treatment of rectosigmoid cancer

Gut, 31: 812-816, 1990. [PubMed](#)

5. Edward W., Martin Jr. (Ed.)

Radioimmunoguided surgery (RIGS) in the detection and treatment of colorectal cancer

Austin: R.G. Landes Company, 1994.

6. Kohne C.H., Hiddemann W., Schuller J., Weiss J., Lohrmann H.P., Schmitz-Hubner U., Bodenstein H., Schober C., Wilke H., Grem J., et al.

Failure of orally administered dipyridamole to enhance the antineoplastic activity of fluorouracil in combination with leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: a prospective randomized trial

J. Clin. Oncol., 13: 1201-128, 1995. [PubMed](#)

7. Weinstein G.D., Rich T.A., Shumate C.R., Skibber J.M., Cleary K.R., Ajani J.A., Ota D.M.

Preoperative infusional chemoradiation and surgery with or without an electron beam intraoperative boost for advanced primary rectal cancer

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 32: 197-204, 1995. [PubMed](#)



Consiglio Nazionale delle Ricerche

BASI SCIENTIFICHE PER LA DEFINIZIONE DI LINEE GUIDA IN AMBITO CLINICO PER I TUMORI

I tumori della mammella

Coordinatore:

D. Amadori, Forlì

Gruppo di lavoro:

G. Bevilacqua, Pisa

M. Cappellini, Firenze

L. Cataliotti, Firenze

G. Cocconi, Parma

A. Costa, Milano

C. Di Maggio, Padova

S. Lastoria, Napoli

A. Luini, Milano

P. Pronzato, La Spezia

Medico di famiglia:

M. Cancian, Treviso

Gruppo di consenso:

E. Bombardieri, Milano

P. Bruzzi, Genova

G. Cetto, Verona

G. Cruciani, Lugo RAM

G. Failla, Catania

E. Lattanzio, Bari

C. Naldoni, Ravenna

A. Ravaioli, Rimini

M. Rosselli Del Turco, Firenze

M. Salvatore, Napoli

M. Sertoli, Genova

S. Zurrida, Milano

1.0 Epidemiologia e fattori di rischio

Ogni anno in Italia oltre 11.000 donne muoiono di cancro mammario. Le informazioni sull'incidenza a livello nazionale possono essere stimate indirettamente applicando modelli matematici ai dati di mortalità e di sopravvivenza. I dati d'incidenza forniti dai Registri tumori sono sicuramente più affidabili, ma la distribuzione disomogenea dei Registri sul territorio nazionale non consente valutazioni sicure.

Dall'insieme di queste informazioni si può desumere che la distribuzione dell'incidenza nelle varie regioni italiane ha un netto gradiente Sud-Nord (rischio cumulativo da 0 a 75 anni: 5% al sud, 6% al centro e 7% al nord) a somiglianza di molte altre neoplasie legate agli stili di vita occidentali. Un fenomeno analogo, ma molto più marcato, si rileva a livello internazionale: l'incidenza di carcinoma mammario è direttamente proporzionale al grado di occidentalizzazione di un Paese, inteso non solo come industrializzazione, ma anche come abitudini di vita (soprattutto dietetiche), con differenze fino a 810 volte tra Paesi come gli Stati Uniti e Paesi africani od orientali (inclusi Paesi sviluppati come il Giappone). Le differenze tendono però nel tempo ad attenuarsi, e sono più marcate nelle età postmenopausali, suggerendo la presenza di diversi andamenti generazionali.

Il rischio di carcinoma mammario in Italia aumenta rapidamente con l'età, raggiungendo un tasso annuo superiore ai 150 casi per 100.000 donne in epoca menopausale, per poi continuare a crescere, più lentamente, fino a tarda età. Questo fenomeno è evidente in tutte le popolazioni ad incidenza e mortalità stabili, mentre nelle popolazioni in cui il rischio è in rapido aumento l'incidenza nelle donne in età premenopausale, appartenenti a generazioni più recenti e quindi esposte per tutta la vita ai fattori responsabili dell'aumento del rischio, può risultare uguale o addirittura superiore a quella delle donne in età postmenopausale.

In Italia il rischio è aumentato progressivamente nelle donne nate tra l'inizio del secolo ed il 1930, producendo un costante incremento nell'incidenza e nella mortalità. In quelle nate dopo il 1930, il rischio si è stabilizzato, per poi mostrare una tendenza alla diminuzione nelle generazioni nate alla fine degli anni cinquanta, per la verità ancora troppo giovani per permettere stime affidabili del rischio cumulativo. In conseguenza di questi fenomeni, si può prevedere che l'incidenza di carcinoma mammario continuerà a crescere ancora per 10-15 anni. Non si osserva quindi dai dati d'incidenza quell'aumento del rischio nelle donne giovani che viene spesso riportato a livello aneddótico.

1.1 Fattori di rischio

L'insieme dei fattori di rischio noti non è in grado di spiegare le ampie fluttuazioni geografiche e temporali nell'incidenza di questa malattia, che sono probabilmente da attribuire ad altri fattori. Tra questi ultimi è verosimile che abbiano un ruolo importante le abitudini dietetiche, ma le evidenze al riguardo sono del tutto insufficienti. In sostanza, i dati disponibili non permettono di individuare, nella popolazione femminile generale, un sottogruppo a rischio all'interno del quale si verificherebbe la maggioranza dei casi di carcinoma mammario; di conseguenza, la maggior parte delle donne può essere considerata a rischio.

medio ed il rischio individuale è legato soprattutto all'età.

Tra i fattori tradizionali, alcuni riguardano la storia mestruale e riproduttiva. È noto che il rischio è tanto minore quanto più tardivo è il menarca e quanto più precoce è la menopausa: quest'ultimo effetto è abbastanza marcato, per cui un anticipo di 10 anni della menopausa dimezza il rischio di cancro mammario per tutta la vita.

Una riduzione del rischio a lungo termine si osserva anche nelle donne che hanno avuto figli rispetto alle nullipare, e la protezione è tanto maggiore quanto più numerosi sono i figli e quanto più precoce è l'età al momento della prima gravidanza. Questa protezione sembra però preceduta da un breve periodo (alcuni anni), subito dopo una gravidanza, in cui si osserva un aumento nel rischio di cancro mammario. Esiste anche una correlazione tra rischio di cancro e obesità, presente solo dopo la menopausa.

Per quanto riguarda i fattori di rischio esterni, va sottolineato l'effetto cancerogeno delle radiazioni ionizzanti, che è direttamente legato non solo alla dose cumulativa, ma anche all'età in cui ci si espone: l'effetto è massimo prima dei 20 anni, diminuisce progressivamente tra i 20 ed i 40, per poi diventare quasi trascurabile. Il fenomeno è legato, come dimostrato chiaramente dagli studi su animali da laboratorio, alla diversa suscettibilità del tessuto mammario agli stimoli cancerogeni: questa è massima prima della pubertà, per poi diminuire con la maturazione indotta dalle gravidanze o, in maniera più lenta ed incompleta, spontaneamente. Considerando la lunghissima durata dell'effetto cancerogeno delle radiazioni sulla mammella (>40 anni), è chiara la necessità di mantenere un'estrema prudenza nella prescrizione di esami radiologici in sede toracica in donne al di sotto dei 20-30 anni.

Un altro fattore di rischio esogeno, su cui inizia a esservi consenso, è il consumo di alcol; restano tuttavia ancora molte incertezze, specie in termini di relazione dose-effetto. Ancora incerta è invece la relazione con fattori di rischio dietetici, poiché gli studi finora condotti non sono riusciti a confermare in maniera chiara le indicazioni fornite dai confronti geografici e soprattutto dagli studi sugli animali: questi ultimi, infatti, avevano dimostrato che l'incidenza di cancro mammario è in diretto rapporto sia con la quantità di calorie sia con la quota lipidica (a parità di calorie) assunte con la dieta. Una possibile spiegazione per l'inconsistenza dei risultati degli studi epidemiologici potrebbe essere che la dieta, come le radiazioni ionizzanti (sia pure con meccanismi del tutto diversi), agisce nella prima parte della vita di una donna: il rischio di cancro mammario sarebbe influenzato precocemente da questi fattori dietetici (dieta iperlipidica? ipercalorica?) che potrebbero agire inducendo alterazioni sia sistemiche (ormonali, modificazioni quantitative o qualitative nel tessuto adiposo) sia nel tessuto mammario stesso. Non a caso, la distribuzione geografica delle lesioni patologiche mammarie associate ad un rischio aumentato è simile a quella del cancro mammario. Importante è anche il rapporto tra ormoni esogeni e cancro mammario.

Per quanto riguarda i contraccettivi orali, il loro uso su larga scala è troppo recente per permettere conclusioni definitive, specie sugli effetti a lungo termine: per ora è stato possibile stabilire che, nel breve termine, si può avere un incremento di rischio che, se presente, è comunque di dimensioni molto limitate. Gli scarsi dati disponibili sugli effetti a lungo termine non sembrano indicare alcun aumento del rischio, e anzi qualcuno ipotizza un possibile effetto protettivo: è evidente che una stima del rapporto complessivo tra rischi e benefici sarà possibile solo con una valutazione accurata degli eventuali effetti in età postmenopausale, in cui il rischio di base è maggiore. Al momento, comunque, non esistono seri motivi di preoccupazione.

Non dissimili sono le valutazioni degli effetti di preparati ormonali utilizzati nelle donne in menopausa: la maggior parte degli studi su donne che avevano preso preparati contenenti solo estrogeni (di solito estrogeni coniugati, per via orale) non ha mostrato un incremento di rischio, o lo ha mostrato solo dopo un uso molto prolungato. L'aumento (di circa il 20-30%) sembra presente solo dopo 15 anni di assunzione, in studi in cui i dosaggi giornalieri erano generalmente superiori a quello standard di 0,625 mg. Non sono disponibili dati sull'effetto delle preparazioni parenterali (transdermiche), anche se studi sugli effetti ormonali delle due vie di somministrazione danno sostegno all'ipotesi che l'effetto sul rischio di carcinoma mammario possa essere più marcato.

Gli studi sugli effetti dei preparati contenenti progestinici in aggiunto agli estrogeni hanno fornito risultati discordanti. La ragione di questo disaccordo potrebbe essere ascritta al diverso tipo di progestinico contenuto nei preparati utilizzati nelle aree dove si sono condotti questi studi. Se ciò venisse confermato, alcuni dei preparati estroprogestinici sarebbero associati a un aumento del rischio di carcinoma mammario.

1.2 La familiarità

Tra i fattori utili a definire il rischio individuale di carcinoma mammario la storia familiare ha molta importanza, come è stato confermato da recenti studi di biologia e genetica molecolare. A questo proposito bisogna però evitare la confusione: circa il

10-15% delle donne che sviluppano un carcinoma mammario ha una parente di primo grado che è già stata colpita dalla stessa malattia. D'altra parte, la malattia è così frequente (una donna su 10-15 ha tale diagnosi entro i 75 anni, se non muore prima per altre cause) che anche molte donne senza tumore mammario hanno parenti di primo grado con un carcinoma della mammella. In effetti, è stato ripetutamente dimostrato che quando una donna ha una parente di primo grado con cancro della mammella il suo rischio è doppio o triplo. Nella maggior parte degli studi non viene però fatta alcuna distinzione tra le familiarità "sporadiche" e la vera aggregazione, all'interno di una stessa famiglia, di più casi di cancro mammario, spesso in età giovanile. Queste aggregazioni sono verosimilmente legate a fattori genetici ereditari, ed i progressi nel campo della biologia molecolare hanno già in parte permesso di caratterizzarle, e ancor più dovrebbero permetterlo in un prossimo futuro (vedi paragrafo successivo). Per ora appare importante riconoscerle, per poter identificare le situazioni in cui il rischio è molto elevato, anche se il comportamento successivo rimane problematico. A tale scopo può essere necessaria la competenza di genetisti clinici specializzati.

Queste situazioni sono però abbastanza rare: nella maggior parte dei casi, invece, la presenza di un parente di primo grado (o anche di secondo) comporta un incremento di rischio relativamente modesto, inferiore per esempio a quello che si ha passando dai 35 ai 55 anni di età. Non sembrano perciò giustificati eccessivi allarmismi. Anche quando due casi di cancro mammario si verificano nella stessa famiglia, non necessariamente si è in presenza di una sindrome neoplastica ereditaria: l'associazione può essere dovuta semplicemente al caso (circa un terzo-metà dei casi) o a fattori ambientali presenti all'interno della famiglia. È anche possibile che alcuni casi di aggregazione familiare siano dovuti a particolari varietà costituzionali (ereditarie) che determinano una diversa suscettibilità ai fattori ambientali, ma questa è per ora solo un'ipotesi di ricerca.

In generale, le strategie che mirano all'identificazione dei soggetti con familiarità di primo grado per cancro mammario da avviare indiscriminatamente a protocolli di screening clinico e mammografico intensivo non sembrano giustificate, in assenza di un'accurata valutazione del rapporto tra rischi e benefici. Sembra invece necessaria la definizione, con la collaborazione di specialisti di varia estrazione, di protocolli per identificare le famiglie dove è presente un rischio molto alto di cancro mammario, e di opportuni protocolli comportamentali.

2.0 Anatomia patologica del cancro della mammella

Il termine cancro è spesso usato nella patologia neoplastica maligna della mammella come sinonimo di carcinoma, che è il tipo di neoplasia in assoluto più frequente. Il carcinoma mammario origina dalle cellule epiteliali dell'albero ghiandolare e può dar luogo a diversi istotipi. Di questi, i più frequenti sono il carcinoma duttale e quello lobulare. I due termini sono stati introdotti alcuni decenni fa, ritenendo che la prima forma derivasse dai dotti principali e la seconda dai lobuli. In realtà, la maggior parte dei carcinomi insorge nelle unità terminali dottolobulari (UTDL) e successivamente, per meccanismi ancora non ben noti, dà luogo a tumori diversi, non solo per la loro morfologia, ma anche per il loro comportamento biologico. In particolare, l'aspetto duttale è secondario a un processo di svolgimento della normale architettura lobulare.

Per entrambi i tipi si riconoscono una forma in situ ed una forma infiltrante. Il tipo duttale (in forma pura o mista) rappresenta circa il 75% dei tumori infiltranti, mentre il lobulare circa il 5%. Istotipi infiltranti meno frequenti sono il carcinoma midollare (15%), il colloide o mucinoso (2%), il tubulare (1-2%), ai quali si aggiungono numerose altre forme rare. A volte le cellule di un carcinoma in situ dei dotti principali, ma anche insorte nelle UTDL, possono migrare fino a raggiungere l'epidermide del capezzolo o anche dell'areola, causando una flogosi della cute, spesso simile ad un eczema. Questo quadro è noto come malattia di Paget ed il suo riconoscimento clinico è di particolare importanza, in quanto con il tempo il tumore diventa invasivo.

Il passaggio dalle strutture normali al carcinoma in situ ha luogo mediante la formazione di lesioni intermedie, diverse per i due tipi principali di tumore, indicate come lesioni preneoplastiche. L'iter che va dalle lesioni preneoplastiche alle metastasi, passando attraverso il carcinoma in situ e quello infiltrante, rappresenta l'aspetto morfologico della cosiddetta progressione tumorale.

Le fasi della progressione che precedono il carcinoma duttale in situ sono rappresentate dall'iperplasia duttale florida e dall'iperplasia duttale atipica, dovute ad un'iperplasia a cui vanno incontro le cellule epiteliali delle UTDL. La forma florida consiste nella formazione di numerosi strati cellulari (oltre 34) con creazione di ponti che attraversano il lume e di aree solide che riempiono e distendono i dotti stessi; nella forma atipica, a questi caratteri si aggiunge la presenza di atipie citologiche simili a quelle dei carcinomi in situ non comedonici, dai quali si differenziano per il mantenimento di aspetti strutturali tipici

delle iperplasie.

Il carcinoma lobulare in situ è preceduto dall'iperplasia lobulare atipica, dalla quale si differenzia essenzialmente per una maggiore gravità delle atipie citologiche ed architetturali. La presenza di lesioni preneoplastiche aumenta il rischio d'insorgenza di un carcinoma infiltrante: di 23 volte l'iperplasia duttale florida, di 5 volte l'iperplasia atipica, sia duttale sia lobulare.

Il carcinoma duttale in situ (o intraduttale) può avere una morfologia diversa, per cui se ne distinguono due gruppi principali: comedo e non comedo. Quest'ultimo può avere aspetti solidi, cribrosi o cribriformi, o micropapillari. I tumori non comedo hanno cellule con nuclei piccoli, rotondi, monomorfi, con poche mitosi e in genere non hanno necrosi. Questa suddivisione è utile in quanto i comedocarcinomi hanno una maggiore malignità. Nei casi trattati con la soia tumorectomia si ha una recidiva nel 40% delle forme comedo e fino al 10% nelle forme non comedo.

Le cellule del carcinoma lobulare in situ proliferano riempiendo i lumi delle UTDL; la presenza di questa lesione aumenta di 9 volte il rischio di un carcinoma invasivo nella stessa mammella o in quella controlaterale.

Sfortunatamente, distinguere fra loro le lesioni iperplastiche di vario tipo e i carcinomi in situ non è sempre facile, in quanto i criteri su cui si basa la diagnosi differenziale risentono ancora di una forte dose di soggettività. Una caratterizzazione sempre più accurata delle lesioni preneoplastiche e di quelle in situ è di notevole importanza, sia per comprendere meglio la biologia dei carcinomi mammari, sia per migliorare la diagnostica in questo settore. Le lesioni preneoplastiche degli istotipi meno frequenti non sono ancora definite.

Il carcinoma infiltrante in assoluto più frequente è il duttale, caratterizzato da un abbondante quantità di stroma fibroso o scleroialino, che gli conferisce una consistenza molto dura, da cui prende anche il nome di carcinoma scirroso (cioè duro); la popolazione neoplastica si dispone in isolotti solidi, in cordoni grossolani, in strutture tubuiari. Spesso si usa aggiungere al termine di carcinoma duttale infiltrante (o invasivo) le parole "non altrimenti specificato" (NAS, o NOS secondo la terminologia inglese), che distinguono questo istotipo da quelli più rari e a prognosi più favorevole quali il midollare ed il mucinoso.

Il carcinoma lobulare infiltrante (o Invasivo) è caratterizzato dal fatto che le cellule invadono lo stroma in filiere sottili, unicellulari (a fila indiana), spesso disponendosi concentricamente intorno alle strutture duttali o lobulari. Questo tumore più spesso del precedente è multifocale e bilaterale.

La metà dei casi di carcinoma insorge nel quadrante superiore esterno (QSE) della mammella, il 20% nell'area centrale o subareolare, il 10% in ciascuno dei rimanenti tre quadranti. La maggiore incidenza nel QSE è verosimilmente legata al fatto che in questa zona è presente la maggior parte dell'albero ghiandolare. Nella sua crescita invasiva un carcinoma di qualsiasi tipo può infiltrare la cute sovrastante e retrarla (nel caso è il capezzolo a essere retratto) o può infiltrare la parete toracica e quindi rimanere fisso durante la palpazione. In seguito a una diffusa infiltrazione neoplastica dei vasi linfatici può verificarsi un linfedema della cute della mammella, che diventa ispessita e dura, e assume un aspetto finemente granulare, detto a "buccia d'arancia", per la dilatazione degli orifizi di sbocco delle ghiandole annessiali; la linfangiosi, se molto diffusa, può causare un'intensa reazione infiammatoria dell'intera mammella, che diventa arrossata, tumefatta, dolente e dolorabile, dando luogo al cosiddetto carcinoma infiammatorio.

Sia i carcinomi infiltranti sia quelli in situ possono contenere delle microcalcificazioni, piccole, numerose e riunite in gruppi, che sono di grande utilità per la diagnosi mammografica di neoplasia maligna.

I carcinomi invasivi della mammella si diffondono inizialmente per via linfatica, dando metastasi in primo luogo ai linfonodi ascellari e mammari interni, con frequenza diversa secondo la zona della mammella in cui sono insorti.

3.0 Caratterizzazione biologica e fattori prognostici

Per molti decenni il tumore della mammella è stato caratterizzato e classificato sulla base delle dimensioni (T), della diffusione linfonodale (N) e a distanza (M) al momento della diagnosi, e stadato secondo il sistema TNM.

Il ruolo prognostico dello stadio di malattia è ben conosciuto, e il suo utilizzo nella pianificazione terapeutica del carcinoma della mammella ormai consolidato. Tuttavia, la variabilità prognostica registrata all'interno di categorie di pazienti omogenee

per stadio anatomico-clinico ha indotto a una più estesa ed approfondita caratterizzazione biologica del tumore.

Tale impegno scientifico è contrassegnato dallo studio dei due aspetti fondamentali: quello morfologico e quello biofunzionale. Dallo studio dell'aspetto morfologico sono derivate le definizioni di:

- istotipo, e cioè carcinoma duttale, lobulare, mucinoso, papillare e tubulare, e la discriminazione tra forme invasive e non;
- grado istologico, limitatamente ai carcinomi duttali invasivi, distinto in grado 1, 2, 3 sulla base della formazione di strutture tubulari, numero di mitosi ed entità di atipie nucleari;
- grado nucleare, distinto in grado 1, 2, e 3, corrispondenti rispettivamente a un elevato, moderato e scarso differenziamento dei nuclei, definito sulla base della loro forma, atipia e colorabilità;
- invasione dei vasi linfatici, ossia la presenza di emboli neoplastici nei vasi linfatici peritumorali;
- neoangiogenesi tumorale: la capacità di produrre fattori angiogenetici correlati alla malignità del tumore si traduce in una maggiore possibilità d'invasione delle cellule neoplastiche nel circolo ematico, aumentando la possibilità di diffusione metastatica.

Queste caratteristiche morfologiche hanno implicazioni prognostiche: l'istotipo, il grading istologico e nucleare quali espressioni di differenziamento; la neoangiogenesi e l'invasione dei vasi linfatici quali espressione di potenziale metastatico.

Limitazioni nel fornire accurate indicazioni prognostiche sono rappresentate, per il grading, dall'ampia variabilità clinica per i tumori di grado intermedio che includono la grande maggioranza dei carcinomi mammari, per l'invasione dei vasi linfatici dalla possibilità di artefatti che possono mimare i vasi linfatici.

Per questi fattori morfologici e per la neoangiogenesi una esatta definizione delle potenzialità prognostiche, anche nella prospettiva di un loro utilizzo prospettico in protocolli terapeutici multicentrici, può derivare solo da studi assistiti da controlli di qualità.

Relativamente al secondo aspetto, quello biofunzionale, la biologia cellulare e più recentemente quella molecolare hanno aperto ampie prospettive conoscitive, e quest'area di ricerca è in continua e progressiva espansione. In particolare la ricerca biologica inizialmente rivolta a conoscere i meccanismi di ormonosensibilità e dipendenza, il ritmo proliferativo delle cellule tumorali, e a identificarli come indicatori di aggressività biologica e clinica del tumore è stata recentemente orientata a nuovi obiettivi, resi possibili dalle conoscenze acquisite dopo l'avvento della biologia molecolare.

Le aree di maggiore e crescente sviluppo, dalle quali sono emersi indicatori prognostici validati o in via di validazione, possono essere così riassunte:

- *recettori per ormoni steroidei*, estradiolo (ER) e progesterone (PgR), come espressione di differenziamento, valutati con metodiche quantitative in charcoal destrano, o immunometriche e semiquantitative in immunoistochimica; si tratta di un'importante informazione da acquisire, non solo come fattore prognostico, ma anche come importante indicatore di risposta al trattamento;
- *attività proliferativa*: le conoscenze di base sul ciclo cellulare hanno consentito la proposta di diversi approcci, rivolti essenzialmente a quantificare la frazione di cellule in fase S (ossia nella fase di sintesi del DNA), o l'intera frazione di cellule proliferanti. Fanno parte dei primi indicatori il TLI o il BrdU LI, basati sull'incorporazione di timidina o bromodesossiridina in cellule vitali e valutati con tecniche autoradiografiche e immunoistochimiche o citofluorometriche, o la fase S citofluorometrica (SCFM), definita in base al contenuto nucleare di DNA valutato in citofluorometria a flusso.
- Del secondo gruppo fanno parte approcci diversi basati sulla rilevazione di enzimi (DNA polimerasi, timidinochinasi) o di antigeni (Ki67, PCNA) legati al processo proliferativo, e perciò supposti presenti in tutte le cellule proliferanti, o di proteine legate alle regioni organizzatrici del nucleolo (AgNORs).
- Le diverse variabili sono state più o meno studiate e sono attualmente a un diverso grado di validazione dal punto di vista prognostico. Il TLI è stato concordemente validato come parametro prognostico in tutti gli studi, grazie al suo significato biologico e clinico e all'esistenza di un controllo di qualità nazionale a cui partecipano tutti i gruppi coinvolti nella sua determinazione. Per il BrdU LI, anche se il principio su cui si basa è simile al precedente, l'evidenza di attendibilità e riproducibilità del metodo è più limitata. La fase SCFM, nonostante il controllo di qualità in atto, non ha dato ancora garanzia univoca sul suo significato prognostico nel carcinoma mammario. I risultati relativi al Ki67, rilevato con l'anticorpo anti Ki67 o con il MIB1, non appaiono ancora adeguatamente consolidati e univoci in casistiche di tumori al primo stadio, cioè in condizioni di storia naturale, mentre quelli relativi a PCNA ed AgNORs sono ancora

troppo scarsi.

- *Ploidia*, ovvero contenuto nucleare di DNA, generalmente valutata in citometria a flusso su materiale congelato o, con un'affidabilità metodologica inferiore, su materiale fissato con formalina e incluso in paraffina. La presenza di cellule aneuploidi, ovvero con contenuto anomalo di DNA, è indicativa di precoce ripresa di malattia. Tuttavia tale risoluzione prognostica tende a perdersi nel tempo;
- *Invasività metastatica*: sono state descritte alcune proteine coinvolte direttamente nel processo di metastatizzazione, quali i recettori per laminina, gli attivatori, del plasmogeno e alcune proteasi come la collagenasi o la catepsina D. Quest'ultima, più spesso studiata, non ha fornito risultati univoci, mentre per le altre molecole i risultati interessanti ottenuti richiedono una conferma;
- *Oncogeni, protooncogeni e geni oncosoppressori*: *p53*, un gene oncosoppressore mutato nel 25-30% dei carcinomi mammari, la cui espressione valutata in immunoistochimica con diversi anticorpi (PAb1801, DO7, CM1) è un importante indicatore prognostico. Numerosi studi hanno dimostrato che in pazienti allo stadio primo, trattate solo con terapia locoregionale, ossia in situazione di storia naturale, la ripresa di malattia è circa due volte più elevata per i tumori che esprimono *p53*. Questo significato prognostico, osservato anche sulla sopravvivenza in studi pilota, è stato confermato attraverso studi di validazione. Pertanto l'espressione di *p53* può essere proposta come determinazione routinaria, fatti salvi alcuni aspetti metodologici, relativi soprattutto al tipo e ancora più alla durata della fissazione istologica;
- *nm23*: è un gene regolatore della proliferazione cellulare. Una sua diminuita espressione e/o la perdita allelica sembrano essere associate a una prognosi peggiore. Tale osservazione, e soprattutto l'indipendenza dallo stadio patologico, richiedono tuttavia ulteriori conferme;
- *c-erbB-2* o *neu*: la sua iperespressione si associa generalmente a una prognosi peggiore, con dimostrazioni però più contrastanti per i tumori N e più concordi nei tumori N+, trattati con polichemioterapia;
- *bcl-2*, un protooncogene la cui espressione previene la morte programmata o apoptosi. L'assenza di espressione è un importante fattore prognostico sfavorevole, tuttavia il suo ruolo non è indipendente da quello di *p53* con la quale è significativamente e inversamente correlato.

3.1 Metodologie per la conferma e l'utilizzo dei fattori prognostici biologici

Dalla lettura di questo capitolo emergono alcuni aspetti importanti proiettabili nel futuro. Un primo aspetto è rappresentato dalla necessità di definire correttamente le potenzialità e i limiti delle diverse variabili morfologiche, cellulari e molecolari, espressione dei diversi processi di differenziazione, proliferazione, morte cellulare ed invasività, quali indicatori prognostici indipendenti. Un loro utilizzo clinico nell'identificazione di sottogruppi a diverso rischio e nella modulazione del trattamento richiede l'osservanza di alcune linee guida sintetizzate nel seguente schema. In particolare, per ogni variabile per la quale sia stato provato un significato prognostico, dovranno essere definite le condizioni metodologiche ottimali e la correttezza dell'esecuzione metodologica e della determinazione. L'accertamento prognostico dovrà essere condotto in prima istanza su un'adeguata casistica di tumori trattati solo con terapia locoregionale, e successivamente confermato con uno studio possibilmente intergruppo su una più ampia casistica con le stesse caratteristiche clinico-patologiche.

Questa procedura è attualmente seguita solo da pochi gruppi e sarà tra i compiti di un futuro progetto finalizzato CNR, insieme ad iniziative promosse dalle due Società italiane di cancerologia (SIC) e di oncologia medica (AIOM), operare una diffusione in campo nazionale. L'analisi multivariata e l'utilizzo integrato delle diverse informazioni, fornite da indicatori biologici e da fattori clinicopatologici di significato consolidato, attraverso modelli decisionali e reti neurali, dovranno definire da un lato il significato prognostico indipendente e pertanto l'importanza di inserire nuove variabili nella batteria dei fattori prognostici e dall'altro consentiranno l'identificazione di sottogruppi a diverso rischio, necessaria per l'atteggiamento terapeutico.

Per alcune variabili (ER, PgR, TLI, S-CFM, ploidia) i controlli di qualità sono già in corso e le verifiche cliniche completate, per altri (*p53*, *bcl-2*, *neu*, catepsina D) i controlli di qualità sono in fase di avvio e le verifiche cliniche a livello di studi di conferma, per altre invece (*nm23*, recettori per laminina) i controlli di qualità non sono ancora stati avviati, mentre si attendono gli studi di conferma. Se tale mentalità scientifica verrà adeguatamente accettata e assimilata, la razionalizzazione del trattamento che ne conseguirà potrà consentire un vantaggio terapeutico per le pazienti con carcinoma mammario anche in assenza di farmaci nuovi e più selettivi o efficaci rispetto a quelli disponibili.

4.0 Diagnostica del carcinoma mammario

4.1 Tecniche e metodologie: presupposti per una corretta attività diagnostica

Obiettivo primario è trovare tumori iniziali possibilmente nella fase preclinica (non palpabili), essendo noto che la terapia chirurgica non demolitrice e la maggior curabilità della neoplasia sono strettamente legati all'anticipo diagnostico. Obiettivo non meno importante è la diagnosi corretta delle lesioni benigne al fine di evitare stati di ansia e biopsie inutili.

Autoesame

Non è una tecnica sensibile per identificare lesioni in fase preclinica. Essa ha tuttavia un ruolo potenzialmente importante. Se eseguita in modo corretto, consente infatti la conoscenza delle proprie mammelle da parte della donna, evitando falsi allarmi derivanti dalla scoperta di pseudonoduli; può inoltre facilitare una diagnosi tempestiva di lesioni palpabili ma relativamente piccole, avviando senza ritardi l'iter diagnostico ed il successivo programma terapeutico. Allorché si adottino tecniche d'indagine preclinica, infine, può fornire utili indicazioni diagnostiche per le lesioni che si manifestano nel periodo che intercorre fra i controlli periodici previsti (i cosiddetti carcinomi intervallo).

È consigliabile che l'autovisita sia insegnata dal medico curante e che la stessa venga ripetuta al termine di ogni flusso mestruale, se presente, oppure con cadenza mensile nelle donne in menopausa.

Esame clinico

L'esame clinico consente in alcuni casi la diagnosi di tumori in fase iniziale, ma ha molti altri compiti. Anzitutto una corretta informazione: è l'occasione migliore e forse l'unica per informare la donna su alcuni aspetti di fisiologia della mammella; per ridurre la sua ansia nei confronti di malattie benigne; per spiegarle il ruolo dell'autoesame; per stimolarla ad accettare i programmi di prevenzione secondaria; per indirizzarla verso i centri diagnostici più qualificati. È inoltre fondamentale per la ricerca di lesioni focali ai fini diagnostici: l'esame clinico spesso non fornisce la certezza di benignità, né permette di escludere con sicurezza la malignità; in effetti i noti segni clinici di neoplasia (nodulo duro e a contorni irregolari, retrazione della cute, edema, scarsa mobilità della tumefazione, secrezione ematica o sieroematica monoporica, alterazioni del capezzolo, adenopatia ascellare) hanno un buon valore predittivo positivo solo per le forme più avanzate.

Va comunque sempre ricordato che il sospetto clinico di neoplasia merita un accertamento biotico anche in presenza di negatività dei test strumentali, e che l'esame clinico dovrebbe far parte integrante degli accertamenti diagnostici fornendo guida all'esecuzione ed aiuto all'interpretazione.

Mammografia

È l'unica tecnica che permette l'esplorazione della mammella in tutta la sua completezza, ed è quella che offre la maggiore sensibilità, in particolare per i tumori in fase iniziale: su 100 tumori di diametro inferiore a 1 cm, infatti, la mammografia ne può svelare oltre 90, le altre tecniche 40 o meno. L'evoluzione tecnologica della mammografia, avvenuta negli anni ottanta, ha reso questa tecnica più affidabile anche nelle donne al di sotto dei 50 anni.

La mammografia non è comunque esente da errori, e bisogna avere una conoscenza sufficiente dei suoi limiti per evitare una falsa tranquillità. La mancata dimostrazione di un carcinoma può dipendere dall'uso di apparecchiature non idonee, da una non perfetta esecuzione metodologica, da un'interpretazione errata, ma anche dal fatto che il tumore può non lasciarsi riconoscere a causa della sua particolare struttura o a causa del contesto morfostrutturale nel quale si sviluppa.

I segni mammografici più frequenti di carcinoma sono la formazione noduliforme radiopaca a contorni irregolari e la presenza di focolai di piccole calcificazioni (150300 micron). Quest'ultimo segno è presente nella metà circa dei carcinomi scoperti in fase preclinica.

Ecografia

Non può essere usata come unica tecnica diagnostica per la diagnosi del carcinoma. Per quanto si usino apparecchiature

sofisticate, l'ecografia non consente l'esplorazione globale di tutto l'organo, non mostra molte microcalcificazioni (frequentissima spia di tumori in fase iniziale) e non permette la sicura diagnosi differenziale tra lesioni solide benigne e maligne. La sensibilità dell'ecografia nei carcinomi di piccole dimensioni rimane bassa (inferiore al 40%) in qualsiasi fascia di età, e quindi è sempre errato consigliare l'ecografia come alternativa alla mammografia ai fini della diagnosi del tumore in fase iniziale.

L'ecografia è da considerarsi invece molto utile sia per diagnosticare in modo atraumatico molte lesioni benigne (per esempio le cisti) rilevate clinicamente o mammograficamente, sia per reperire in modo facile le lesioni in fase preclinica mostrate con mammografia, per indirizzare agoaspirazione e biopsia chirurgica.

Sono necessarie sonde a elevata frequenza, anche superiore ai 10 MHz, uso corretto delle curve di guadagno e della localizzazione, grande esperienza dell'operatore, e conoscenza adeguata della patologia mammaria.

Agoaspirazione e microbiopsia

È una tecnica di ausilio all'esame clinico e alle metodiche di imaging, al fine di identificare la natura di masse o alterazioni sospette. L'indagine può essere eseguita, a seconda delle circostanze, su guida clinica oppure su guida ecografica oppure ancora mammografica. In mani sufficientemente esperte l'esame citologico per agoaspirazione ha una sensibilità per il carcinoma del 90-95%, specificità maggiore del 99% e tasso di inadeguati inferiore al 10%. La citologia non permette di distinguere il carcinoma infiltrante dal carcinoma in situ. La quota di esami citologici inadeguati su agoaspirazione è maggiore nelle lesioni benigne. Inoltre in presenza di lesioni piccole, profonde, non ben localizzate clinicamente, è necessario ricorrere ad un esame guidato sotto guida ecografica o mammografica. La sequenza dell'agoaspirazione, nell'iter diagnostico, può essere variabile a seconda dell'entità del dubbio o del sospetto.

Galattografia

L'opacizzazione del dotto secernente con contrasto radiopaco consente di mostrare l'eventuale presenza di proliferazioni endoluminali. L'esame è indicato in casi di secrezione monoporica ematica o sieroematica, e in presenza di citologia sospetta.

EcocolorDoppler medicina nucleare, risonanza magnetica, tomografia computerizzata

Il contributo diagnostico offerto da queste tecniche è ancora in fase di verifica, ed è strettamente legato all'apparecchiatura disponibile e alla metodologia impiegata. Il ricorso a questi esami, quindi, può essere giustificato solo in casi selezionati ed in rapporto alle realtà locali.

Reperimento di lesioni non palpabili

Nei casi di persistenza di dubbio diagnostico, il rinvio a controlli periodici non è più accettabile. Sfruttando l'immagine dinamica dell'ecografia (quando la lesione è riconoscibile con la stessa) o utilizzando accessori dei comuni mammografi che si basano sul principio della radiostereotassi, è possibile inserire la punta di un ago anche in lesioni di pochi millimetri e ottenere aspirazione di materiale cellulare in quantità sufficiente a porre precise diagnosi citologiche o istologiche.

Sfruttando le stesse tecniche è possibile inserire in una piccola lesione sospetta un repere metallico o del carbone inerte, e facilitare il successivo intervento di exeresi chirurgica.

4.2 Controlli di qualità

La necessità di diagnosticare tumori di piccole dimensioni in situazioni asintomatiche pone problemi di scelta non facili per evitare da un lato ritardi e dall'altro un troppo frequente ricorso a interventi biotici per lesioni non maligne. Il rapporto fra numero di biopsie e caso di carcinoma, in presenza di alterazioni non palpabili, può essere molto diverso (da 8:1 a 0,5:1) in rapporto anche all'atteggiamento del radiologo e a potenziali problemi di ordine medicolegale. Prescindendo comunque da tali aspetti o anche tenendoli in conto, vi è la necessità assoluta che tutti gli accertamenti diagnostici strumentali siano eseguiti in modo corretto e attraverso l'impiego di rigorosi test di controllo di qualità. Il più rilevante e urgente è il controllo della qualità e della dose in mammografia. In condizioni operative non controllate si possono eseguire mammografie con dosi superiori a quelle mediamente necessarie e si possono produrre immagini di bassa qualità. Il controllo e l'assicurazione di qualità in mammografia richiede il coinvolgimento interdisciplinare di varie figure professionali (radiologo, fisico sanitario, tecnico sanitario di radiologia medica) e l'uso di una strumentazione appropriata.

4.3 Iter diagnostici

Per disegnare un corretto iter diagnostico è utile effettuare una prima distinzione fra i quesiti diagnostici riferiti alla donna sintomatica e quelli alla donna asintomatica, e una seconda distinzione fra la donna in premenopausa oppure con età inferiore a 50 anni, e la donna in postmenopausa o con età di 50 anni e oltre.

Donne sintomatiche

I sintomi ed i segni clinici riferiti alla donna sintomatica sono sostanzialmente diversi nella donna in premenopausa e nella donna in postmenopausa. Nella prima le alterazioni morfofunzionali indotte dalle influenze ormonali e dalle loro modificazioni cicliche configurano uno spettro praticamente illimitato di situazioni cliniche. Denominazioni quali mastopatia disfunzionale, mastopatia benigna o mastopatia fibrocistica si sforzano di raggrupparle, partendo da quadri minimi quale quello di mammelle caratterizzate semplicemente da una configurazione ghiandolare più ricca e densa di quella abituale, fino a quadri conclamati, che comprendono la formazione di grosse cisti.

Nella donna in premenopausa la presenza di dubbi e di incertezze interpretative, l'evocazione di falsi allarmi e la potenziale richiesta di prestazioni diagnostiche è molto rilevante, quantitativamente del tutto sproporzionata rispetto alla comparsa di allarmi veri, sostenuti più spesso dalla presenza di una massa clinicamente dubbia o sospetta.

Nella donna in postmenopausa, con situazioni sfumate e intermedie nelle età di passaggio, la scena dei sintomi e dei segni clinici cambia radicalmente. Scompare la serie di falsi allarmi o di incertezze evocate dalle alterazioni morfofunzionali cliniche, e la maggior parte dei segni e dei sintomi rilevati dalla donna rappresentano veri allarmi in senso oncologico.

Nella donna in premenopausa la funzione principale del medico di base e dello specialista clinico è individuare, attraverso l'anamnesi e l'esame clinico, eventualmente integrato da indagini strumentali (quali per esempio lo svuotamento di grosse cisti con agoaspirazione), situazioni palesemente attribuibili ai quadri disfunzionali o alla cosiddetta inastopatia fibrocistica.

Un'altra funzione fondamentale del medico è educare via via la donna a ben interpretare da sola, con la cosiddetta autovisita, o attraverso periodici esami clinici, tali quadri senza ricorrere in linea di principio a indagini strumentali.

Va comunque ricordato che la diagnosi clinica del carcinoma mammario, anche se palpabile, può essere più difficile nelle donne giovani e che al di sopra dei quarant'anni l'interpretazione diagnostica con il ricorso a esami strumentali ed eventuale citologia per agoaspirato è fondamentale.

Nella donna in premenopausa, oppure in quella in postmenopausa che presenti masse o altre alterazioni dubbie o sospette, la funzione del medico è arrivare alla diagnosi corretta nel modo più efficiente e tempestivo possibile servendosi, oltre che dell'esame clinico, anche delle indagini strumentali dimostrate finora efficaci ed efficienti. Esse sono costituite da una sorta di tripletta che comprende la mammografia, l'ecografia e l'agoaspirato con esame citologico.

A titolo esemplificativo riportiamo di seguito alcune situazioni cliniche (S) di fronte alle quali può trovarsi il medico di medicina generale, e i comportamenti (C) più corretti per affrontarle:

- | | |
|--|---|
| ● S presenza di segni di malignità all'esame clinico. | ● C attivare in tempi brevissimi sia gli accertamenti diagnostici che la consulenza chirurgica |
| ● S anormalità palpabile senza segni evidenti di malignità | ● C individuare caso per caso la procedura diagnostica più idonea in stretto contatto con il radiologo |
| ● S presenza di noduli multipli bilaterali | ● C clinicamente non rappresenta un segno predittivo di cancro, ma spesso è causa di apprensione per la donna. Una visita accurata ed un colloquio possono essere sufficienti. Talora si rendono necessari accertamenti diagnostici un tantum |
| ● S secrezione del capezzolo | ● C predittiva di cancro solo la secrezione ematica o sieroematica monolaterale |
| ● S mastodina con esame clinico normale | ● C presenza di noduli multipli bilaterali |

- **S** la paziente avverte un nodulo, il medico generale no
- **S** ansia evidente verso il cancro della mammella
- **C** la percezione della donna va considerata: talvolta essa conosce molto bene il proprio seno. Se ad una successiva visita, programmata tenendo conto del ciclo mestruale, la disparità di giudizio permane, è utile effettuare approfondimenti diagnostici
- **C** è una situazione particolarmente delicata. L'ascolto della paziente e delle sue preoccupazioni reali è determinante, così come è utile spiegare la differenza tra gli aspetti emotivi (paura di ammalarsi) e la malattia organica. Spesso anche l'esecuzione di accertamenti non è sufficiente

Per quanto concerne l'assetto organizzativo dei presidi deputati alla diagnostica senologica, non è compito di questo documento entrare nel merito specifico. Tuttavia si ritiene che la struttura e l'operatività di tali presidi debbano essere concepiti e realizzati tenendo conto di:

- interdisciplinarietà del processo diagnostico;
- opportunità di un'organizzazione degli intenti diagnostici che consenta alla donna di compiere un percorso globale ed unitario;
- necessità che tali presidi agiscano da filtro verso le potenziali richieste incongrue (quindi inutilmente costose) di indagini strumentali.

Donne asintomatiche

Nella fascia di età dai 50 ai 69 anni gli studi randomizzati di screening hanno dimostrato, in modo sostanzialmente univoco, che indagini diagnostiche costituite dalla mammografia, oppure dalla mammografia variamente combinata con l'esame clinico, sono in grado di ridurre di circa il 30-50% la mortalità per carcinoma mammario. Non sempre la riduzione della mortalità è risultata statisticamente significativa nei singoli studi, ma la direzione dell'effetto è stata sempre univoca, e una valutazione metanalitica di tutti i dati è convincente nell'indicare il risultato complessivo sopra descritto.

Attuare un programma di screening mammografico è quindi l'obiettivo da raggiungere. I costi da sopportare per tale intervento sanitario appaiono sostenibili ed accettabili (circa 6-10 milioni di lire per anno di vita salvato), tenendo conto del risparmio derivante dal non dover curare donne in fase avanzata di malattia.

Non bisogna però dimenticare, in accordo con i suggerimenti del Consiglio dell'Unione europea, che lo screening è un programma complesso; deve rispondere a rigidi requisiti di efficienza produttiva e di efficacia, richiede la presenza di competenze professionali, disponibilità economiche immediate e garanzia che le stesse saranno sufficienti per tutta la durata del programma, ampia partecipazione della popolazione con invito personalizzato.

Pur se la responsabilità diagnostica del programma di screening deve essere affidata al radiologo in quanto si utilizza la mammografia, il programma deve essere pianificato da una commissione di esperti locali nel rispetto delle linee guida europee. Sulla base della valutazione di costo-efficacia appare consigliabile invitare al controllo mammografico biennale le donne che hanno tra i 50 ed i 70 anni. In assenza di programmi di screening, le raccomandazioni da dare alle donne che vogliano spontaneamente sottoporsi ad accertamenti diagnostici a scopo preventivo devono tenere conto che:

- il rischio di ammalarsi di tumore della mammella aumenta progressivamente con l'età;
- l'anticipo diagnostico permette comunque la migliore cura, e la mammografia è l'esame di prima scelta; infatti altre tecniche diagnostiche hanno una accuratezza diagnostica più limitata nei carcinomi iniziali.

In conclusione, salvo casi particolari (per esempio la presenza di famiglie ad alto rischio), può essere indicato sottoporsi a test diagnostici con finalità di prevenzione secondaria solo dopo i 40 anni.

Le donne asintomatiche sotto i 50 anni che richiedono un controllo per finalità preventive devono essere consigliate tenendo conto del livello di rischio individuale, dopo un'informazione responsabile sui possibili rischi e benefici della diagnosi precoce.

5.0 Stadiazione del carcinoma mammario

La stadiazione del carcinoma della mammella è rilevante nella programmazione della strategia terapeutica. Per la corretta caratterizzazione di T (tumore) e di N (linfonodi ascellari), l'esame clinico e mammografico (cTNM) ed in particolare l'esame istopatologico (pTNM) costituiscono punti certi e insostituibili di riferimento. Sui criteri e sugli esami diagnostici per la definizione di M (metastasi) c'è un ampio dibattito in letteratura, in particolare sull'utilità clinica delle varie indagini per identificare la malattia metastatica. Le indagini alle quali viene riconosciuto un ruolo sono:

- radiografia del torace;
- ecografia addominale;
- scintigrafia ossea;
- determinazione dei marcatori tumorali (CEA e CA 15-3);
- esami di laboratorio, ed in particolare fosfatasi alcalina, transaminasi e gammaGT

5.1 Radiografia del torace

La radiografia del torace rientra fra gli esami che vengono eseguiti routinariamente prima dell'intervento operatorio per carcinoma della mammella. La probabilità di cogliere lesioni metastatiche polmonari e pleuriche all'esordio della malattia è molto limitata, in particolare nello stadio primo e secondo.

5.2 Ecografia addominale

La possibilità che con l'ecografia dell'addome siano mostrate localizzazioni epatiche o in altre sedi all'esordio è molto bassa (< 2%). La presenza di metastasi epatiche o di una patologia epatica può influenzare notevolmente la programmazione dei trattamenti adiuvanti. L'ecografia addominale può perciò entrare fra le indagini di routine all'esordio della malattia.

5.3 Scintigrafia ossea

La sensibilità e la specificità sono elevate. La percentuale delle pazienti che presentano test positivo nel primo e secondo stadio è comunque irrilevante (< 2% circa dei casi). Tale positività aumenta invece molto nel terzo e nel quarto stadio. La sua esecuzione appare indicata quindi solo nel terzo e nel quarto stadio e nelle pazienti sintomatiche nel primo e secondo stadio.

5.4 Marcatori tumorali

In clinica si usano molti marcatori tumorali, in particolare CEA, CA 15-3, CA 125, MCA. I marcatori hanno sensibilità e specificità elevate, ma il numero delle pazienti con marcatori positivi all'esordio è basso, in particolare nei primi stadi. I marcatori hanno, inoltre, un costo di esecuzione elevato. Può essere utile all'esordio della malattia la determinazione dei soli CEA e CA 15-3.

5.5 Esami di laboratorio

Gli esami di laboratorio rientrano nella normale routine preoperatoria della paziente. Sono esami semplici, poco costosi, ma di elevata utilità nella stadiazione. In particolare la fosfatasi alcalina, qualora presenti valori elevati, può essere espressione di malattia metastatica sia al fegato che allo scheletro. Transaminasi e gammaGT presentano pure, qualora elevate, una buona sensibilità come segnale della presenza di malattia metastatica epatica.

Le determinazioni di fosfatasi alcalina, transaminasi, e gammaGT devono essere incluse tra gli esami iniziali della stadiazione diagnostica.

5.6 Conclusioni

Tenendo presenti le considerazioni sopra esposte, lo specialista dovrebbe decidere la qualità e la quantità delle indagini

diagnostiche per una corretta stadiazione sulla base di quattro elementi:

- accurata visita clinica della paziente;
- livello di rischio di malattia metastatica sulla base dello stadio patologico (di T e N) e dei fattori prognostici biologici;
- presenza o assenza di sintomatologia riferita dalla paziente;
- validità dei test nell'identificare la malattia metastatica.
-

6.0 Classificazione TNM

La stadiazione del carcinoma mammario, secondo il sistema TNM è universalmente accettata per stimare la prognosi, definire la terapia più adatta e per valutare i risultati. Consente una descrizione dell'estensione della malattia neoplastica in un dato momento, ricorrendo a tre parametri:

- l'estensione del tumore primario (fattore T);
- l'estensione del coinvolgimento linfonodale (fattore N);
- le metastasi a distanza (fattore M).

La combinazione dei tre elementi permette di assegnare il singolo tumore ad uno stadio che ha una prognosi e una terapia proprie. La stadiazione clinica (cTNM) è impiegata per valutare l'estensione della malattia prima di intraprendere qualsiasi terapia. La stadiazione chirurgica (sTNM) consente l'acquisizione di elementi aggiuntivi sull'estensione del processo neoplastico nelle pazienti sottoposte a resezione mammaria. La stadiazione patologica (pTNM) consente infine precisazioni sul materiale patologico asportato nel corso dell'exeresi chirurgica, mentre la stadiazione autoptica (aTNM) fornisce informazioni post mortem.

6.1 Classificazione clinica

- **T** *Tumore* primitivo

T_x Il tumore primitivo non può essere definito

T₀ Non segni del tumore primitivo

T_{is} Carcinoma in situ; carcinoma intraduttale, o carcinoma lobulare in situ o malattia di Paget ⁽¹⁾ del capezzolo senza che sia evidenziabile il tumore

T₁ Tumore di 2 cm o meno nella dimensione massima

T_{1a} Tumore di 0,5 cm o meno nella dimensione massima

T_{1b} Tumore superiore a 0,5 cm ma non più di 1 cm nella dimensione massima

T_{1c} Tumore superiore a 1 cm ma non più di 2 cm nella dimensione massima

T₂ Tumore superiore a 2 cm ma non più di 5 cm nella dimensione massima

T₃ Tumore superiore a 5 cm nella dimensione massima

T₄ Tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica o alla cute ⁽²⁾

T_{4a} Estensione alla parete toracica

T_{4b} Edema (inclusa la pelle a buccia d'arancia), od ulcerazione della cute della mammella o noduli satelliti della cute situati nella medesima mammella

T_{4c} Presenza contemporanea delle caratteristiche di T_{4a} e T_{4b}

T4d Carcinoma infiammatorio ⁽³⁾● **N** *Linfonodi regionali***Ni** I linfonodi regionali non possono essere definiti (ad esempio se precedentemente asportati)**N0** Non metastasi nei linfonodi regionali**N1** Metastasi in linfonodi ascellari omolaterali mobili**N2** Metastasi in linfonodi ascellari omolaterali fissi tra di loro o ad altre strutture**N3** Metastasi nei linfonodi mammari interni omolaterali● **M** *Metastasi a distanza***Mi** La presenza di metastasi a distanza non può essere accertata**M0** Non metastasi a distanza**M1** Metastasi a distanza (comprese le metastasi nei linfonodi sopraciaveari)⁽¹⁾ La malattia di Paget associata a tumore viene classificata secondo la dimensione del tumore.⁽²⁾ La parete toracica include le coste, i muscoli intercostali ed il muscolo dentato anteriore, ma non i muscoli pettorali.⁽³⁾ Il carcinoma infiammatorio della mammella è caratterizzato da un diffuso indurimento infiammatorio della cute con bordo crisipelatoide, di solito senza una massa sottostante palpabile. Se la biopsia della cute è negativa e non vi è un cancro primitivo localizzato misurabile, quando la diagnosi clinica è di carcinoma infiammatorio (T4d) nello staging patologico la categoria T va indicata come pTx. Quando si effettua la classificazione pT, come dimensione del tumore va considerata la componente invasiva. Se esiste un'ampia componente in situ (ad esempio 4 cm) ed una limitata componente invasiva (ad esempio 0.5 cm) il tumore va codificato pT1a. L'affondamento della cute, la retrazione del capezzolo, le altre modificazioni cutanee, fatta eccezione per quelle di T4, possono esservi nei T1, T2 o T3 senza modificarne la classificazione.

6.2 Classificazione patologica

pT *Tumore primitivo*

Per la classificazione patologica è necessario l'esame del carcinoma primitivo. Se vi è infiltrazione macroscopica dei margini di resezione, il tumore primitivo viene classificato pTx, mentre la classificazione pT è possibile quando l'infiltrazione del margine di resezione è rilevabile solo microscopicamente. Le categorie pT corrispondono alle categorie T.

pN *Linfonodi regionali*

Per la classificazione patologica è necessaria l'asportazione e l'esame *almeno* dei linfonodi della parte inferiore dell'ascella (I livello). Tale asportazione comprende normalmente 6 o più linfonodi.

pNx I linfonodi regionali non possono essere definiti (non sono stati prelevati per venire esaminati o sono stati rimossi in precedenza)**pN0** Non metastasi nei linfonodi regionali**pN1** Metastasi in linfonodi ascellari omolaterali**pN1a** Solo micrometastasi (non superiori a 0.2 cm).**pN1b** Metastasi in linfonodi (qualcuna superiore a 0.2 cm)**pN1b_i** Metastasi in 1+3 linfonodi fra 0.2 e 2.0 cm nella dimensione massima

pN1b_{ii} Metastasi in 4 o più linfonodi tra 0.2 e 2.0 cm nella dimensione massima

pN1b_{iii} Estensione oltre la capsula di una metastasi linfonodale inferiore a 2 cm nella dimensione massima

pN1b_{iv} Metastasi in un linfonodo di 2 cm o più nella dimensione massima

pN2 Metastasi in linfonodi ascellari omolaterali fissi tra di loro o ad alte strutture

pN3 Metastasi in linfonodi mammari interni omolaterali

6.3 Classificazione in stadi

<i>Stadio</i>	Classificazione TNM
0	Tis, N0, M0
I	T1, N0, M0
II A	T0, N1, M0 T1, N1, M0* T2, N0, M0
II B	T2, N1, M0 T3, N0, M0
III A	T0, N2, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0
III B	T4, qualsiasi N, M0 qualsiasi T, N3, M0
IV	qualsiasi T, qualsiasi N, M1

7.0 Trattamento chirurgico

Le numerose ricerche condotte nell'ambito dei tumori della mammella hanno provocato un mutamento radicale dell'approccio terapeutico a questa neoplasia. Alla svolta hanno soprattutto contribuito l'evoluzione delle tecniche diagnostiche strumentali e le conoscenze più approfondite sulla storia naturale e biomolecolare del carcinoma mammario.

I risultati di studi clinici controllati hanno dimostrato la migliore efficacia, nel controllo locoregionale di tumori di piccole dimensioni, di trattamenti chirurgici conservativi associati alla radioterapia, rispetto alla tradizionale chirurgia demolitiva; inoltre il diffondersi di trattamenti sistemici adiuvanti ha portato ad un significativo incremento della sopravvivenza libera da malattia, con una riduzione della mortalità. La maggior frequenza e periodicità con cui le donne si sottopongono ad esami clinico-strumentali, anche in assenza di sintomi obiettivi, consente oggi di diagnosticare lesioni neoplastiche di piccole dimensioni, in molti casi clinicamente occulte. Grande importanza va sempre più assumendo la stretta collaborazione del

chirurgo oncologo con il chirurgo plastico, sia nella ricostruzione del seno dopo l'intervento di mastectomia, sia soprattutto nel migliorare i risultati estetici della chirurgia conservativa. Tecniche di rimodellamento o di ricostruzione con peduncoli ghiandolari possono portare a buoni risultati estetici anche negli interventi in cui la sede del tumore condizionava in passato la cosmesi.

Inoltre chirurgie correttive bilaterali, adottate al momento del trattamento primario, da un lato possono ottimizzare la simmetria delle due mammelle e dall'altro consentono di esplorare ed esaminare istologicamente porzioni della ghiandola controlaterale.

Nonostante questo, esiste ancora incertezza nel trattamento globale del tumore mammario e studi clinici controllati sono in corso per dare risposta ai quesiti che riguardano sia alcune indicazioni chirurgiche sia l'integrazione ottimale con la terapia medica primaria e precauzionale, in funzione soprattutto della predittività di risposta farmacologica. Esistono tuttavia molte indicazioni consolidate, applicabili nella maggior parte dei casi, da parte di medici che operano nelle diverse strutture sanitarie del Paese. A queste indicazioni si fa qui riferimento.

7.1 Glossario degli interventi chirurgici

Resezione mammaria limitata

- Asportazione di una piccola porzione di tessuto mammario comprendente il tumore. Sinonimi: tumorectomia, biopsia escissionale.

Resezione mammaria ampia

- Asportazione di una porzione di tessuto mammario comprendente il tumore, con un margine non inferiore ad un centimetro di parenchima mammario circostante macroscopicamente sano.

Quadrantectomia

- Asportazione di un ampio settore di ghiandola mammaria con la cute soprastante e la sottostante fascia del muscolo pettorale. Il margine di tessuto sano circostante il nodulo non deve essere inferiore ai 3 centimetri.

Mastectomia totale o semplice

- Asportazione della ghiandola mammaria e di una losanga di cute soprastante.

Mastectomia radicale

- Il termine radicale non è oggi più impiegato, in quanto il concetto di radicalità va considerato un obiettivo sia della chirurgia demolitiva sia della conservativa.

Mastectomia sottocutanea

- Asportazione della ghiandola mammaria rispettando la cute soprastante.

Mastoplastica riduttiva

- Riduzione di parte della ghiandola mammaria per ridurre la ptosi.

Mastopessi

- Rimodellamento ghiandolare con riduzione della cute per ridurre la ptosi mammaria.

Dissezione ascellare di primo livello

- Asportazione dei linfonodi situati lateralmente al muscolo piccolo pettorale.

Dissezione ascellare totale

- Asportazione di tutti i linfonodi ascellari con o senza asportazione del muscolo piccolo pettorale.

7.2 Indicazioni cliniche

Carcinomi non invasivi

- Carcinoma lobulare in situ. Rappresenta una lesione spesso di occasionale riscontro istologico dopo intervento per resezione mammaria limitata. Attualmente si consiglia una politica di attesa, che prevede solo periodici controlli.

- Carcinoma intraduttale. Per lesioni di piccole dimensioni o costituite da un piccolo gruppo di microcalcificazioni, l'intervento di scelta è la resezione mammaria ampia. Per lesioni multifocali, ma limitate a un settore della mammella, può essere effettuata una quadrantectomia. In ambedue i casi è opportuno associare la radioterapia sul restante parenchima mammario. Per lesioni diffuse o che interessano più quadranti, la mastectomia totale con ricostruzione plastica è l'intervento di scelta. La dissezione ascellare non è indicata.
- Malattia di Paget, con o senza nodulo sottostante. Il trattamento di scelta è l'asportazione di un cilindro di parenchima centrale seguita da radioterapia. Se alla malattia di Paget si associa un carcinoma infiltrante, l'intervento conservativo con dissezione ascellare è indicato esclusivamente nei casi in cui il nodulo sia situato centralmente, con dimensioni che non superino 13 cm. Tutti gli altri casi dovrebbero essere trattati con la mastectomia totale più dissezione ascellare.

Carcinomi invasivi

- T = 3 cm (T1-T2). L'intervento di scelta è la resezione mammaria ampia o la quadrantectomia più dissezione ascellare totale e radioterapia complementare (50 Gy+boost sull'area tumorale). Per tumori superiori ai 2 cm, in mammelle di piccole dimensioni, va considerata l'opzione della mastectomia totale con dissezione ascellare totale con o senza ricostruzione protesica immediata.
- T = 3 cm (T2-T3). Una prima opzione è la mastectomia totale e dissezione ascellare totale con o senza ricostruzione immediata. Una seconda opzione è la chemioterapia primaria per tre cicli, e la successiva quadrantectomia più dissezione ascellare totale e radioterapia (previa valutazione clinico-strumentale della regressione dimensionale del tumore). La mastectomia totale e la dissezione ascellare totale vanno eseguite in caso di stazionarietà o di progressione della neoplasia in corso di trattamento preoperatorio. La terza opzione è la quadrantectomia, la dissezione ascellare e la radioterapia con il rimodellamento plastico bilaterale (in rapporto al diametro del tumore, alla sede e al volume della mammella). L'asportazione del muscolo grande pettorale è richiesta solo quando questo è infiltrato dalla neoplasia. La scelta di una delle tre opzioni potrà risultare dal franco colloquio tra il medico e la paziente, e da un'attenta valutazione di vantaggi e svantaggi connessi con le tre diverse opzioni.
- T4. Il trattamento di elezione è di tipo sistemico (chemioterapia ormonoterapia), eventualmente integrato dalla radioterapia. Il trattamento chirurgico rappresentato dalla mastectomia con la dissezione ascellare totale, con o senza l'asportazione dei muscoli pettorali, ha finalità citoriduttive nella strategia globale del trattamento, verificata la regressione clinica della neoplasia. In caso di lesioni a lenta crescita e tecnicamente operabili, la chirurgia immediata può essere considerata come terapia di prima scelta.

Carcinoma mammario non palpabile

La lesione, identificata dalla mammografia e/o dall'ecografia e clinicamente occulta, deve essere localizzata preoperatoriamente. È raccomandabile eseguire una radiografia del pezzo asportato quando la lesione non è apprezzabile, sia per confermarne l'avvenuta asportazione, sia per orientare il patologo per l'esame istologico. Il trattamento chirurgico non si discosta da quello previsto per il carcinoma palpabile.

Metastasi ascellari senza evidenza di tumore primario

È indicata la dissezione ascellare totale dell'ascella in blocco con il prolungamento ascellare della mammella, seguita da radioterapia sulla mammella, tenendo presente che la radioterapia comprenderà l'intera mammella fino alla dose di 60 Gy; è inoltre indicata una terapia sistemica precauzionale.

Carcinoma in gravidanza

Per i casi operabili le indicazioni sono le stesse delle pazienti non gravide. La radioterapia dopo chirurgia conservativa non dovrebbe iniziare prima del quarto mese di gravidanza. Dal settimo al nono mese è preferibile differire la radioterapia dopo espletamento del parto. Per le pazienti al primo trimestre di gravidanza che richiedono un trattamento chemioterapico, primario o adiuvante, può rendersi necessaria l'interruzione, dopo un attento consenso informato della paziente. Quando la gravidanza è avanzata, si può anticipare il parto per consentire il trattamento chemioterapico, anche se non si può escludere l'uso della chemioterapia nell'ultimo trimestre di gravidanza.

Recidiva locale dopo chirurgia conservativa

Quando la recidiva locale compare al di sotto della cicatrice chirurgica della precedente quadrantectomia, ed è di piccole dimensioni, può essere presa in considerazione un'ulteriore ampia resezione mammaria. Di regola non è richiesta la radioterapia, a meno che non sia stata effettuata in occasione del trattamento primario. In tutti gli altri casi è indicata la

mastectomia totale.

Carcinoma della mammella in età senile

Nelle pazienti al di sopra dei 70 anni il trattamento non si discosta di regola da quello eseguito nelle altre età. Tuttavia possono esistere situazioni molto eterogenee in rapporto da un lato alle caratteristiche anatomobiologiche del tumore, dall'altro all'eventuale presenza di patologie associate. Su questa base sono spesso opportuni trattamenti personalizzati con endocrinoterapia primaria, senza trattamento chirurgico locale, o variamente associata a un trattamento chirurgico limitato (ampia resezione in anestesia locale, dissezione ascellare di primo livello) o ad un trattamento radiante.

Sarcomi della mammella

L'esatta natura della lesione può essere definita solo dall'esame istologico. L'intervento di scelta è la mastectomia totale. Interventi più limitati, come la quadrantectomia o l'ampia resezione mammaria, possono essere considerati per sarcomi di piccole dimensioni in cui è possibile ottenere un ampio margine di tessuto sano circostante.

Carcinoma della mammella maschile

L'intervento di scelta prevede la mastectomia totale con dissezione completa del cavo ascellare.

7.3 Il controllo di qualità

È ormai noto che nella chirurgia oncologica l'esperienza e l'abilità del chirurgo rappresentano uno dei fattori più importanti per il risultato finale. Malgrado ciò, finora pochi sforzi sono stati fatti per valutare la qualità del trattamento chirurgico, probabilmente per le difficoltà di codificare e valutare correttamente l'intera procedura.

Nel carcinoma della mammella il controllo di qualità richiede innanzitutto la verifica dell'applicazione di protocolli terapeutici stabiliti. Standard adeguati sono necessari per evitare mutilazioni oncologicamente inutili, ottimizzare il controllo locale e la sopravvivenza, oltre che per garantire risultati cosmeticamente validi. Per verificare il raggiungimento degli obiettivi proposti è necessaria una completa e corretta raccolta di dati, che permetta il monitoraggio della qualità tramite la misurazione dei suoi indicatori, che devono riguardare vari momenti dell'intervento chirurgico.

8.0 Trattamenti medici adiuvanti

8.1 Presupposti razionali

Nel carcinoma della mammella in stadio primo e secondo (cosiddetto operabile), il trattamento chirurgico (ed eventualmente radiante, allorché sia indicato) è diretto, per definizione, ad eliminare tutta l'obiettività clinica dovuta alla malattia. Le riprese o recidive, che possono sopraggiungere in vari momenti dopo il trattamento locale, sono da attribuire alla persistenza di focolai microscopici di malattia, le cosiddette micrometastasi. I trattamenti sistemici condotti dopo l'intervento chirurgico con l'obiettivo di eliminare tali micrometastasi sono denominati adiuvanti. Essi sono stati scelti sulla base della loro capacità di indurre regressioni nella malattia metastatizzata, e comprendono sia trattamenti di tipo endocrino (tamoxifen), sia trattamenti con farmaci citotossici (chemioterapia).

8.2 Indicazioni fornite dalla metaanalisi e dagli studi clinici randomizzati

Una serie di studi clinici randomizzati e una loro metaanalisi, pubblicata nel 1992, hanno dimostrato l'efficacia dei trattamenti medici adiuvanti nel ridurre significativamente le recidive di malattia e le morti a 10 anni. Nel settembre 1995, ad Oxford, sono stati resi noti ai ricercatori i risultati preliminari della stessa metaanalisi a 15 anni.

L'efficacia dei trattamenti medici adiuvanti può venire espressa sia in termini relativi (ossia come riduzione percentuale del rischio di recidiva o di morte, considerando come denominatore le recidive o le morti osservate in assenza di trattamento), sia in termini assoluti (ossia come numero di recidive o di morti considerando per esempio un ipotetico numero di 100 pazienti

operate e sottoposte a trattamento adiuvante). È importante la comprensione di questa differenza. Infatti i tre tipi di trattamenti adiuvanti più studiati (chemioterapia, tamoxifen, soppressione ovarica nelle donne con meno di 50 anni) sono in grado di fornire circa la stessa riduzione percentuale del rischio di recidiva a 10 anni (intorno al 25%) e la stessa percentuale relativa del rischio di morte (intorno al 16-25%), qualunque sia l'entità del rischio. Tuttavia in termini assoluti per classi di pazienti che abbiano, per esempio a 10 anni, un rischio di ripresa rispettivamente del 20% e dell'80%, il numero di recidive evitate è stimabile diversamente, ossia pari a 35 oppure a 10-12 per 100 pazienti trattate. Da tali considerazioni emerge che non esistono categorie di pazienti nelle quali il trattamento adiuvante sia da prevedere come inefficace ma che, considerando quelle a basso rischio di ripresa, aumenta notevolmente la probabilità che esso risulti di fatto un sovratrattamento.

8.3 Rischio di recidiva e di morte

Lo stato dei linfonodi ascellari è il fattore prognostico più importante, e la presenza di metastasi ai linfonodi ascellari fa attribuire alle pazienti un rischio di recidiva più elevato (pazienti cosiddette "ad ascella positiva"). Il rischio aumenta con il numero di linfonodi ascellari interessati e diviene sostanzialmente elevato con 4, molto elevato con 10 linfonodi positivi.

Le pazienti a linfonodi ascellari negativi hanno, globalmente, un rischio di ripresa a 10 anni intorno al 30%. All'interno di questo sottogruppo è stata identificata una serie di fattori prognostici di tipo morfologico (soprattutto il diametro patologico del tumore ed il grado di malignità) e di tipo biologico (soprattutto i parametri indicativi dell'attività proliferativa, quale l'indice di marcatura con timidina triziata, oppure la percentuale di cellule in fase S alla citofluorimetria, oppure la percentuale di cellule marcate con l'anticorpo Ki 67, e lo stato dei recettori per gli estrogeni ed il progesterone) la cui rilevanza nel definire classi di pazienti a differente rischio di recidiva è stata attualmente più o meno confermata.

8.4 Tipi di trattamento e classi di pazienti

Dei tre tipi di trattamento studiati nella metaanalisi, soltanto la chemioterapia ed il tamoxifen sono attualmente utilizzati. Gli effetti della soppressione ovarica, pur considerati potenzialmente importanti, non vengono attualmente sfruttati nella pratica clinica perché basati su studi disomogenei nella metodologia e nei risultati, condotti prima di quelli con la chemioterapia e con il tamoxifen. I risultati dei trattamenti con la chemioterapia e con il tamoxifen sono quantitativamente diversi in classi di pazienti definite dall'età e/o dallo stato menopausale e/o dallo stato recettoriale. Nelle pazienti con meno di 50 anni o in premenopausa, la maggiore riduzione del rischio di ripresa a 10 anni (pari al 37%) e di morte (pari al 27%) si ottiene con la chemioterapia; in quelle con età maggiore od uguale a 50 anni o in postmenopausa i vantaggi maggiori si ottengono con il tamoxifen rispettivamente pari al 30% e al 22%). La chemioterapia non determina effetti significativamente diversi a seconda dello stato dei recettori per gli estrogeni, mentre il tamoxifen manifesta nette differenze. Infatti nelle pazienti in premenopausa con recettori per gli estrogeni negativi il tamoxifen non dimostra un'efficacia significativa mentre nelle pazienti in premenopausa con recettori positivi anche il tamoxifen determina una buona riduzione del rischio di ripresa e di morte. In postmenopausa invece il tamoxifen determina una riduzione del rischio di ripresa e di morte anche nelle pazienti con recettori negativi, sia pure di entità inferiore a quanto si ottiene in quelle con recettori positivi.

Per ragioni collegate con possibili interazioni negative tra alcuni farmaci della chemioterapia ed il tamoxifen, si consiglia di somministrare in sequenza dapprima la chemioterapia e poi il tamoxifen, qualora si decida di utilizzare entrambi i trattamenti. La tossicità attesa con la combinazione di chemioterapia classica CMF (cielofosfamide, metotrexate, 5fluorouracile) comprende soprattutto nausea e vomito, una modesta alopecia, frequentemente leucopenia e piastrinopenia, a volte stomatite, a volte diarrea, più raramente congiuntivite e cistite. La tossicità gastrointestinale, ematologica e mucosica attesa con l'adriamicina a dose piena (75 mg/mq) è superiore, e l'alopecia è totale. Nelle donne in premenopausa la chemioterapia può indurre, con frequenza varia a seconda del tipo di farmaci e dell'età della paziente, un amenorrea transitoria o definitiva. Il tamoxifen determina raramente effetti secondari importanti ma, in circa uno-due pazienti su mille per anno, induce la comparsa di un adenocarcinoma dell'endometrio. Si ritiene che i vantaggi determinati dal tamoxifen siano di gran lunga superiori a tale rischio cancerogeno.

8.5 Indicazioni orientative

Qualora il rischio di ripresa sia stimabile attorno al 10% a 10 anni, non viene suggerito di regola alcun tipo di trattamento adiuvante. Appartengono a tale categoria i carcinomi infiltranti di diametro inferiore ad un cm, non palpabili e identificati con la mammografia di screening.

Nelle pazienti in premenopausa con 1-3 linfonodi ascellari positivi si suggerisce una chemioterapia adiuvante con la combinazione CMF classica (ciclofosfamide, metotrexate, fluorouracile) per 6 cicli. Nelle pazienti con 4 o più linfonodi positivi può essere presa in considerazione l'adozione di uno schema costituito da adriamicina a dose piena (75 mg/mq) ogni tre settimane per 4 cicli, seguita dalla somministrazione di CMF per altri 48 cicli. Nelle pazienti in premenopausa ad ascella negativa, ma con uno o più indici morfologici o biologici sfavorevoli e confermati attraverso controlli di qualità (diametro > 2 cm, grado 3, $^3\text{H-dT LI}$ o fase S o Ki 67 elevati, recettori negativi) si consiglia la somministrazione della combinazione CMF per 6 cicli. In tutte le pazienti in premenopausa con recettori per gli estrogeni positivi, si consiglia di fare seguire alla chemioterapia la somministrazione del tamoxifen alla dose di 20 mg die per 5 anni. Nelle pazienti in premenopausa ad ascella negativa e a rischio medio-basso, sulla base dei restanti fattori prognostici può essere presa in considerazione la somministrazione del solo tamoxifen in presenza di recettori per gli estrogeni positivi.

Nelle pazienti in postmenopausa di qualsiasi età, con tumori di diametro superiore a un cm, con ascella positiva o negativa, si suggerisce la somministrazione del tamoxifen alla dose di 20 mg die per la durata di 5 anni. Tuttavia, nelle pazienti in postmenopausa di età inferiore a 70 anni, con 1-3 oppure con 4 o più linfonodi positivi, oppure con linfonodi negativi ma con recettori negativi o altri indici morfologici o biologici sfavorevoli, si suggerisce la somministrazione della chemioterapia seguita dal tamoxifen, secondo le stesse indicazioni riportate per le pazienti in premenopausa.

Per le pazienti con età maggiore o uguale a 70 anni, l'eventuale somministrazione della chemioterapia prima del tamoxifen deve essere considerata come scelta opzionale personalizzata.

Per quanto riguarda le modalità della somministrazione della chemioterapia e della radioterapia, allorché siano previsti entrambi i trattamenti, non vi sono dati per indicazioni univoche. Nella maggior parte dei centri si preferisce somministrare in sequenza dapprima la chemioterapia e poi la radioterapia.

Nel carcinoma mammario non trovano alcuna indicazione i trattamenti adiuvanti con terapie immunologiche o con i cosiddetti farmaci modulatori delle risposte biologiche.

8.6 Alte dosi di chemioterapia con reinfusione di cellule staminali periferiche autologhe

L'efficacia di alte dosi di chemioterapia, seguite dalla reinfusione di cellule staminali periferiche autologhe, nel migliorare la prognosi nelle pazienti a rischio molto elevato di ripresa rappresenta attualmente un quesito di ricerca. Sono stati riportati vantaggi, rispetto a controlli storici trattati con la chemioterapia convenzionale, in pazienti con 10 o più (talora anche con 4 o più) linfonodi ascellari positivi. Studi randomizzati dovranno verificare se tale vantaggio sia da ritenersi valido.

8.7 Chemioterapia primaria o neoadiuvante

La chemioterapia somministrata prima del trattamento locale viene denominata primaria o neoadiuvante. Nel carcinoma della mammella cosiddetto operabile (stadi primo e secondo) la somministrazione di una chemioterapia per 3-4 cicli prima della chirurgia, quando il diametro del tumore è superiore a 2,5-3 cm, è attualmente in fase di valutazione. Esistono comunque già dati sufficienti perché essa possa essere applicata nella pratica clinica, in strutture multidisciplinari qualificate, con l'intento di consentire una chirurgia conservativa allorché questa non sia considerata possibile, per il diametro del tumore, all'epoca della diagnosi. L'efficacia della chemioterapia primaria nel migliorare i risultati in termini di sopravvivenza è invece tuttora un quesito della ricerca. Il modello della chemioterapia primaria si preannuncia comunque come utile ed innovativo per studiare da un lato i rapporti tra fattori predittivi biologici e risposta alla chemioterapia a breve termine e, dall'altro, i rapporti tra risposta a breve termine e prognosi a lungo termine.

9.0 Il carcinoma localmente avanzato e metastatico

9.1 Il carcinoma mammario localmente avanzato

Il carcinoma mammario localmente avanzato è una presentazione rara della neoplasia primitiva, con estensione diretta alla

cute o alla parete toracica. Il carcinoma infiammatorio è caratterizzato clinicamente da un diffuso indurimento della cute mammaria, a bordo erisipeloide; è a rapida comparsa e caratterizzato istologicamente dall'infiltrazione dei linfatici del derma.

In entrambe le situazioni i soli trattamenti locoregionali (chirurgia c/o radioterapia) raramente portano alla guarigione: la sopravvivenza a 5 anni è del 20-30% per le pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato, senza segni di carcinoma infiammatorio, e del 10% o meno per le pazienti con carcinoma mammario infiammatorio.

Non vi è dimostrazione di superiorità di chirurgia o radioterapia e, poiché in questi gruppi di pazienti la percentuale di recidive locali dopo la sola chirurgia o la sola radioterapia rimane elevata, la combinazione dei due trattamenti può essere presa in considerazione.

La polichemioterapia che include un antraciclina (doxorubicina o epidoxorubicina), la ciclofosfamide e il fluorouracile determina regressioni in oltre l'80% dei casi (con il 10-20% di risposte complete e alcune risposte complete patologiche). Le regressioni vengono osservate con i primi 3-5 cicli di polichemioterapia.

Anche se non è stata definitivamente dimostrata la superiorità, in studi clinici controllati, l'approccio terapeutico abituale comprende una chemioterapia primaria per 3-5 cicli seguita da trattamento locale (chirurgia e/o radioterapia) ed ulteriore chemioterapia; l'ormonoterapia può essere associata nei casi con recettori ormonali positivi; con tale approccio multimodale sono riportate sopravvivenze del 40-60% a 5 anni.

Nei casi tecnicamente sottoponibili alla chirurgia radicale ab initio non è noto se la chirurgia seguita dalla chemioterapia sia superiore od inferiore alla chemioterapia seguita dalla chirurgia seguita da ulteriore chemioterapia; in considerazione dell'elevata percentuale di recidive locali è comunque indicata l'inclusione della radioterapia nel programma terapeutico.

9.2 Il carcinoma mammario metastatico

Il carcinoma mammario metastatico non può essere trattato con finalità di guarigione, anche se la sopravvivenza mediana è relativamente lunga (24-36 mesi). Le sedi più frequenti di metastasi sono i tessuti molli (linfonodi e cute), lo scheletro, i polmoni ed il fegato.

Si ritiene comunemente che il trattamento antineoplastico con ormonoterapia e/o chemioterapia sia in grado di prolungare la sopravvivenza, indurre una regressione tumorale ed una riduzione dei sintomi nella maggior parte dei casi, nonché migliorare la qualità della vita. Le risposte anche complete hanno comunque una durata limitata. Più linee terapeutiche con farmaci differenti possono essere impiegate in successione, tenendo conto che le probabilità di regressione tumorale e la durata della risposta si riducono con l'evoluzione della malattia.

Anche per le recidive esclusivamente locoregionali deve essere adottata una terapia medica antineoplastica: provvedimenti terapeutici locali possono comunque contribuire al controllo locale della malattia. In taluni studi la combinazione di un trattamento locale radicale e di terapie mediche determina, pur in piccole percentuali, una lunga sopravvivenza.

La scelta del trattamento tra ormonoterapia e chemioterapia va operata sulla base della conoscenza di dati biologici e clinici, che permettano di definire l'aggressività della malattia e predire la risposta alle terapie, quali lo stato recettoriale o gli indici di attività proliferativa del tumore (anche primitivo), l'intervallo libero da malattia fra trattamento della neoplasia primitiva e comparsa delle metastasi, numero e sedi delle localizzazioni metastatiche.

Devono senz'altro essere trattate con chemioterapia le pazienti con malattia aggressiva, rapidamente evolutiva e con localizzazioni viscerali (anche al sistema nervoso centrale), indipendentemente dallo stato recettoriale. Per quanto riguarda gli altri casi, l'ormonoterapia deve essere considerata per localizzazioni esclusivamente ossee o ai tessuti molli, con lungo intervallo libero e recettori ormonali positivi o sconosciuti. La chemioterapia deve essere considerata in caso di breve intervallo libero e recettori ormonali negativi, anche quando le localizzazioni siano non viscerali. Non vi è alcuna indicazione all'associazione di chemioterapia ed ormonoterapia per il trattamento delle metastasi.

La scelta del trattamento ormonoterapico deve tener conto del fatto che non esiste alcuna dimostrazione di superiorità di qualsiasi agente o modalità rispetto all'antiestrogeno tamoxifen come prima linea ormonale; gli analoghi LHRH hanno simile attività in premenopausa.

Soprattutto le pazienti che hanno risposto alla prima linea ormonoterapica possono rispondere favorevolmente ad una seconda linea ormonoterapica al momento della progressione: come seconda linea possono essere considerati gli antiaromatasi (aminoglutetimide e formestane) od i progestinici (medrossiprogesterone acetato e megestrolo acetato). Non esiste alcuna

dimostrazione della superiorità della combinazione di più agenti ormonali. Quando età, condizioni generali e cardiache lo permettono, viene comunemente adottata come prima linea chemioterapica una polichemioterapia includente un antraciclina (doxorubicina o epidoxorubicina) con ciclofosfamide, con o senza fluorouracile; un'alternativa è costituita dagli schemi tipo CMF. La selezione dello schema è comunque condizionata dal precedente trattamento in fase adiuvante. Regressioni possono essere osservate con lo stesso schema per intervalli di malattia di oltre 12 mesi; per intervalli più brevi è necessario adottare uno schema alternativo.

Pazienti refrattarie o resistenti a una prima linea di chemioterapia possono ancora mostrare regressioni con uno schema di seconda linea includente uno o più fra i molti farmaci attivi quali taxolo, alcaloidi della vinca, mitomicina, mitoxantrone.

Non c'è al momento alcuna dimostrazione che l'aumento delle dosi dei chemioterapici (eventualmente anche a livelli tali da richiedere il supporto di midollo osseo autologo o cellule staminali periferiche) si traduca in un vantaggio per la sopravvivenza; viceversa è sicuramente negativa la riduzione delle dosi al di sotto dei livelli convenzionali.

La durata del trattamento chemioterapico, almeno per quanto concerne la prima linea di trattamento e le pazienti rispondenti, è di almeno 6 cicli: infatti l'ottenimento della risposta è improbabile dopo il sesto ciclo ed il mantenimento della chemioterapia può al più prolungare la sopravvivenza libera da progressione, ma non la sopravvivenza globale. Grande cura deve essere posta nella scelta e nell'applicazione di trattamenti complementari, tra i quali devono essere tenuti presenti:

- la radioterapia ed i presidi ortopedici per metastasi osteolitiche dolenti o di ossa sottoposte a carico;
- la radioterapia per metastasi encefaliche e leptomeningee;
- i difosfonati e gli altri presidi convenzionali per l'ipercalcemia.

10.0 La radioterapia nel carcinoma della mammella

Il ruolo della radioterapia nel trattamento del carcinoma mammario si è andato evolvendo nel tempo, in rapporto alle continue acquisizioni sulla storia naturale della malattia e al progresso tecnologico che ha permesso l'introduzione nell'uso clinico di apparecchiature sempre più sofisticate. In pratica si possono individuare quattro grandi campi di applicazione.

10.1 Radioterapia dopo chirurgia radicale

È noto che focolai neoplastici subclinici possono rimanere nella sede d'intervento, dopo mastectomia, e che la loro incidenza è direttamente proporzionale alle dimensioni del tumore e al numero di linfonodi ascellari interessati. La radioterapia postoperatoria, effettuata su un volume che comprenda la parete toracica e le stazioni linfatiche di drenaggio, sterilizzando tali focolai è in grado di ridurre in maniera significativa l'incidenza di riprese di malattia nel volume irradiato. Nonostante ciò, gli studi condotti non hanno mostrato, di norma, miglioramenti delle percentuali di sopravvivenza nelle pazienti sottoposte a irradiazione rispetto alle pazienti non sottoposte a tale trattamento. La prognosi della paziente è, infatti, fondamentalmente condizionata dall'eventuale presenza di diffusione ematogena della malattia, già presente al momento della diagnosi sotto forma di micrometastasi non rilevabili con gli strumenti attualmente a disposizione, sul cui controllo la radioterapia non ha un peso significativo.

Alla luce di tutto questo, il ricorso alla radioterapia dopo mastectomia radicale non appare più giustificato nella pratica clinica routinaria. Tale trattamento dovrebbe essere riservato, in associazione a terapie sistemiche, solo a quei casi in cui l'estensione locoregionale della malattia al momento della diagnosi è tale (interessamento della cute della mammella o dei linfonodi sopraclavari o delle catene mammarie interne) da esporre le pazienti ad un rischio particolarmente elevato di ulteriore evoluzione locoregionale.

10.2 Radioterapia dopo chirurgia conservativa

La chirurgia conservativa, basata sulla rimozione del solo segmento di mammella comprendente la neoplasia, è ormai da considerare la terapia standard per tumori di dimensioni limitate. Il ricorso al trattamento radiante della mammella residua è giustificato, in questi casi, dalla necessità di sterilizzare eventuali foci neoplastici, multicentrici o nel letto operatorio, residuati all'intervento chirurgico. Nonostante siano stati effettuati vari studi, ed altri siano in corso, in cui le pazienti non sono state sottoposte a irradiazione, il trattamento radiante dopo chirurgia conservativa deve essere considerato ancora, nella pratica

routinaria, parte integrante dell'approccio conservativo. Il tasso di recidive intramammarie, infatti, in casistiche non selezionate, è di solito inferiore al 10% nelle pazienti sottoposte a irradiazione rispetto al 20-40% di quelle non sottoposte a tale trattamento. Solo in sottogruppi selezionati di pazienti, ancora non del tutto definiti nelle loro caratteristiche, sarà probabilmente possibile, in un prossimo futuro, prendere in considerazione la non effettuazione del trattamento radiante.

10.3 Radioterapia nel trattamento delle recidive locoregionali

La comparsa di una recidiva locoregionale (ripresa di malattia a carico delle stazioni linfatiche di drenaggio, della parete toracica dopo mastectomia radicale o della mammella dopo terapia conservativa) è un evento relativamente frequente nella pratica clinica. Il significato prognostico di tali eventi è diverso in rapporto all'estensione della recidiva, alla durata dell'intervallo libero e alle caratteristiche di aggressività biologica del tumore primitivo. Anche se è riconosciuta una prognosi migliore per le pazienti che vanno incontro a recidive intramammarie isolate (50-70% di sopravvivenza a 5 anni), negli altri casi la recidiva spesso non è altro che un epifenomeno di una disseminazione metastatica destinata a comparire entro i primi anni nell'80-90% dei casi. Nonostante ciò, la sopravvivenza dalla recidiva può essere particolarmente lunga (15-20% a dieci anni) ed il controllo locale della malattia assume quindi, in queste pazienti, un valore fondamentale. Ciò rappresenta infatti un sicuro miglioramento della qualità della vita residua e, nel gruppo di pazienti in cui non si è avuta disseminazione, la guarigione. Mentre in caso di recidiva intramammaria o ascellare il controllo della malattia è affidato alla chirurgia, in tutti gli altri casi la radioterapia gioca un ruolo fondamentale. Nonostante le terapie sistemiche si siano dimostrate efficaci (60-70% di risposte cliniche), il controllo definitivo, senza il ricorso all'irradiazione, è sporadico e in genere di modesta durata.

10.4 La radioterapia nel trattamento della malattia metastatica

Il controllo della malattia metastatica è di necessità affidato a terapie sistemiche, in quanto l'irradiazione, per le sue caratteristiche di terapia locale, non è in grado di influire significativamente sulla progressione neoplastica. Nonostante questo, la radioterapia ha un ruolo ben definito nel controllo dei sintomi. Il problema della qualità della vita è tutt'altro che trascurabile se si considera che la sopravvivenza mediana dalla diagnosi di metastasi è compresa fra i 2 e i 3 anni, e che sono riportate percentuali di sopravvivenza del 25-35% a 5 anni.

Il ruolo della radioterapia nel trattamento delle metastasi ossee è ormai consolidato per la rapidità con cui viene ottenuto il risultato, per l'alta percentuale di risposte (superiore all'80%) e per la durata della risposta stessa (fino alla morte in più del 50% delle sedi trattate).

In caso di metastasi cerebrali la radioterapia rappresenta la terapia di scelta: il controllo dei sintomi può essere raggiunto in percentuali elevate, dell'ordine dell'80%, e per durate significative, fino al 75% della vita residua. Se si considera che la sopravvivenza mediana in queste pazienti varia dai 3 ai 6 mesi, appare chiaro che il controllo sintomatologico è mantenuto, in pratica, fino alla fase terminale.

I quadri di compressione midollare rappresentano un'altra indicazione elettiva al trattamento radiante, sia che siano dovuti a diffusione ai tessuti molli circostanti da metastasi vertebrali, sia che siano dovuti a crollo vertebrale o a metastasi intramidollari. I dati disponibili dimostrano che il trattamento radiante da solo è equivalente alla laminectomia o all'associazione delle due tecniche e, purché il trattamento sia intrapreso in tempi brevissimi dalla diagnosi, le risposte sintomatiche sono nell'ordine del 40%.

11.0 Followup dopo il trattamento primario

Il followup è l'insieme di accertamenti clinici e strumentali programmati successivamente al trattamento della neoplasia primaria per il controllo dell'evoluzione della malattia e delle condizioni cliniche della paziente, anche in relazione ai trattamenti effettuati.

L'obiettivo immediato e diretto del followup è di ottenere una diagnosi tempestiva di ripresa, generica o specifica per singole sedi, possibilmente anticipata rispetto alla sua espressione sintomatica. Ciò potrebbe consentire, attraverso trattamenti articolati sulla base della sede e dell'estensione delle riprese, possibili benefici alla paziente in termini di qualità e quantità di vita.

Dopo il trattamento del tumore mammario primario, l'esame clinico periodico, oltre a consentire la diagnosi di riprese locoregionali in fase asintomatica ed eventuali sintomi anche iniziali di metastasi a distanza, è utile e ben accetto dalla stessa paziente per motivi di ordine psicologico, per il controllo degli effetti tardivi del trattamento e per fornire utili suggerimenti di ordine riabilitativo. Le indagini che hanno dimostrato una capacità di anticipazione diagnostica delle riprese sono le seguenti:

- esame clinico;
- scintigrafia ossea;
- radiografia del torace;
- ecografia epatica;
- alcuni marcatori sierici (come il CA 15-3);
- mammografia.

Due importanti studi randomizzati italiani hanno recentemente dimostrato che un significativo vantaggio globale di sopravvivenza, in pazienti a rischio mediobasso, non viene ottenuto con un programma di followup relativamente intensivo rispetto ad un programma minimo, che comprenda soltanto l'esame clinico e la mammografia, benché uno di tali studi abbia dimostrato che un followup intensivo possa permettere un anticipo diagnostico della ripresa di malattia statisticamente significativo.

Raccomandazioni conclusive sulle modalità di followup, comunque, devono tener conto che un trattamento anticipato delle riprese a distanza, articolato sulla base della sede e dell'estensione della ripresa, può risultare più adeguato per sottogruppi di pazienti definibili sulla base di criteri clinicobiologici. Inoltre il continuo progresso delle conoscenze di nuove modalità terapeutiche potrebbe fornire risultati migliori rispetto a quelli ottenuti fino a oggi.

Sulla base di quanto sopra, si raccomanda il followup periodico con esame clinico, cadenzato sul rischio temporale di ricaduta. La mammografia può essere raccomandata come mezzo di diagnosi preclinica in una popolazione che è a più elevato rischio di ripresa, oltre che per favorire la diagnosi delle riprese omolaterali dopo chirurgia conservativa. Le altre indagini strumentali e di laboratorio sopra ricordate, comunque necessarie in presenza di sintomi, possono essere richieste sulla base delle considerazioni sopra esposte anche in gruppi selezionati di pazienti senza sintomi. In ogni caso va evitato l'uso indiscriminato di accertamenti strumentali e di laboratorio in pazienti asintomatiche.

12.0 Direzioni future

Nonostante la mole di studi condotti sui vari aspetti della patologia mammaria, numerosi sono ancora i problemi aperti sui quali la ricerca dovrà essere orientata in futuro. A tale proposito le aree di maggiore interesse possono essere così sintetizzate:

- la caratterizzazione biologica del carcinoma della mammella. In questo settore, un'area di studio che si prospetta promettente è la ricerca di indicatori di risposta al trattamento sistemico, non solo tra caratteristiche intrinseche delle cellule tumorali (glicoproteine di membrana, GP 170, MRP e topoisomerasi), ma anche nell'ambito delle variabili prognostiche. Analogamente a quanto osservato per i recettori degli ormoni steroidei quali indicatori di risposta all'ormonoterapia, si stanno consolidando dati sulle potenzialità della proliferazione cellulare nel fornire informazioni dirette o indirette sulla risposta al trattamento chimico e ormonale, mentre meritano ulteriori studi osservazioni preliminari su un ruolo analogo per l'espressione di oncogenie protooncogeni (*neu*, *bcl-2*) e di geni oncosoppressori (*p53*);
- la genetica molecolare e gli studi epidemiologici correlati;
- lo sviluppo e l'applicazione pratica delle nuovetecniche di "imaging" nella diagnosi precoce del carcinoma non palpabile;
- la chemioprevenzione;
- la migliore definizione anatomoclinica e biologica delle categorie a maggior rischio di ricaduta e di morte dopo il trattamento chirurgico primario, ai fini di trattamenti adiuvanti sempre più selettivi;
- la definizione del ruolo della chemioterapia a dosi sovramassimali con "rescue" midollare nel trattamento adiuvante delle pazienti ad alto rischio e nella terapia della malattia metastatica;
- l'apprendimento delle basi razionali relative all'integrazione fra trattamenti chemioterapici e trattamenti ormonali;

- lo sviluppo e l'applicazione clinica di terapie innovative su base biologica (molecole antisense; anticorpi monoclonali contro fattori di crescita e altri prodotti di oncogeni; promotori dell'apoptosi; fattori antiangiogenetici);
- l'elaborazione di strategie combinate per il superamento della resistenza ai farmaci antitumorali.

Epidemiologia e fattori di rischio

1. Decarli A., La Vecchia C.

Cancer Mortality in Italy, 1991

Tumori, 80: 405-415, 1994. [PubMed](#)

2. Zanetti R., Crosignani P.

Il Cancro in Italia, Cancer in Italy, I dati di incidenza dei registri

Tumori 1983-1987. Lega Italiana per la Lotta Contro i Tumori.

3. Kelsey J.L.

Breast cancer epidemiology: summary and future directions

Epidemiol. Rev., 15: 256-263, 1993. [PubMed](#)

4. King R.J.

A Discussion of the roles of estrogen and progesterone in human mammary carcinogenesis

J. Steroid. Biochem. Mol. Biol., 39: 811-818, 1991. [PubMed](#)

5. Colditz G.A., Hankinson S.E., Hunter D.I., Willet W.C., Manson J.E., Stampfer M.J., Hennekens C., Rosner B., Speizer F.E.

The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women.

N. Engl. J. Med., 332: 1589-1593, 1995. [PubMed](#)

6. Rosenberg L., Palmer J.R., Rao R.S., Zaubler A.G., Strom B.L., Warshauer M.E., Harlap S., Shapiro S.

Case control study of oral contraceptive use and risk of breast cancer

Am. J. Epidemiol., 143: 25-37, 1996. [PubMed](#)

7. *Advances in Benign Breast Disease*

Cancer Detection and Prevention (suppl.) 16, 1992.

8. Langston A.A., Malone K.E., Thompson J.D., Daling JR., Ostrander E.A.

BRCA1 mutations in populations based sample of young women with breast cancer

N. Engl. J. Med., 334: 137-142, 1996. [PubMed](#)

9. Ford D., Easton D.F., Peto J.

Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence

Am. J. Hum. Genet., 57: 1457-1462, 1995. [PubMed](#)

10. Shattuck-Eidens D., McClure M., Simard J., Labrie F., Narod S., Couch F., Hoskins K., Weber B., Castilla L., Erdos M., et al.

A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene. Implications for presymptomatic testing and screening

JAMA, 273: 535-541, 1995. [PubMed](#)

Anatomia patologica

1. Gamel I., Meyer J.S., Province M.A.
Proliferative rate by S-phase measurement may affect cure of breast carcinoma
Cancer, 76: 1009-1018, 1995. [PubMed](#)

2. Balslev I., Christensen I.J., Rasmussen B.B., Larsen J.K., Lykkesfeldt A.E., Thorpe S.M., Rose C., Briand P., Mouridsen H.T.
Flow cytometric DNA ploidy defines patients with poor prognosis in nodenegative breast cancer
Int. J. Cancer, 56: 16-25, 1994. [PubMed](#)

3. Gasparini G., Harris A.
Clinical importance of the determination of tumor angiogenesis in breast carcinoma: much more than a new prognostic tool
J. Clin. Oncol., 13: 765-782, 1995. [PubMed](#)

4. Collins E.
BRCA1--lots of mutations, lots of dilemmas
N. Engl. J. Med., 334: 186-188, 1996. [PubMed](#)

5. Lindbloom A.
Familial breast cancer and genes involved in breast carcinogenesis
Breast Cancer Res. Treat., 34: 171-183, 1995. [PubMed](#)

6. Rowell S., Newman B., Boyd J., King M.C.
Inherited predisposition to breast and ovarian cancer
Am. J. Hum. Genet., 55: 861-865, 1994. [PubMed](#)

7. Elston C.W., Ellis I.O.
Pathological prognostic factor in breast cancer. The value of histological grades in breast cancer. Experience from a large study with long term followup
Histopathology, 19: 403-410, 1991. [PubMed](#)

8. Dupont W.D., Parl F.F., Hartmann W.H., Brinton L.A., Winfield A.C., Worrell J.A., Schuyler P.A., Plummer W.D.
Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia
Cancer, 71: 1258-1265, 1993. [PubMed](#)

9. Holland R., Peterse J.L., Millis R.R., Eusebi V., Faverly D., van de Vijver M.J., Zafrani B.
Ductal carcinoma in situ. A proposal of a new classification
Semin Diagn Pathol, 11: 167-180, 1994. [PubMed](#)

10. Page D.L., Dupont W.D., Rogers L.M., Rados M.S.
A Typical hyperplastic lesions of the breast. A long term followup
Cancer, 55: 2698-2708, 1985. [PubMed](#)

11. Thor A.D., Moore II D.H., Edgerton S.M., Kawasaki E.S., Reihnsaus E., Lynch H.T., Marcus J.N., Schwartz L., Chen L.C., Mayall B.H., et al.
Accumulation of p53 tumor suppressor gene protein. An independent marker of prognosis in breast cancer
J. Natl. Cancer Inst., 84: 845-855, 1992. [PubMed](#)

Caratterizzazione biologica

1. McGuire W.L., Tandon A.K., Allred D.C., Chamness G.C., Ravdin P.M., Clark G.M.
Prognosis and treatment decisions in patients with breast cancer without axillary node involvement
Cancer, 70: 1775-1781, 1992. [PubMed](#)
2. Silvestrini R., Daidone M.G., Costa A.
Determination of the proliferative fraction in human tumors. In: G.P. Studzinski (Ed). Cell Growth and Apoptosis. A Practical Approach
IRL Oxford University Press, pp. 59-77, 1995.
3. Silvestrini R., Daidone M.G., Linsi A., Boracchi P., Mezzetti M., Di Fronzo G., Andreola S., Veronesi U.
Biologic and clinicopathologic factors as indicators of specific relapse types in nodenegative breast cancer
J. Clin. Oncol., 13: 697-704, 1995. [PubMed](#)
4. Clark G.M., Mathieu M.C., Owens M.A., et al.
Prognostic significance of Sphase fraction in goodrisk, nodenegative breast cancer patients
J. Clin. Oncol., 10: 428-432, 1992. [PubMed](#)
5. Silvestrini R.
Cell kinetics: Prognostic and therapeutic implication in human tumors
Cell Prol., 27: 579-596, 1994.
6. Martignone S., Menard S., Bufalino R., Cascinelli N., Pellegrini R., Tagliabue E., Andreola S., Rilke E., Coinaghi M.I.
Prognostic significance of the 67 kilodalton laminin receptor expression in human breast carcinomas
J. Natl. Cancer Inst., 85: 398-402, 1993. [PubMed](#)
7. Silvestrini R., Benini E., Daidone M.G., Vencroni S., Boracchi P., Cappelletti V., Di Fronzo G., Veronesi U.
P53 as an independent prognostic marker in lymphonode negative breast cancer patients
J. Natl. Cancer Inst., 85: 965-970, 1993. [PubMed](#)
8. Allred D.C., Clark G.M., Elledge R., Fuqua S.W.A., Brown R.W., Chamness G.C., Osborne C.K., McGuire W.L.
Association of p53 protein expression with tumor cell proliferation rate and clinical outcome in nodenegative breast cancer
J. Natl. Cancer Inst., 85: 200-206, 1993. [PubMed](#)
9. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G., Levin W.I., Ullrich A., McGuire W.L.
Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2neu oncogene
Science, 235: 177-182, 1987. [PubMed](#)
10. Tandon A.K., Clark G.M., Chamness G.C., Ullrich A., McGuire W.L.
HER2neu oncogene protein and prognosis in breast cancer

J. Clin. Oncol., 7: 1120-1128, 1989. [PubMed](#)

11. Silvestrini R., Veneroni S., Daidone M.G., Benini E., Boracchi P., Mezzetti M., Di Fronzo G., Veronesi U.
The bcl2 protein: A prognostic indicator strongly related to p53 protein in lymph node-negative breast cancer patients
J. Natl. Cancer Inst., 86: 499-504, 1994. [PubMed](#)

Diagnostica del carcinoma mammario

1. Bonelli L., Bruzzi P., Catarzi S., et al.
Editoriale: Linee guida comportamentali per un servizio di senologia diagnostica.
Attualità in senologia, 5: 120, 1993.

2. Ciatto S.
Guidelines on detection and diagnosis of breast cancer.
The Breast, 1: 207-210, 1992.

3. Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario
I tumori della mammella: protocollo di diagnosi, trattamentoriabilitazione
Milano, 1993.

4. Morrone D., Ambrogetti D., Bravetti P., Catarzi S., Ciatto S., Rosselli del Turco M.
L errore nella mammografia. I falsi negativi
Radiol. Med. (Torino), 82: 212-217, 1991. [PubMed](#)

5. Paci E., Zappa M., Giorgi D., et al.
Stima dell'impatto potenziale di uno screening mammografico nazionale sull'incidenza e sulla mortalità per cancro al seno
Attualità in senologia, Suppl. 1 al n.2: 79, 1992.

6. Rutqvist L.E., Miller A.R., Andersson L., Hamaka M., Hakulinen I., Sigfrisson B.F., Tabar L.
Reduced breast cancer mortality with mammography screening. An assessment of currently available data
Int. J. Cancer Suppl., 5: 76-84, 1990. [PubMed](#)

7. Smart C.R., Hendrick R.E., Ruledge J.H., Smith R.A.
Benefit of mammography screening in women ages 40 to 49 years: current evidence from randomized controlled trials
Cancer, 75: 1619-1626, 1995. [PubMed](#)

8. Tabar L., Fagerberg G., Chen H., Duffy S.W., Gad A.
Screening for breast cancer in women aged under 50: mode of detection, incidence, fatality, and histology
J. Med. Screen., 2: 94-98, 1995. [PubMed](#)

9. Wald N.I., Chamberlain I., Hackshaw A.
Report of the European Society for Mastology Breast Cancer Screening Evaluation Committee (1993)
The Breast, 2: 209-216, 1993.

Trattamento chirurgico

1. Veronesi U.

Manuale di Senologia Oncologica

Masson, 1994.

2. Veronesi U., Salvadori B., Luini A., Greco M., Saccozzi R., del Vecchio M., Mariani L., Zurrida S., Rilke F.

Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast: Longterm results of three randomized trials on 1.973 patients

Eur. J. Cancer, 31A: 1574-1579, 1995. [PubMed](#)

3. Ciatto S., Del Turco M.R., Bonardi R., Cataliotti L., Distante V., Cardona G., Bianchi S.

Non palpable lesions of the breast detected by mammography review of 1182 consecutive histologically confirmed cases

Eur. J. Cancer, 30A: 40-44, 1994. [PubMed](#)

4. Paci E., Zappa M., Palli D., et al.

Changes in stage and treatment of breast cancer in florence from 1985-1990

The Breast, 3: 109-12, 1994.

5. Veronesi U., Marubini E., Del Vecchio M., Manzari A., Andreola S., Greco M., Luini A., Merson M., Saccozzi R., Rilke F., et al.

Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatment: Partly independent events

J. Natl. Cancer Inst., 87: 19-27, 1995. [PubMed](#)

6. Page D.L., Kidd T.E. Jr., Dupont W.D., Simpson J.F., Rogers L.W.

Lobular neoplasia of the breast: Higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease

Hum. Pathol., 22: 1232-1239, 1991. [PubMed](#)

7. Fisher E.R., Costantino J., Fisher B., Palekar A.S., Redmond C., Mamounas E.

Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborating Investigators.

Cancer, 75: 1310-1319, 1995. [PubMed](#)

8. Frykberg E.R., Ames E.C., Bland K.I.

Current concepts for management of early (in situ and occult invasive) breast carcinoma. In: K. I. Bland, E.M. Copeland, (Eds.), The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Disease.

Philadelphia. Saunders, pp. 731-751. 1991.

9. Bonadonna G., Veronesi U., Brambilla C., Ferrari L., Luini A., Greco M., Bartoli C., Coopmans de Yoldi G., Zucali R., Rilke F., et al.

Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more

J. Natl. Cancer Inst., 82: 1539-1545, 1990. [PubMed](#)

Postmastectomy

1. Cappellini M., Pacini P.
La Radioterapia. In: G. Robustelli Della Cuna e G. Bonadonna (Eds.). Carcinoma Mammario: Diagnosi e Terapia.
EDIMES, pp. 87-119. 1992.
2. Cuzick J., Stewart H., Rutqvist L., Houghton J., Edwards R., Redmond C., Peto R., Baum M., Fisher B., Host H., et al.
Cause-specific mortality in longterm survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy
J. Clin. Oncol., 12: 447-453, 1994. [PubMed](#)
3. Pierce L.J., Lichter A.S.
Postmastectomy radiotherapy: more than locoregional control
J. Clin. Oncol., 12: 444-446; 1994. [PubMed](#)
4. Fisher B., Redmond C., Poisson R., Margolese R., Wolmark N., Wickerham L., Fisher E., Deutsch M., Caplan R., Pilch Y., et al.
Eight year results of a randomized trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer
N. Engl. J. Med., 320: 822-828, 1989. [PubMed](#)
5. Veronesi U., Banfi A., Salvadori B., Luini A., Saccozzi R., Zucali R., Marubini E., Del Vecchio M., Boracchi P., Marchini S., et al.
Breast conservation in the treatment of choice in small breast cancer: Longterm results of a randomized trial
Eur. J. Cancer, 26: 668-670, 1990. [PubMed](#)
6. Ryoo M.C., Kagan A.R., Wollin M., Tome M.A., Tedeschi M.A., Rao A.R., Hintz B.L., Kuruvilla A.M., Nussbaum H., Streeter O.E. Jr., et al.
Prognostic factors for recurrence and cosmesis in 393 patients after radiation therapy for early mammary carcinoma
Radiology, 172: 555-559, 1989. [PubMed](#)
7. Pacini P., Marzano S., Odantini R., et al.
Recidive locoregionali da carcinoma della mammella: fattori di rischio e significato prognostico
Attualità in Senologia: 11-12 1-40: 1996.
8. Tong D., Gillick L., Hendrickson E.R.
The palliation of symptomatic osseous metastases final results of the study by the radiation therapy oncology group
Cancer, 50: 893-899: 1982. [PubMed](#)
9. Maranzano E., Latrini P.
Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: Final results from a prospective trial
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 32: 959-967, 1995. [PubMed](#)

Trattamenti medici adiuvanti

1. *Controlled trial of tamoxifen as a single adjuvant agent in the management of early breast cancer. Analysis at eight years by "Nolvadex" Adjuvant Trial Organization.*
Br. J. Cancer, 57: 608-611, 1988. [PubMed](#)
2. Bonadonna G.

Karnofsky memorial lecture. Conceptual and practical advances in the management of breast cancer

J. Clin. Oncol., 7: 1380-1397, 1989. [PubMed](#)

3. Bonadonna G.

Evolving concepts in the systemic adjuvant treatment of breast cancer

Cancer Res., 52: 2127-2137, 1992. [PubMed](#)

4. Bonadonna G., Veronesi U., Brambilla C., Ferrari L., Luini A., Greco M., Bartoli C., Coopmans de Yoldi G., Zucali R., Rilke F., et al.

Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more

J. Natl. Cancer Inst., 82: 1539-1545, 1990. [PubMed](#)

5. Bonadonna G., Zambetti M., Valagussa P.

Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes: Ten-year results

JAMA, 273: 542-547, 1995. [PubMed](#)

6. Bonadonna G., Valagussa P., Moliterni A., Zambetti M., Brambilla C.

Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node positive breast cancer: The results of 20 years of followup.

N. Engl. J. Med., 332: 901-906, 1995. [PubMed](#)

7. Buzzoni R., Bonadonna G., Valagussa R., Zambetti M.

Adjuvant chemotherapy with doxorubicin plus cyclophospharnide, rnethotrexate, and fluorouracil in the treatment of resectable breast cancer with more than three positive axillary nodes.

J. Clin. Oncol., 9: 2134-2140, 1991. [PubMed](#)

8. *Effects of adjuvant Tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.*

N. Engl. J. Med., 319: 1681-1692, 1988. [PubMed](#)

9. Early Breast Cancer Trialist s Collaborative Group

Treatment of Early Breast Cancer. Volume 1. Worldwide Evidence 1985, 1990. A Systematic Overview of All Available Trials of Adjuvant Endocrine and Cytotoxic Therapy, Oxford

Oxford University Press, 1990.

10. *Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.*

Lancet, 339: 1-15, 71-85, 1992. [PubMed](#)

11. Fisher B.

The evolution of paradigms for the management of breast cancer: a personal perspective

Cancer Res., 52: 2371-2383, 1992. [PubMed](#)

12. Fisher B., Slack N., Katrych D., Wolmark N.

Ten year followup results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy

Surg. Gynecol. Obstet., 140: 528-534, 1975. [PubMed](#)

13. Fisher B., Costantino J., Redmond C., Fisher E.R., Wickerham D.L., Cronin W.M.

Endometrial cancer in Tamoxifentreated breast cancer patients: Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14.

J. Natl. Cancer Inst., 86: 527-535, 1994. [PubMed](#)

14. Goldhirsch A., Wood W.C., Senn H.J., Glick J.H., Gelber R.D.

Meeting highlights: International consensus on the treatment of primary breast cancer

J. Natl. Cancer Inst., 87: 1441-1445, 1995. [PubMed](#)

15. Hillner B.E., Smith T.J.

Efficacy and cost effectiveness of adjuvant chemotherapy in women with non-negative breast cancer. A decision-analysis model.

N. Engl. J. Med., 324: 160-168, 1991. [PubMed](#)

16. Mansour E.G., Ravdin P.M., Dressler L.

Prognostic factors in early breast carcinoma

Cancer, 74: 381-400, 1994. [PubMed](#)

17. McGuire W.L., Tandon A.K., Allred D.C., Chamness G.C., Clark G.M.

How to use prognostic factors in axillary node-negative breast cancer patients

J. Natl. Cancer Inst., 82: 1006-1015, 1990. [PubMed](#)

18. Muss H.B., Thor A.D., Berry D.A., Kute T., Liu E.T., Koerner F., Cirincione C.T., Budman D.R., Wood W.C., Barcos M., et al.

c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer

N. Engl. J. Med., 330: 1260-1266, 1994. [PubMed](#)

19. Peters W.R., Ross M., Vredenburgh J.J., Meisenberg B., Marks L.B., Winer E., Kurtzberg J., Bast R.C. Jr., Jones R., Shpall E., et al.

High dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standard dose adjuvant therapy for higher risk primary breast cancer

J. Clin. Oncol., 11: 1132-43, 1993. [PubMed](#)

20. Rutqvist L.E., Johansson H., Signomklao T., Johansson U., Fornander T., Wilking N.

Adjuvant Tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies

J. Natl. Cancer Inst., 87: 645-651, 1995. [PubMed](#)

21. Silvestrini R., Daidone M.G., Luisi A., Boracchi P., Mezzetti M., Di Fronzo G., Andreola S., Salvadori B., Veronesi U.

Biologic and clinicopathologic factors as indicators of specific relapse types in node-negative breast cancer

J. Clin. Oncol., 13: 697-702, 1995. [PubMed](#)

22. Smith T.J., Hillner B.E.

The efficacy and cost effectiveness of adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women

J. Clin. Oncol., 11: 771-776, 1993. [PubMed](#)

23. Valagussa P., Bonadonna G., Veronesi U.

Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. Analysis of 716 consecutive patients

Cancer, 41: 1170-1178, 1978. [PubMed](#)

24. Wood W.C., Budman D.R., Korzun A.H., Cooper M.R., Younger J., Hart R.D., Moore A., Ellerton J.A., Norton L., Ferree C.R., et al.

Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node positive breast carcinoma

N. Engl. J. Med., 330: 1253-1259, 1994. [PubMed](#)

25. Zambetti M., Bonadonna G., Valagussa R., Daidone M.G., Coradini D., Bignami P., Contesso G., Silvestrini R.

Adjuvant CMF for node negative and estrogen receptor-negative breast cancer patients.

J. Natl. Cancer Inst. Monogr., 11: 77-83, 1992. [PubMed](#)

Carcinoma localmente avanzato e metastatico

1. Muss H.B.

Endocrine therapy for breast cancer: a review

Breast Cancer Res. Treat., 21: 15-26, 1992. [PubMed](#)

2. Sunderland M.C., Osborne C.K.

Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review

J. Clin. Oncol., 9: 1283-1297, 1991. [PubMed](#)

3. A Hern R.P.A., Smith I., Ebbs S.R.

Chemotherapy and survival in advanced breast cancer: the inclusion of doxorubicin in Cooper type regimens

Br. J. Cancer, 67: 801-805, 1993. [PubMed](#)

4. Bronchud M.H., Howell A., Crowther D., Hopwood P., Souza L., Dexter T.M.

The use of granulocyte colonystimulating factor to increase the intensity of treatment with doxorubicin in patients with advanced breast cancer and ovarian cancer

Br. J. Cancer, 60: 121-125, 1989. [PubMed](#)

5. Harris A., Cantwell B.M.J., Carmichael J. Wilson R., Farndon J., Dawes P., Ghani S., Evans R.G.

Comparison of short term and continuous chemotherapy (mitoxantrone) for advanced breast cancer

Lancet, 335: 186-193, 1990. [PubMed](#)

6. Gasparini G., Caffo O., Barni S. Frontini L., Testolin A., Guglielmi R.B., Ambrosini G.

Vinorelbine is an active antiproliferative agent in pretreated advanced breast cancer patients: a phase II study

J. Clin. Oncol., 12: 2094-2101, 1994. [PubMed](#)

7. Reichman B.S., Seidman A.D., Crown J.P.A., Heelan R., Hakes T.B., Lebwohl D.E., Gilewski T.A., Surbone A., Currie V., Hudis C.A., et al.

Paclitaxel and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor as initial chemotherapy for metastatic breast cancer

J. Clin. Oncol., 11: 1943-1951, 1993. [PubMed](#)

8. Tannock I.F., Boyd N.F., Deboer G., Erlichman C., Fine S., Larocque G., Mayers C., Perrault D., Sutherland H.
A randomized trial of two dose levels of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy for patients with metastatic breast cancer

J. Clin. Oncol., 6: 1377-1387, 1988. [PubMed](#)

9. Muss H.B., Case L.D., Richards F. 2d, White D.R., Cooper M.R., Cruz J.M., Powell B.L., Spurr C.L., Capizzi R.L.
Interrupted versus continuous chemotherapy for patients in metastatic breast cancer

N. Engl. J. Med., 325: 1342-1348, 1991. [PubMed](#)

10. Coates A., Gebski V., Bishop J.F., Jeal P.N., Woods R.L., Snyder R., Tattersall M.H., Byrne M., Harvey V., Gill G.
Improving the quality of life during the chemotherapy for advanced breast cancer. A comparison of intermittent and continuous treatment strategies

N. Engl. J. Med., 317: 1490-1495, 1987. [PubMed](#)

11. Cocconi G., De Lisi V., Boni C. Mori P., Malacarne P., Amadori D., Giovanelli E.
Chemotherapy versus combination of chemotherapy and endocrine therapy in advanced breast cancer

Cancer, 51: 581-588, 1983. [PubMed](#)

12. Kiang D.T., Gay J., Goldman A., Kennedy B.J.
A randomized trial of chemotherapy and hormonal therapy in advanced breast cancer

N. Engl. J. Med., 313: 1241-1246, 1985. [PubMed](#)

13. Borner M., Bacchi M., Goldhirsch A., Greiner R., Harder E., Castiglione M., Jungi W.F., Thurlimann B., Cavalli F., Obrecht J.P., et al.

First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer. Results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. Swiss Group for Clinical Cancer Research.

J. Clin. Oncol., 12: 2071-2077, 1994. [PubMed](#)

14. Hortobagyi G.N., Blumenschein G.R., Spanos W., Montague E.D., Buzdar A.U., Yap H.Y., Schell F.

Multimodal treatment of locally advanced nonmetastatic breast cancer

Cancer, 51: 763-768, 1983. [PubMed](#)

15. Rubens R.D., Bartelink H., Engelsman E., Hayward J.L., Rotmensz N., Sylvester R., van der Schueren E., Papadiamantis J., Vassilaros S.D., Wildiers J., et al.

Locally advanced breast cancer: the contribution of cytotoxic and endocrine treatment to radiotherapy. An EORTC Breast Cancer Cooperative Group Trial

Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 25: 667-678, 1989. [PubMed](#)

16. De Lena M., Varini M., Zucali R., Rovini D., Viganotti G., Valagussa P., Veronesi U., Bonadonna G.

Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Results of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy surgery

Cancer Clin. Trials, 4: 229-236, 1981. [PubMed](#)

17. Perloff M., Lesnick G.J., Korzun A., Chu F., Holland J.F., Thirlwell M.P., Ellison R.R., Carey R.W., Leone L., Weinberg

V., et al.

Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: A cancer and leukemia group B study

J. Clin. Oncol., 6: 261-269, 1988. [PubMed](#)

18. Bozzetti E., Saccozzi R., De Lena M., Salvadori B.

Inflammatory cancer of the breast: Analysis of 114 cases

J. Surg. Oncol., 18: 355-361, 1981. [PubMed](#)

19. Fields J.N., Kuske R.R. Perez C.A., Fineberg B.B., Barlett N.

Prognostic factors in inflammatory breast cancer. Univariate and multivariate analysis

Cancer, 63: 1225-1232, 1989. [PubMed](#)

Follow-up dopo il trattamento primario

1. Bezwoda W.R., Seymour L., Dansey R.D.

High dose chemotherapy with hematopoietic rescue as primary treatment for metastatic breast cancer: A randomized trial

J. Clin. Oncol., 13: 2483-2489, 1995. [PubMed](#)

2. Bianco A.R., Perrone F.

Postmastectomy followup in patients with early breast cancer: consensus or controversy?

Ann. Oncol., 6: 729-730, 1995. [PubMed](#)

3. Cocconi G.

The natural history of operable breast cancer after primary treatment

Ann. Oncol., 6 (Suppl.2): 11-21, 1995. [PubMed](#)

4. Cocconi G.

Letters to the Editor: followup of patients with breast cancer

JAMA, 272: 1658-1659, 1994. [PubMed](#)

5. De Lena M., Ferguson J., Liberati A.

Consensus conference on followup in breast cancer, Bari, Italy, October 68, 1994

Ann. Oncol., 6 (suppl. 2): 3-4, 1994.

6. Fisher B., Slack N., Katrych D., Wolmark N.

Ten year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy

Surg. Gynec. Obstet., 140: 528-534, 1975. [PubMed](#)

7. Goldhirsch A., Gelber R.D., Castiglione M.

Relapse of breast cancer after adjuvant treatment in premenopausal and perimenopausal women: Patterns and prognoses

J. Clin. Oncol., 6: 89-97, 1988. [PubMed](#)

8. Loprinzi C.L.

It is now the age to define the appropriate followup of primary breast cancer patients

J. Clin. Oncol., 12: 881-883, 1994. [PubMed](#)

9. Quiet C.A., Ferguson D.J., Weichselbaurn R.R., Hellman S.

Natural history of node-negative breast cancer: A study of 826 patients with longterm followup

J. Clin. Oncol., 13: 1144-1151, 1995. [PubMed](#)

10. Rosselli Del Turco M., Palli D., Carridi A., Ciatto S., Pacini P., Distante V.

Intensive diagnostic followup after treatments of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up.

JAMA, 271: 1593-1597, 1994. [PubMed](#)

11. Schapira D.V., Urban N.

A minimalistic policy for breast cancer surveillance

JAMA, 265: 380-382, 1991. [PubMed](#)

12. *Impact of follow-up testing of survival and health-related quality of life in breast cancer patients: A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators.*

JAMA, 271: 1587-1592, 1994. [PubMed](#)

13. Tormey D.C.

Clinical review of problems of rational followup and salvage therapy

Recent Results Cancer Res., 115: 103-105, 1989. [PubMed](#)

14. Valagussa P., Bonadonna G., Veronesi U.

Patterns of relapse and survival following radical mastectomy: Analysis of 716 consecutive patients

Cancer, 41: 1170-1178, 1978. [PubMed](#)

15. Wertheimer M.D.

Against minimalism policy in breast cancer followup

JAMA, 265: 396-397, 1991. [PubMed](#)



Consiglio Nazionale delle Ricerche

**BASI SCIENTIFICHE
PER LA DEFINIZIONE DI LINEE GUIDA
IN AMBITO CLINICO PER I TUMORI**

I tumori del polmone

Coordinatore:

G.V. Scagliotti, Torino

Gruppo di lavoro:

A. Biggi, Cuneo

L. Bonomo, Chieti

M. Marangolo, Ravenna

M. Mezzetti, Milano

S. Pilotti, Milano

M. Tonato, Perugia

V. Vitale, Genova

Medico di famiglia:

M.E. Baiardi, Pavia

Gruppo di consenso:

A. Adrizzoni, Genova

M. Boaron, Bologna

P. Borasio, Torino

C. Casadio, Torino

F. De Marinis, Roma

G. Gavelli, Bologna

M. Maffessanti, Trieste

G. Maggi, Torino

M. Martelli, Roma

A. Paccagnella, Padova

T. Panigalli, Milano

C. Procacci, Verona

M. Rinaldi, Roma

C. Sanguinetti, Ancona

G. Silvano, Pisa

E. Soresi, Milano

1.0 Introduzione

Il carcinoma polmonare è la neoplasia maligna toracica di gran lunga più comune, rappresentando oltre il 90% di tutte le forme neoplastiche toraciche.

In Italia i nuovi casi all'anno di carcinoma polmonare risultano essere dai 35.000 ai 40.000, con una sopravvivenza globale a 5 anni dalla diagnosi del 13%, rimasta sostanzialmente imm modificata nel corso degli ultimi 20 anni. Mentre in alcune nazioni del Nord Europa, ove da tempo sono state attuate campagne antifumo, l'incidenza del carcinoma polmonare tende a ridursi, per lo meno nel sesso maschile, in Italia esso continua ad aumentare, rappresentando la prima causa di morte per neoplasia. Negli ultimi decenni la preponderante incidenza della neoplasia nel sesso maschile (5 a 1) si è

progressivamente ridotta all'attuale rapporto di 2,5 a 1, quale conseguenza del diffondersi nel sesso femminile dell'abitudine al fumo. Il picco d'incidenza si registra tra la quinta e la sesta decade di vita e oltre un terzo dei nuovi casi è diagnosticato in soggetti di età superiore ai 70 anni.

2.0 Fattori di rischio

Il fumo di tabacco è il più importante fattore di rischio e si ritiene sia responsabile dell'85% dei casi osservati. Il rischio relativo è in stretta correlazione con il numero di sigarette al giorno, con la durata in anni dell'abitudine al fumo e con il contenuto di catrame. Il rischio relativo dei fumatori (considerati in toto) rispetto ai non fumatori è pari a 14, mentre quello dei forti fumatori (oltre 20 sigarette al giorno) è di 20 volte superiore. In quanti smettono di fumare il rischio si riduce progressivamente nel corso dei 10-15 anni successivi, con latenze sempre maggiori in rapporto all'età d'interruzione. Gli studi scientifici attribuiscono al fumo passivo un rischio relativo di decesso per carcinoma polmonare pari a 1,19.

Molte sostanze di origine lavorativa (asbesto, cromo, arsenico, berillio, cloruro di vinile, idrocarburi aromatici policiclici, clorometilene e radon) sono carcinogeni polmonari riconosciuti, epidemiologicamente meno rilevanti del fumo di tabacco, benché dimostrino un effetto additivo o sinergico con quest'ultimo. Se confrontato con quello dei soggetti non esposti e non fumatori, il rischio relativo dei lavoratori dell'asbesto non fumatori è pari a 5 mentre quello dei lavoratori esposti, fumatori di un pacchetto di sigarette al giorno sale a 95.

Benché ipotizzato, il ruolo dell'inquinamento atmosferico non è mai stato dimostrato in modo inequivocabile in studi controllati specifici.

Pazienti con sarcoidosi, fibrosi polmonare idiopatica e sclerodermia presentano un'incidenza di carcinoma polmonare triplicata rispetto alla popolazione generale.

Il possibile ruolo della predisposizione genetica resta indeterminato anche se è descritta un'aumentata incidenza nei familiari di soggetti colpiti da carcinoma polmonare.

La particolare suscettibilità a sviluppare neoplasie è suggerita da alcune osservazioni epidemiologiche, secondo le quali una delle principali cause di morte, in soggetti in precedenza trattati con successo per neoplasie della testa e del collo, del polmone e del tratto digestivo superiore, è costituita dallo sviluppo di un secondo tumore (10-40% dei casi di neoplasie della testa e del collo, 10-20% delle neoplasie polmonari). In questi pazienti la distribuzione anatomica della seconda neoplasia riflette il concetto della cancerogenesi di area (*Field cancerization*) per esposizione dell'intera zona aerodigestiva a un comune agente mutageno, cui consegue la trasformazione maligna con modalità geneticamente indipendenti.

3.0 Prevenzione

Accertato il ruolo preponderante del fumo di tabacco nell'eziologia del carcinoma polmonare, l'unico provvedimento di prevenzione primaria realmente efficace, ossia l'abolizione dell'uso del tabacco, sembrerebbe essere un obiettivo realizzabile.

Sfortunatamente la maggioranza dei programmi volti ad aiutare i fumatori a smettere di fumare, sia quelli con assistenza di personale specializzato (corsi di disassuefazione con utilizzo di metodi motivazionali, ipnosi, agopuntura, prescrizione a scalare di chewing gum o cerotti transdermici a rilascio controllato di nicotina) sia quelli di autosomministrazione (progressiva riduzione del numero di sigarette fumate al giorno, sospensione collettiva con amici o parenti, impiego di sigarette a basso contenuto di catrame e nicotina) sono tutti gravati da un alta percentuale d'insuccesso nel medio e lungo periodo.

Attualmente si preferisce porre maggiore attenzione nel prevenire l'abitudine nei giovani mediante opportuni programmi di educazione scolastica e nel proibire il fumo di tabacco in ambienti pubblici e in aree lavorative. Nel 1994 l'Associazione internazionale per lo studio del carcinoma polmonare (International Association for the Study of Lung Cancer-IASLC) ha emanato linee guida per limitare il consumo di tabacco (vedi tabella).

Anche se le misure di prevenzione primaria fossero efficacemente operanti, il carcinoma polmonare continuerebbe a rappresentare un importante problema sanitario per parecchio tempo. Soggetti che smettono di fumare oltre i 55 anni di età presentano un persistente aumento di rischio per i successivi 15-20 anni. Queste considerazioni costituiscono la base per interventi di prevenzione secondaria sia nei fumatori sia negli ex fumatori così come in coloro che sono stati trattati con successo per neoplasie polmonari e del tratto digestivo superiore.

Occorre da ultimo sottolineare il ruolo centrale che può essere svolto dal medico di medicina generale, nell'ambito di un rapporto di fiducia con il paziente, e che consiste nell'interpretare un modello comportamentale socialmente corretto (non fumare durante gli incontri professionali, e in luoghi pubblici), nell'informare correttamente i propri pazienti circa i rischi derivanti dal fumo di tabacco e nel convincerli a smettere di fumare.

● **Linee guida IASLC per il controllo del fumo di tabacco: un programma in 10 punti**

- Aumentare le tasse governative sui prodotti del tabacco.
- Limitazioni fortemente restrittive nei confronti di ogni forma di pubblicità e di attività promozionale per il consumo di prodotti del tabacco.
- Educare e controinformare. Un adeguato livello d'informazione circa i rischi derivati alla salute dal consumo del tabacco rappresenta la pietra miliare dello sforzo sociale per contenere il consumo di tabacco.
- Vietare rigorosamente ai minorenni ogni possibilità di accesso ai manufatti del tabacco.
- Regolamentazione del commercio internazionale del tabacco, particolarmente da parte dei Paesi socio-economicamente più evoluti verso i Paesi in via di sviluppo.
- Limitare l'esposizione dei non fumatori al fumo passivo. Come misura minima il fumo di tabacco va vietato nelle strutture sanitarie di ogni genere, nei posti di lavoro, nelle scuole, sugli aerei, sui mezzi di trasporto pubblico in genere, ristoranti, bar e, più in generale, in qualsiasi luogo pubblico.
- Assuefazione nicotinica. Il contenuto di nicotina delle sigarette e di altri manufatti del tabacco dovrebbe essere contenuto entro livelli non produttori di assuefazione.
- La coltivazione del tabacco dovrebbe essere disincentivata e le autorità governative dovrebbero adoperarsi per favorire la riconversione produttiva di quanti attualmente impiegati nelle varie fasi

della produzione e manifattura del tabacco (anche devolvendo parte del denaro proveniente dall'aumento delle tasse sui prodotti del tabacco).

- Responsabilità degli operatori sanitari professionali in quanto a loro compete l'adeguato livello di preparazione per convincere i loro pazienti a smettere di fumare e in quanto devono farsi promotori di iniziative opportune nell'ambito della comunità nella quale prestano la loro opera.
- Supporto alla ricerca clinica di base e applicata con l'intento di migliorare la diagnosi e l'approccio terapeutico al carcinoma polmonare al fine di ottenere una riduzione della mortalità.

4.0 Screening

Prevalenza e mortalità giustificerebbero l'assoluta necessità di idonei programmi di screening del carcinoma polmonare in fase precoce asintomatica nella popolazione considerata ad alto rischio (fumatori di un pacchetto di sigarette al giorno, di età superiore a 50 anni, soggetti professionalmente esposti a carcinogeni respiratori, soggetti già sottoposti precedentemente a exeresi radicale di carcinoma della testa o del collo, polmonare o delle vie digestive superiori).

Sfortunatamente gli unici test diagnostici attualmente disponibili, con caratteristiche idonee per indagini di screening (radiogramma toracico ed esame citologico dell'escreato), allorché impiegati singolarmente o in combinazione hanno dimostrato, nell'ambito di studi prospettici e retrospettivi condotti nel corso degli ultimi 30 anni, una scarsa sensibilità diagnostica (45-50% per il radiogramma toracico, 25-30% per l'esame citologico dell'escreato, 60-67% per la combinazione di entrambi). In confronto a quanto osservato in individui ove la diagnosi è posta sulla base del quadro clinico, in quelli sottoposti a screening aumenta la percentuale di neoplasie identificate in stadio iniziale, pur non registrandosi significative modificazioni della mortalità. Inoltre l'apparente aumento di sopravvivenza è frutto dell'anticipo diagnostico, senza che risulti modificata la storia naturale della malattia.

Nei gruppi ad alto rischio, tuttavia, la citologia dell'escreato e la radiografia toracica standard, in termini di sorveglianza clinica, conservano le loro potenzialità, per cui in tali soggetti è comunque consigliabile l'esecuzione del radiogramma toracico standard ogni 12-24 mesi.

5.0 Inquadramento biologico classificativo

Il carcinoma polmonare si ritiene origini da un singolo clone neoplastico capace, tramite una modulazione differenziativa e di progressiva trasformazione, di acquisire le caratteristiche morfologiche e biologiche di eterogeneità che lo caratterizzano. Le prime condizionano i vari istotipi, che si distinguono per peculiari ed importanti caratteristiche di prognosi e storia naturale; le seconde hanno rilevanti implicazioni terapeutiche nello sviluppo di resistenze al trattamento. Queste ultime sono almeno in parte legate all'instabilità genetica, meccanismo in base al quale tumori di origine unicellulare possono presentare eterogeneità a livello di progressione e di metastasi.

Oltre il 95% dei carcinomi polmonari è riconducibile a quattro istotipi principali: carcinoma

spinocellulare (CS), adenocarcinoma (AC), carcinoma anaplastico a grandi cellule (CAGC) e carcinoma anaplastico a piccole cellule (CAPC). La relativa frequenza di ciascun istotipo presenta variazioni geografiche; pur tuttavia, nel corso dell'ultimo ventennio è stato quasi costantemente segnalato, particolarmente nel sesso femminile, un incremento dell'adenocarcinoma che in alcune casistiche rappresenta il 50% di tutti gli istotipi. L'istotipo spinocellulare tende, invece, a ridursi percentualmente.

In conseguenza dell'uniformità terapeutica, per le caratteristiche biologiche e per la prognosi, il CS, l'AC e il CAGC sono genericamente raggruppati sotto il termine di carcinoma polmonare non a piccole cellule (CPNPC), con un termine mutuato dalla letteratura anglosassone.

5.1 Basi morfologiche per la diagnosi preclinica e clinica precoce

Le basi morfologiche per una diagnosi preclinica, rappresentata nella fase preinvasiva da alterazioni epiteliali sovrapponibili a quelle riscontrabili nella cervice uterina, esistono solo per il CS. Questa diagnosi risulta tuttora per lo più incidentale, legata a tumori a sviluppo endobronchiale centrale, documentabile citologicamente tramite l'esfoliazione spontanea di cellule tumorali nelle secrezioni bronchiali.

La fase successiva, macroscopicamente rilevabile e rapportabile a un tumore invasivo, è costituita dal cosiddetto CS precoce ilare che presuppone lo sviluppo del tumore in un bronco principale o lobare prima della suddivisione in bronchi segmentari. Questo tumore (polipoide, nodulare, superficialmente infiltrante o misto) è caratterizzato da una prognosi eccellente (più del 90% di sopravvivenza a 5 anni). La corrispondente forma periferica, che radiologicamente appare come un nodulo polmonare isolato (pT1, N0, M0), è rappresentata da un CS di diametro non superiore ai 2 cm e ha prognosi meno favorevole (sopravvivenza a 5 anni attorno al 75%).

5.2 Carcinomi apertamente invasivi

Carcinoma spinocellulare

Questo tumore interessa prevalentemente le regioni ilari e l'accertamento clinico è per lo più broncoscopico e biotico, accompagnato da citologia da esfoliazione spontanea (espettorato) prima e dopo broncoscopia o per abrasione (spazzolato bronchiale). La prognosi migliore di questo istotipo rispetto agli altri è attribuibile alla sua tendenza a rimanere intratoracico sino ad una fase relativamente tardiva della sua storia naturale.

Adenocarcinoma

Si tratta di un tumore a prevalente sviluppo periferico, con frequente coinvolgimento pleurico e versamento neoplastico conseguente. In questo istotipo sono frequenti la diffusione linfonodale locoregionale, quella intraparenchimale ematica ed aerogena, nonché la precoce metastatizzazione a distanza.

Nell'ambito dei tumori ghiandolari, il sottotipo bronchioloalveolare (a cellule mucinose, a cellule di Clara, a pneumociti di tipo II) presenta un'elevata tendenza alla diffusione aerogena della malattia, ma una bassa incidenza di metastasi a distanza. Nel 75% dei casi si manifesta come un nodulo polmonare

isolato oppure come un isolato addensamento pneumonico, mentre nel restante 25% la neoplasia è multicentrica, bilaterale, e talora simula quadri radiologici di tipo reticolonodulare.

Carcinoma anaplastico a grandi cellule

La diagnosi di CAGC è in genere una diagnosi di esclusione di CS, AC e CAPC. Sia l'andamento biologico sia la risposta alla terapia di questo istotipo sono molto simili a quelli dell'adenocarcinoma.

Carcinoma anaplastico a piccole cellule

Tumore a prevalente localizzazione centrale, costituisce circa il 20% dei carcinomi polmonari e presenta caratteristiche neuroendocrine ed epiteliali. L'accuratezza della tipizzazione citologica del CAPC è molto elevata (70-80%) con ottima riproducibilità tra diversi osservatori (90%). Delle varianti istologiche proposte (linfocitosimile, di tipo intermedio, combinato) nessuna sembra avere una significativa rilevanza prognostica. La diffusione locale ed ematica è rapida, con un caratteristico coinvolgimento del sistema nervoso centrale.

6.0 Segni, sintomi ed iter diagnostico conseguente al dubbio di neoplasia

La presentazione clinica del carcinoma polmonare è funzione di molteplici variabili, di cui alcune al momento poco conosciute, comprendenti l'istotipo, la sede del tumore primario, la predeterminazione biologica del comportamento tumorale, i meccanismi immunologici di difesa. La risultante del complesso sintomatologico consente l'identificazione di due modalità di presentazione: precoce e tardiva.

6.1 La presentazione clinica precoce

Ha particolare significato poiché se la diagnosi è tempestiva, vi è una ragionevole aspettativa di guarigione. Il paziente può presentarsi con sintomi attribuibili ad una lesione endo-bronchiale, quali tosse secca e stizzosa, o più semplicemente con una modificazione delle caratteristiche sonore della tosse cronica mattutina e stizzosa del fumatore. L'ostruzione bronchiale localizzata può causare sibili bronchiali fissi, polmonite ostruttiva del territorio polmonare a valle con febbre, brividi ed espettorato mucoso o mucopurulento, con o senza emoftoe. Quest'ultimo segno clinico è di solito allarmante, ma si presenta solo nel 7-10% dei casi. All'atto della diagnosi, il 10-15% dei pazienti è completamente asintomatico e si rivolge al medico in seguito all'esecuzione, per altre ragioni, di un radiogramma toracico. Nelle localizzazioni periferiche può coesistere dolore toracico, secondario ad infiltrazione della parete.

Con l'ulteriore progredire della lesione, la sintomatologia secondaria all'ostruzione è causa di atelettasia, polmoniti ricorrenti nel medesimo territorio polmonare, formazione di ascessi.

6.2 La presentazione clinica tardiva

Indica per lo più una lesione che si estende oltre i limiti della resecabilità e della radicalità chirurgica. In dipendenza dal grado e dal tipo di diffusione della neoplasia il paziente può presentare una combinazione dei seguenti segni e sintomi:

- sintomi sistemici non specifici (perdita di peso, anoressia, stanchezza, nausea e vomito);
- segni e sintomi da estensione extrapolmonare intratoracica quali sindrome di Horner, sindrome della vena cava superiore, voce bitonale, paralisi di un emidiaframma, versamento pleurico o pericardico, con comparsa di dispnea e disfagia;
- segni e sintomi da estensione extratoracica (linfadenopatie, cefalea, deficit neurologici, dolori ossei, dolore epigastrico, eccetera);
- segni e sintomi da presenza di sindromi paraneoplastiche, particolarmente nel CAPC. Le più frequenti sono le dita a bacchetta di tamburo, le sindromi neuromuscolari, in gran parte a patogenesi immunitaria, e le sindromi endocrine (sindrome da inappropriata secrezione di ACTH, di paratormone e di ormone antidiuretico).

La fase diagnostica e la successiva stadiazione clinica richiedono l'impiego razionale dei metodi attualmente disponibili. Un approccio di tipo sequenziale prevede l'esecuzione del radiogramma toracico, il confronto con eventuali radiogrammi precedentemente effettuati, l'esame obiettivo, l'esecuzione della fibrobroncoscopia (con accertamento dell'eventuale estensione endobronchiale della lesione), la definizione della natura dell'addensamento toracico tramite l'esame citoistologico, la valutazione dell'entità dell'estensione intratoracica o extratoracica della lesione. Collateralmente occorre verificare l'operabilità in rapporto ad altre condizioni mediche quali la funzionalità respiratoria, cardiovascolare e metabolica.

È innegabile che la Tomografia assiale Computerizzata (TC) del torace svolga un ruolo di assoluto primo piano sia in fase di definizione diagnostica sia nella stadiazione dell'estensione intratoracica della neoplasia (vedasi anche classificazione TNM e stadiazione clinica).

Le difficoltà diagnostiche della prima fase sono diverse a seconda della collocazione centrale o periferica del tumore primario (vedi tabella). Per le lesioni centrali endoscopicamente visibili la diagnosi patologica si ottiene tramite citologia dell'espettorato o con una biopsia-abrasione e broncoaspirato in corso di fibrobroncoscopia. Per le lesioni periferiche, la possibilità di una diagnosi patologica è funzione del diametro della lesione, essendo molto bassa per le lesioni inferiori a 2 cm, e della sua collocazione topografica. La combinazione variabile di broncolavaggio, abrasione e biopsia bronchiale consente di ottenere la diagnosi in non più del 50-60% dei casi. L'impiego, entrato progressivamente nella pratica clinica degli ultimi 10 anni, del prelievo per agoaspirazione transtoracica sotto guida radiologica consente di ottenere una definizione diagnostica nella stragrande maggioranza delle lesioni polmonari periferiche. Tuttavia, qualora la fibrobroncoscopia e l'agobiopsia transtoracica risultino negative, in assenza di una specifica diagnosi di patologia benigna, occorre obbligatoriamente, se esiste un motivato sospetto clinico, giungere in tempi brevi a una diagnosi ricorrendo, se necessario, alla biopsia chirurgica.

Sono qui di seguito riportati i più comuni metodi invasivi di natura chirurgica utilizzati in fase diagnostica e di stadiazione preoperatoria.

Agobiopsia transtoracica con guida radiologica

È una procedura diagnostica eseguibile ambulatorialmente, indicata per lesioni centrali e periferiche o comunque non raggiungibili con altri mezzi. È gravata da una percentuale variabile tra il 15 ed il 57% di

pneumotorace, anche se solo il 4-5% dei pazienti necessita del posizionamento di un drenaggio toracico.

Mediastinoscopia

La mediastinoscopia è l'indagine che consente di accertare la presenza d'invasione neoplastica dei linfonodi mediastinici, compresi quelli che sono più frequentemente coinvolti quali i paratracheali di destra e di sinistra, quelli pretracheali e i carenali.

La mediastinoscopia è un intervento chirurgico da effettuare in anestesia generale e necessita di un breve ricovero del paziente.

Mediastinotomia anteriore

La mediastinotomia anteriore è indicata in pazienti nei quali le tecniche d'imaging mostrano linfadenopatie preaortiche o sottoaortiche non raggiungibili con la mediastinoscopia e per i quali un eventuale rilevamento di un coinvolgimento linfonodale è motivo di esclusione dall'approccio chirurgico. Anch'essa richiede un breve ricovero.

Videotoracosopia

Consente di biopsiare le stazioni linfonodali non accessibili con i mezzi sopra esposti, e di accertare la presenza di eventuali metastasi pleuriche diffuse.

7.0 Stadiazione clinica di neoplasia accertata

Una volta accertata la diagnosi citoistologica, occorre stabilire l'estensione intratoracica della neoplasia, al fine di definire la sua stadiazione clinica, con l'intento primario di ottenere una resezione radicale, particolarmente nel caso del CPNPC (vedi tabella).

La definizione di estensione del fattore T (vedi classificazione TNM) si ottiene mediante radiografia del torace, TC toracica e fibrobroncoscopia. L'impiego della Risonanza Magnetica nucleare (RM) trova giustificazioni in casi molto selezionati, al fine di valutare le strutture di confine (parete toracica, diaframma, apice polmonare, mediastino). L'ecografia del torace dimostra un'elevata sensibilità diagnostica nel predire l'invasione della parete toracica.

La valutazione del coinvolgimento linfonodale (fattore N) richiede la combinazione dell'esame radiografico del torace nelle due proiezioni ortogonali, della TC o della RM, dell'agoaspirato transbronchiale, della mediastinoscopia, della mediastinotomia o della videotoracosopia. L'accurata determinazione dell'estensione dell'interessamento linfonodale costituisce il più importante fattore per la scelta terapeutica e per la sopravvivenza a lungo termine dopo chirurgia radicale. Tale valutazione è generalmente basata sui risultati dell'indagine TC. Il livello della sua accuratezza diagnostica è funzione dei differenti criteri di soglia dimensionale prescelti (compresi fra 1 e 2 cm) con sensibilità e accuratezza medie del 65-70%. La presenza di polmonite ostruttiva o di atelettasia non altera la sensibilità della TC, ma ne abbassa la specificità, per la presenza di linfadenopatie di natura iperplastica reattiva.

Nei casi dubbi è opportuno ricorrere a manovre diagnostiche più invasive (agobiopsia transbronchiale, mediastinoscopia o mediastinotomia, videotoracosopia).

Nel CPNPC, una valutazione diagnostica indiscriminata per accertare la presenza di metastasi extratoraciche (TC cranio, TC o ecografia dell'addome superiore, scintigrafia ossea) non è al momento giustificabile in pazienti asintomatici e con esami ematochimici nella norma (enzimologia epatica, calcio, fosforo, fosfatasi alcalina, latticodeidrogenasi) ad eccezione dei casi di adenocarcinoma, data la frequente metastatizzazione precoce, e nel caso di coinvolgimento linfonodale N2 clinicamente evidente. Per quanto riguarda il CAPC una stadiazione clinica di base deve richiedere l'effettuazione di una TC del torace e della TC o dell'ecografia dell'addome superiore, della TC del cranio e della scintigrafia ossea. Il ruolo della biopsia bilaterale della cresta iliaca resta imprecisato, in quanto il midollo osseo costituisce un sito solitario di metastasi in non più del 4-6% dei casi.

8.0 Stadiazione TNM

La stadiazione del carcinoma polmonare secondo il sistema TNM è un mezzo universalmente accettato per stimare la prognosi, definire la terapia più adatta e valutarne i risultati.

Il sistema classificativo consente una descrizione dell'estensione anatomica della malattia neoplastica in ogni particolare momento della sua evoluzione, mediante la valutazione di tre parametri quali l'estensione del tumore primario (fattore T), il coinvolgimento linfonodale (fattore N) e le metastasi a distanza (fattore M).

Sfortunatamente sino a 10 anni fa erano adottati più sistemi classificativi (UICC, American Joint Committee for the Staging of Lung Cancer, RTOG) che risultavano talora discordanti nel classificare alcune situazioni cliniche, generando confusione nel confronto dei dati. A partire dal 1985 è stata proposta una nuova classificazione (International Staging System) ed un nuovo sistema di stadiazione che, pur conservando zone di ombra, tiene conto degli elementi utili contenuti nei precedenti sistemi e, introducendone di nuovi, colma alcune lacune delle precedenti versioni. Tale sistema classificativo trova attualmente consenso universale ed è applicato di routine nella pratica clinica.

Stadiazione del carcinoma polmonare (International Staging System)

Tumore Primitivo (T)

T0 Non segni di tumore primitivo.

Tx L'esistenza del tumore primitivo è comprovata dall'esistenza di cellule atipiche nell'escreato o nel broncoaspirato ma non visualizzabile con le tecniche di diagnostica per immagini o con la broncoscopia.

Tis Carcinoma in situ.

TI^(a) Tumore di 3 cm o meno nella sua dimensione massima, circondato dal parenchima polmonare o dalla pleura viscerale, senza evidenza di invasione prossimale del bronco lobare alla broncoscopia.

T2 Tumore di dimensione massima superiore a 3 cm; tumore di qualsiasi dimensione invadente la pleura viscerale o associato ad atelettasia o a polmonite ostruttiva che si estende sino alla regione ilare ma senza interessare il polmone in toto. Alla broncoscopia la parte più prossimale dimostrabile del tumore deve essere limitata al bronco lobare oppure distare almeno 2 cm dalla carena.

T3 Tumore di qualsiasi dimensione che invade una o più delle seguenti strutture: parete toracica (compresi i tumori dell'apice polmonare), diaframma, pleura mediastinica, pericardio senza interessare cuore, grossi vasi, trachea, esofago o le vertebre, oppure un tumore del bronco principale a meno di 2 cm dalla carena ma senza interessamento della medesima, oppure associato con atelettasia o polmonite ostruttiva del polmone in toto.

T4^(b) Tumore di qualsiasi dimensione che invade il mediastino o interessa una delle seguenti strutture: cuore, grossi vasi, esofago, corpi vertebrali, la carena; oppure tumore con versamento pleurico citologicamente positivo.

Linfonodi loco-regionali (N)

N0 Assenza di metastasi ai linfonodi locoregionali.

N1 Metastasi ai linfonodi peribronchiali e/o ilari omolaterali, o ad entrambi, compresa l'estensione diretta.

N2 Metastasi ai linfonodi mediastinici omolaterali e ai linfonodi sottocarenali.

N3 Metastasi ai linfonodi mediastinici controlaterali, agli ilari controlaterali ai linfonodi scalenici e sovraclaveari omo- e controlaterali.

Metastasi a distanza (M)

M0 Assenza di metastasi a distanza

M1 Presenza di metastasi a distanza (specificare la sede)

(a) Il raro tumore superficiale di qualsiasi dimensione con la sua componente invasiva limitata alla parete bronchiale, che può estendersi prossimalmente al bronco principale è classificato come T1.

(b) La maggioranza dei versamenti pleurici associati al carcinoma polmonare sono da attribuire al medesimo. Tuttavia, in alcuni casi, la citologia pleurica risulta essere negativa per la presenza di cellule neoplastiche ed il versamento non è emorragico ma di tipo trasudatizio. In questi casi, particolarmente se il giudizio clinico indica che il versamento non è correlato al tumore, il paziente andrà stadato come T1, T2, T3, escludendo il versamento come elemento di stadiazione.

La combinazione differente degli elementi che compongono il sistema TNM consente il raggruppamento in stadi giustificati essenzialmente da una diversa prognosi e da un differente approccio terapeutico.

Raggruppamento dei parametri TNM in stadi

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stadio II	T1	N1	M0

	T2	N1	M0
Stadio III A	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1-3	N2	M0
Stadio III B	ogni T	N3	M0
	T4	ogni N	M0
Stadio IV	ogni T	ogni N	M1

La stadiazione clinica (cTNM) è impiegata per valutare l'estensione della malattia prima di intraprendere una qualsiasi terapia. La stadiazione chirurgica (sTNM) consente l'acquisizione di elementi aggiuntivi sull'estensione del processo neoplastico nei pazienti sottoposti a toracotomia. La stadiazione patologica (pTNM) consente precisazioni sul materiale patologico asportato nel corso dell'exeresi chirurgica, mentre la stadiazione autoptica (aTNM) fornisce informazioni post mortem.

Mentre il sistema TNM è universalmente adottato per il CPNPC, per il CAPC è invalso l'uso di un semplice sistema classificativo in due stadi (limitato ed esteso), giustificato, oltre che da un diverso comportamento prognostico, da un differente atteggiamento terapeutico.

Stadiazione del Carcinoma Anaplastico a Piccole Cellule

Malattia limitata Tumore esteso ad un solo emitorace compreso il coinvolgimento dei linfonodi ilari, mediastinici e sovraclaveari omo- e controlaterali. Pazienti con versamento pleurico, indipendentemente dalla positività o meno della citologia pleurica, dovrebbero essere inclusi in questo sottogruppo.

Malattia estesa Qualsiasi altro tumore non compreso nella definizione di malattia limitata.

9.0 Marcatori sierici

I marcatori tumorali sierici dovrebbero rappresentare, in teoria, un utile ausilio clinico, sia in fase diagnostica sia nel monitoraggio della terapia e nel follow-up. Allo stato attuale, però, nessuno dei diversi marcatori proposti ha sensibilità e specificità tali da poter essere utilmente impiegato in fase di screening o di diagnosi.

L'unico marcatore sierico con qualche ruolo nel follow-up del paziente con CAPC è l'enolasi neuronospecifica (NSE) che, oltre ad essere elevata nel 60-65% dei pazienti al momento della diagnosi, nella maggioranza dei casi segue l'evoluzione della malattia, talora elevandosi 30-60 giorni prima della ripresa clinica.

Resta da valutare, nell'ambito di studi clinici prospettici, il reale vantaggio derivante dall'impiego di tali

marcatori, così come non è stato sinora valutato il rapporto tra costo e beneficio.

10.0 Fattori prognostici

Performance status, estensione della malattia e perdita di peso nei sei mesi precedenti la diagnosi sono parametri clinici che si sono dimostrati significativi per la prognosi.

Il riscontro di iposodiemia, di ipoalbuminemia, di elevati livelli di lattatodeidrogenasi o di fosfatasi alcalina od il coesistere di sindromi cliniche paraneoplastiche, particolarmente la sindrome da inappropriata secrezione di ACTH, depongono per una prognosi sfavorevole.

Recentemente è stato osservato che nel 30% circa degli adenocarcinomi, indipendentemente dallo stadio clinicopatologico, è dimostrabile una mutazione puntiforme a carico dell'oncogene dominante *k-ras* e la sua presenza condiziona, indipendentemente dallo stadio clinico iniziale, una recidiva precoce e una ridotta sopravvivenza.

11.0 Terapia chirurgica

11.1 Tipi di resezione

Le resezioni polmonari per carcinoma polmonare includono la pneumonectomia, la lobectomia, la segmentectomia, la resezione atipica per via toracotomica classica o tramite videotoracosopia. Sono inoltre possibili interventi di broncoplastica, rappresentati dalla *sleeve-lobectomy* (vedi figura n. 1) e dalla *sleeve-pneumonectomy* (vedi figura n. 2). In questi due particolari interventi possono verificarsi complicanze quali la ritenzione delle secrezioni bronchiali (viene alterata la via nervosa del riflesso della tosse) e reazioni locali (granulomi, stenosi della sutura, formazione di fistole).

La resezione per via toracoscopica può trovare applicazione in rari casi selezionati. Sino alla pubblicazione di studi clinici randomizzati che dimostrino risultati comparabili a quelli ottenuti con la chirurgia classica in termini di sopravvivenza a lungo termine, la resezione videotoracoscopica non può essere considerata una tecnica di routine.

11.2 Principi generali

Nel carcinoma polmonare il ruolo della chirurgia è molto importante in quanto rappresenta l'unica possibilità di trattamento in grado di mirare ad una guarigione completa. Ad una resezione non radicale, infatti, consegue una sopravvivenza sovrapponibile a quella dei casi non operati.

Essa rappresenta il trattamento elettivo nel CPNPC in stadio I, II e IIIa (vedi tabella). Gli stadi IIIb e IV sono il più delle volte non resecabili, e la chirurgia trova indicazione solo in casi selezionati. In questi ultimi due stadi esistono, inoltre, rare indicazioni a resezioni palliative di salvataggio.

La chirurgia non può essere offerta come possibilità di guarigione a pazienti che, pur con una lesione polmonare limitata, presentino segni di malattia avanzata quali, per esempio, versamento pleurico citologicamente positivo, presenza di sindrome della vena cava superiore, coinvolgimento dei linfonodi mediastinici o ilari controlaterali, sovraclaveari e scalenici, estesa invasione tracheale, o paralisi del nervo ricorrente. Per il CAPC in stadio molto iniziale (stadio I) è stata riconsiderata la possibilità del trattamento chirurgico.

Una resezione è ritenuta radicale quando si ottiene l'asportazione di tutta la formazione visibile, i margini di resezione sono istologicamente negativi ed è stata eseguita una linfadenectomia ilomediastinica sistematica o per campionamento (*sampling*). L'esame istologico intraoperatorio può essere determinante nell'indicare la prosecuzione dell'intervento e l'entità della resezione di parenchima polmonare da eseguire.

La valutazione preoperatoria deve tener conto di alcune controindicazioni relative o assolute quali una funzione polmonare compromessa (vedi anche il paragrafo dedicato alla stima della funzionalità polmonare residua dopo pneumonectomia), un infarto miocardico o un ictus cerebrale recenti.

L'intervento chirurgico di resezione è proponibile generalmente a distanza di 3-4 mesi dall'insorgere clinico di un infarto miocardico acuto, mentre nel caso di un pregresso ictus cerebrale ogni caso va valutato singolarmente anche sulla base dei postumi e degli esiti residui.

La mortalità postoperatoria è del 2-9% ed è in rapporto con l'entità della resezione, l'età del paziente, le condizioni generali preoperatorie e l'eventuale trattamento neoadiuvante.

Dopo l'eseresi chirurgica il ventaglio di possibili complicazioni comprende: polmonite, ARDS, atelettasia, insufficienza respiratoria, embolia polmonare, edema polmonare, infarto miocardico, aritmie, insufficienza cardiaca, gastrite emorragica, fistola parenchimale, fistola bronchiale, infezione della ferita chirurgica, emotorace, empiema.

Stima della funzione polmonare residua dopo pneumonectomia

La valutazione della funzionalità respiratoria in pazienti che devono essere sottoposti a pneumonectomia ha lo scopo di identificare quelli ad elevato rischio respiratorio e di permettere una determinazione della funzione respiratoria postoperatoria tale da consentire il mantenimento di una normale vita di relazione. Quando il FEV1 scende a un litro, la tolleranza all'esercizio fisico si riduce e inizia la ritenzione di CO₂.

Sono ritenuti parametri a rischio per la pneumonectomia:

- una PaCO₂ > 45 mm Hg;
- un FEV1 < 2 litri o < 50% del valore teorico;
- un FEV1 < 60% del valore teorico.

La funzionalità polmonare residua dopo un intervento di pneumonectomia può essere prevista preoperatoriamente rapportando una misura quantitativa assoluta di ventilazione globale, ottenibile con la spirometria, ad una misura quantitativa relativa della perfusione e, preferibilmente, anche della ventilazione di ciascun polmone, ottenibile con la scintigrafia ventiloperfusoria.

11.3 Correlazione fra stadio TNM e scelta terapeutica

Carcinoma polmonare non a piccole cellule, stadio I e II

Il tipo di chirurgia, in questi stadi, dipende dalla localizzazione e dalla dimensione del tumore primitivo. Nel caso di lesioni periferiche l'intervento di scelta è la lobectomia o l'exeresi sublobare, se vi è un deficit funzionale respiratorio, mentre per le lesioni centrali è frequentemente necessario ricorrere alla pneumonectomia o alla lobectomia con broncoplastica, al fine di raggiungere la radicalità.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule, stadio MA

Le possibilità della terapia chirurgica devono, a questo stadio, tener conto dell'entità dell'estensione del tumore primario e del grado d'interessamento linfonodale.

Nel caso d'invasione neoplastica della parete toracica, nella maggioranza dei casi si esegue una lobectomia con resezione in blocco della parte interessata della parete toracica. In caso d'invasione del diaframma, della pleura mediastinica o del pericardio occorre completare la resezione polmonare con quella delle strutture interessate.

Qualora il tumore giunga a interessare i bronchi principali si può eseguire un intervento di *sleeve-lobectomy* o di *sleeve-pneumonectomy* (vedi figure 1 e 2).

Non esistono prove cliniche conclusive che dimostrino la superiorità della linfadenectomia ilomediastinica sistematica rispetto al semplice campionamento linfonodale, rimandando l'atteggiamento di routine alla singola istituzione. Tuttavia la presenza di linfonodi volumetricamente non ingranditi rispetto a linfadenomegalie palpabili, così come l'invasione extracapsulare rispetto a quella intracapsulare, hanno significato prognostico differente e condizionano l'atteggiamento terapeutico complementare.

Terapia neoadiuvante

Nei casi di linfadenopatia mediastinica clinicamente evidente al radiogramma del torace, alla fibrobroncoscopia o alla mediastinoscopia si è osservato che è possibile ottenere, ricorrendo a un breve periodo di chemioterapia (associata o meno a radioterapia), una regressione del tumore a uno stadio inferiore che rende operabili casi inizialmente considerati non resecabili.

Terapia adiuvante post-chirurgica

Qualora nel materiale di exeresi si sia rilevato un interessamento linfonodale ilare o mediastinico è consuetudine far seguire una radioterapia a dosi curative (dose totale 50 Gy). Gli studi finora effettuati non dimostrano un aumento della sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto, pur confermando una riduzione delle recidive intratoraciche.

Ugualmente non è provato che un trattamento chemioterapico adiuvante sia vantaggioso in termini di sopravvivenza, anche se i dati di meta-analisi disponibili rilevano un modesto vantaggio per le combinazioni contenenti cisplatino. Sono attualmente in corso numerosi studi prospettici randomizzati su scala europea e mondiale, utilizzando chemioterapia (associata o meno a radioterapia) verso la sola terapia di supporto (con o senza radioterapia), al fine di definire il ruolo delle terapie adiuvanti. Nel caso di malattia residua macro o microscopica è raccomandabile un trattamento complementare (chemio o

radioterapia).

Tumore di Pancoast

In caso di tumore dell'apice polmonare (tumore di Pancoast) resecabile, dopo un iniziale trattamento radioterapico (dose totale 30 Gy), la lobectomia con asportazione in blocco della parete toracica interessata è da considerarsi l'intervento di scelta.

Chirurgia del CPNPC in stadio IIIb e metastatico

Solitamente la chirurgia non appare indicata nello stadio IIIb ed in presenza di malattia metastatica. Nei casi classificati come T4 per invasione mediastinica è ancora possibile, in pazienti selezionati, eseguire una pneumonectomia radicale. Per la malattia metastatica fa eccezione la presenza di CPNPC operabile con metastasi cerebrale unica (in assenza di altre sedi di metastasi).

Carcinoma anaplastico a piccole cellule

Nello stadio di malattia limitata, l'alta percentuale di recidive intratoraciche anche dopo trattamento combinato chemioradioterapico ha portato a riconsiderare il ruolo della chirurgia in questo istotipo. Indagini retrospettive su pazienti che sopravvivono a lungo dopo diagnosi di CAPC indicano che il 40% è stato sottoposto a chirurgia quale parte del trattamento d'induzione. Tuttavia l'unico studio prospettico randomizzato condotto nel CAPC con interessamento linfonodale ilare o mediastinico non è stato in grado di dimostrare la superiorità della chirurgia nei confronti della radioterapia toracica per migliorare la sopravvivenza dei pazienti. La chirurgia è attualmente proponibile a pazienti con CAPC in stadio molto limitato (T1-2, N0, M0).

12.0 Terapie non chirurgiche: che tipo di terapia e in quali casi

12.1 Carcinoma anaplastico a piccole cellule

Principi generali di chemioterapia

Sin dal momento della prima diagnosi il CAPC è da ritenersi malattia disseminata e, di conseguenza, il ruolo svolto dalla chemioterapia, anche in considerazione dell'elevata sensibilità della neoplasia, è di fondamentale importanza. Le molteplici esperienze condotte in questi anni consentono di sottolineare alcuni punti:

- in analogia con altre neoplasie altamente chemiosensibili, anche nel CAPC le risposte al trattamento si osservano precocemente ed i maggiori benefici in termini di sopravvivenza si riscontrano prevalentemente nei pazienti che hanno ottenuto una remissione completa precoce. È molto raro osservare ulteriori miglioramenti dopo 12 settimane di terapia;
- studi randomizzati hanno dimostrato che la polichemioterapia è superiore, in termini di risposte e di sopravvivenza, alla monochemioterapia. Combinazioni chemioterapiche di 2-3 farmaci, somministrate ogni tre settimane per un massimo di 5-6 cicli, sono da considerarsi trattamenti

standard. Le combinazioni polichemioterapiche impiegano i farmaci che si sono dimostrati singolarmente più attivi, sfruttando meccanismi d'azione e tossicità differenti: ciclofosfamide, ifosfamide, cisplatino, carboplatino, antracicline, podofillotossine (etoposide, teniposide), vincristina, metotrexate e nitrosouree, in varia combinazione comprendenti non più di 4 farmaci. Non è provata la superiorità di una combinazione rispetto alle altre;

- l'impiego, in prima istanza, di regimi chemioterapici molto aggressivi, che richiedono un ricovero ospedaliero, non ha dimostrato un evidente vantaggio terapeutico;
- considerando la dimostrata instabilità genetica, favorente l'instaurarsi di una resistenza multipla ai farmaci, si è cercato di superare l'ostacolo ricorrendo a regimi polichemioterapici alternati, costituiti da associazioni che non sviluppino tra loro resistenza crociata. Le prove di un miglioramento in termini di sopravvivenza sono molto modeste e globalmente negative;
- non è stata dimostrata l'utilità di una terapia di mantenimento da effettuare al termine della terapia d'induzione;
- contrariamente a quanto avviene nei trattamenti di prima linea, sulla recidiva di malattia l'effetto della chemioterapia è molto meno evidente; le probabilità di un'ulteriore risposta sono direttamente correlate alla durata del periodo libero da progressione;
- le maggiori tossicità riscontrate con i regimi polichemioterapici utilizzati sono quella ematologica (leucopenia, piastrinopenia ed anemia) e quella gastroenterica, (prevalentemente nausea e vomito), solitamente ben controllabile con l'impiego profilattico di potenti farmaci antiemetici (antagonisti recettoriali 5-HT₃). La tossicità neurologica periferica appare strettamente in relazione all'uso degli alcaloidi della vinca e del cisplatino. La mortalità iatrogena (1-4%) è bassa ed è correlata con il performance status e con l'estensione della malattia. La presenza di febbre, un basso performance status pretrattamento, il calo ponderale e l'impiego di combinazioni con più di 4 farmaci sono stati riconosciuti quali fattori responsabili del 20% delle morti per tossicità durante il primo ciclo di terapia.

Trattamento della malattia in stadio limitato

La chemioterapia rappresenta l'arma fondamentale e, in associazione alla radioterapia, è in grado di assicurare un tasso di risposte obiettive (complete o parziali) compreso tra l'80 ed il 95%, con il 40-70% di risposte complete, una durata media di sopravvivenza fra i 12 ed i 20 mesi, ed una sopravvivenza a 2 e 5 anni rispettivamente del 10-40% e del 6-12%. La chemioterapia da sola, pur essendo in grado di produrre un numero elevato di risposte, è gravata da un considerevole tasso di ricadute a livello intratoracico.

Contrariamente ad altre neoplasie polmonari, la radioterapia si è dimostrata efficace nel trattamento del CAPC. L'irradiazione toracica a dosi non inferiori ai 40 Gy è in grado di indurre una risposta locale, ma da sola non controlla la malattia. Due recenti meta-analisi hanno dimostrato che la radioterapia toracica con frazionamenti convenzionali, in associazione alla chemioterapia, determina un notevole incremento del controllo locale (riduzione del 25% delle recidive intratoraciche), che si traduce in un aumento della sopravvivenza libera da malattia del 13%, e in un miglioramento della sopravvivenza a due anni del 5,4%, in particolare nei soggetti con età inferiore ai 55 anni.

I pazienti con pregresso CAPC vivi e liberi da malattia a 5 anni dalla diagnosi sono da considerarsi guariti per il CAPC, ma ad altissimo rischio per un secondo tumore polmonare correlato al fumo (per lo più ad istologia non a piccole cellule).

L'incidenza di metastasi encefaliche nel CAPC è molto elevata. Si calcola che il 10% dei pazienti ne sia già affetto alla diagnosi e che il 50-70% le svilupperà successivamente. Nei pazienti con risposta clinica completa dopo chemioterapia (associata o meno a radioterapia), l'indicazione all'irradiazione profilattica dell'encefalo resta a tutt'oggi controversa. Dieci studi randomizzati (con dose totale 30 Gy) ne hanno dimostrato l'efficacia nel ridurre l'incidenza delle metastasi encefaliche (dal 20% al 6%), senza mostrare però alcun effetto sulla sopravvivenza. Al contrario, studi retrospettivi e, più recentemente, due studi prospettici randomizzati suggeriscono un vantaggio in termini di sopravvivenza limitato ai pazienti in risposta completa dopo chemioterapia. L'incidenza di tossicità neurologica, in particolare nei pazienti trattati con chemio- e radioterapia, e, d'altro canto, la buona risposta alla radio- e chemioterapia delle metastasi cerebrali diagnosticate, hanno messo in discussione l'irradiazione profilattica dell'encefalo, per lo meno con le tecniche finora impiegate, che potranno essere migliorate nell'intento di ridurre i danni neurologici secondari.

Trattamento della malattia in stadio esteso

È ormai definitivamente riconosciuto che l'irradiazione del tumore primitivo nell'ambito di un trattamento della malattia in stadio esteso non ha alcun effetto sulla sopravvivenza: la chemioterapia combinata, quindi, rappresenta l'unica arma disponibile. I risultati che con essa si possono ottenere sono decisamente inferiori a quelli ottenuti nello stadio limitato, con un tasso di risposte totali compreso tra il 65 e l'85%, con il 15-30% di risposte complete, e una media di sopravvivenza inferiore ai 12 mesi, una sopravvivenza a due anni compresa tra lo 0 ed il 5%. Sono molto rari i casi di pazienti sopravvissuti oltre i 5 anni. Gli schemi terapeutici impiegati sono gli stessi della malattia in stadio limitato.

La radioterapia svolge un ruolo puramente palliativo, anche se molto importante, per il controllo delle metastasi cerebrali, delle sindromi mediastiniche da ostruzione della cava superiore, delle fratture ossee e delle compressioni midollari da metastasi vertebrali.

12.2 Carcinoma polmonare non a piccole cellule

Principi generali

Per una trattazione organica è indispensabile fare un breve riferimento alla distinzione essenziale fra stadio III e IV e, all'interno dello stadio III, fra sottostadio IIIa e IIIb. Mentre nello stadio IV la prognosi è assolutamente sfavorevole ed il trattamento non può che avere fini puramente palliativi, nello stadio III esiste una seppur modesta possibilità di radicalità chirurgica, sia come primo momento terapeutico (IIIa) sia dopo un trattamento non chirurgico che abbia sortito un buon effetto terapeutico (risposta completa o buona risposta parziale, stadi IIIa clinico e IIIb).

La chemioterapia del CPNPC riveste oggi un ruolo piuttosto importante ed alquanto modificato durante l'ultimo decennio. I pochi farmaci attivi (cisplatino, mitomicina C, ifosfamida, alcaloidi della vinca) sono capaci di dare una risposta obiettiva intorno al 15-20% come agenti singoli e del 30-40% in combinazione fra loro, con episodiche risposte complete. L'introduzione nella pratica clinica di nuovi farmaci (vinorelbina, taxani, gemcitabina), la dimostrazione dell'efficacia di nuove combinazioni, una migliore integrazione della chemioterapia con le modalità di trattamento locoregionale (chirurgia e radioterapia) hanno contribuito non poco all'inversione di tendenza.

Mentre in passato la chemioterapia era posta in discussione come trattamento della fase avanzata, a

fronte di un trattamento puramente sintomatico, attualmente essa ha assunto un ruolo determinante in quasi tutte le situazioni cliniche. Da una recente meta-analisi condotta in oltre 9.000 pazienti arruolati in 52 studi clinici randomizzati controllati emerge che:

- l'associazione di chirurgia più chemioterapia (contenente cisplatino) rispetto alla sola chirurgia conferisce un vantaggio assoluto di sopravvivenza a cinque anni del 5%;
- gli studi clinici che hanno confrontato la radioterapia esclusiva con la combinazione di radioterapia e chemioterapia (contenente cisplatino) indicano nel trattamento combinato un vantaggio di sopravvivenza a due anni del 4%;
- gli studi che hanno confrontato la miglior terapia di supporto con la chemioterapia (contenente cisplatino) indicano che quest'ultimo trattamento determina un vantaggio di sopravvivenza del 10% a un anno.

I pazienti affetti da CPNPC in stadio III inoperabile e quelli non avviabili alla chirurgia per cause mediche (stadio I-II-IIIa) sono generalmente trattati con radioterapia. La radioterapia da sola, nei pazienti in stadio IIIa inoperabile, consente un controllo locale nel 20-30% dei casi ed una sopravvivenza a cinque anni del 5-10%, senza apprezzabili differenze fra lo stadio IIIa e quello IIb, e del 25-30% nei casi in stadio I e II. Diversi fattori contribuiscono a determinare il controllo locale e la sopravvivenza di questi pazienti:

- le caratteristiche del paziente, quali il performance status iniziale e la perdita di peso nei sei mesi precedenti la diagnosi;
- le caratteristiche del tumore: stadio, dimensione della lesione, tipo istologico, caratteristiche biologiche di maggiore o minore aggressività;
- i parametri tecnici: dose totale, frazionamento, volume irradiato.

È possibile intervenire per migliorare i risultati del trattamento radiante unicamente su questi ultimi. È stato dimostrato che il controllo locale è funzione del tempo di somministrazione e della dose totale erogata. Inoltre la radioterapia somministrata continuativamente consente di ottenere risultati migliori rispetto a quella interrotta a metà del trattamento (radioterapia *splitcourse*). La radioterapia toracica per dose totale di 60 Gy in 30 frazioni, somministrata in un periodo di sei settimane, è da ritenersi il trattamento standard.

La radioterapia del carcinoma polmonare condotta con intento curativo comporta l'adozione di accorgimenti tecnici particolari, data l'alta sensibilità del parenchima polmonare sano alle radiazioni ionizzanti. L'attuale tendenza ad elevare la dose totale erogata oltre i 60 Gy e ad associare la radioterapia alla chemioterapia rende ancor più opportuno escludere dal volume irradiato quanto più parenchima polmonare possibile.

Nella pianificazione della radioterapia si deve tener conto anche di altri organi che non possono ricevere dosi totali oltre certi limiti soglia, quali il midollo spinale, il cuore e l'esofago.

È indispensabile che il paziente da sottoporre a radioterapia con intento radicale sia inviato a centri di radioterapia con requisiti tecnici tali da consentire una corretta esecuzione del trattamento. Si ritiene indispensabile:

- la disponibilità di apparecchiature ad alta energia, in grado di operare con distanze tra la sorgente e l'asse di almeno 80 cm (preferibilmente un acceleratore lineare) e con le quali sia possibile utilizzare campi sagomati personalizzati;

- la stesura del piano di cura con sistemi computerizzati adatti al calcolo della dose, che consentano di studiare la distribuzione della medesima su più di una scansione TC;
- la verifica, tramite simulatore o con l'uso di film portale, della corretta individuazione del bersaglio.

Note di tecnica radioterapica

Il volume da irradiare varia in funzione dello stadio della malattia e, nel caso del trattamento radioterapico adiuvante, della radicalità dell'atto chirurgico precedente.

Nei tumori non operati o con residuo micro o macroscopico, il trattamento è generalmente suddiviso in due parti. La prima parte è condotta con campi d'irradiazione che comprendono il tumore o il suo residuo e le stazioni di drenaggio linfonodale locoregionale. Raggiunti i 45-50 Gy le dimensioni dei campi sono ridotte e l'irradiazione è concentrata sul tumore e sulle eventuali stazioni linfonodali interessate, fino a raggiungere una dose totale di 60-66 Gy.

Nelle neoplasie operate radicalmente la dose erogata è di 50 Gy ed il volume bersaglio comprende il lobo omolaterale, una porzione più o meno estesa del mediastino e le regioni sovraclavari, in funzione del livello d'impegno linfonodale mostrato all'esame istologico postchirurgico e della sede d'insorgenza della neoplasia primitiva. È opportuno un sovradosaggio di 5-10 Gy in caso di diffusione extracapsulare della neoplasia, limitatamente alle sedi di tale diffusione.

In casi particolari la terapia con fasci esterni può essere integrata con l'erogazione di dosi di radioterapia endobronchiale, utilizzando sonde posizionate per via broncoscopica. Tale tecnica, da sola o in associazione alla radioterapia a fasci esterni trova impiego anche nel trattamento palliativo di neoplasie vegetanti del lume bronchiale.

Gli effetti collaterali acuti legati alla radioterapia, che possono richiedere una terapia medica o la sospensione del trattamento, sono l'esofagite, la pleurite reattiva, la febbre, come reazione alla terapia o secondaria a episodi broncopneumonici intercorrenti. Le sequele tardive sono la fibrosi polmonare, la stenosi esofagea e la pericardite costrittiva, queste ultime due abbastanza rare.

Trattamento degli stadi avanzati

Nei pazienti suscettibili di radioterapia (senza versamento pleurico o metastasi a distanza) una dose radicale di 60 Gy in 30 frazioni è impiegata da lungo tempo come terapia di prima scelta. I risultati deludenti sul controllo locale (20-30%) e, soprattutto, l'alta incidenza delle metastasi a distanza (oltre il 75%) hanno indotto ad associare alla chemioterapia effettuata precedentemente la radioterapia. Gli studi randomizzati di fase III, che fino al 1991 hanno confrontato la radioterapia da sola con regimi combinati radiochemioterapici, hanno dato risultati contrastanti in termini di sopravvivenza. Studi recenti, probabilmente grazie all'impiego di schemi chemioterapici più efficaci, segnalano un lieve ma significativo aumento della sopravvivenza media dei pazienti trattati con la combinazione rispetto a quelli trattati con la sola radioterapia. È stata anche rilevata una significativa riduzione della frequenza di metastasi a distanza nei pazienti sottoposti a trattamento combinato, mentre il controllo locale non è migliorato dall'aggiunta della chemioterapia sistemica. Un'ulteriore integrazione di chemioterapia e radioterapia prevede la somministrazione di basse dosi giornaliere di cisplatino, radiosensibilizzanti ma non citotossiche, contemporaneamente alla radioterapia. Tale modalità consentirebbe un migliore controllo locale della malattia.

Per le forme non candidabili a radioterapia una recente meta-analisi ha suggerito, ma non definitivamente dimostrato, che con schemi terapeutici contenenti cisplatino si ottiene un piccolo vantaggio in termini di sopravvivenza (aumento di due mesi della sopravvivenza media), particolarmente nei pazienti con un buon performance status e senza perdita di peso. Considerando la tossicità legata al trattamento, si ritiene ragionevole mantenere, per questa categoria di pazienti, l'indicazione a una chemioterapia secondo gli schemi più comunemente utilizzati. In caso di pazienti con caratteristiche prognostiche meno favorevoli (età avanzata, basso performance status, calo ponderale) può essere considerata una monochemioterapia oppure una combinazione a basso profilo di tossicità, o ancora l'opzione del solo trattamento sintomatico. Nei pazienti affetti da CPNPC non esiste al momento alcuna evidenza a favore dell'impiego di una chemioterapia intensificata o dell'impiego routinario dei fattori di crescita ematopoietici.

Il trattamento chemioterapico prevede comunque notevole competenza e professionalità in senso oncologico e deve attuarsi in strutture che offrano tali requisiti, meglio se in centri presso i quali vi sia una sistematica e valida collaborazione tra oncologi medici, pneumologi preparati in senso oncologico, radioterapisti e chirurghi toracici.

12.3 Trattamento del carcinoma polmonare nel paziente anziano

Oltre un terzo dei carcinomi polmonari è diagnosticato in età superiore ai 70 anni e tale quota è in continuo aumento, in relazione all'allungamento della vita media.

In questi pazienti si riscontra una percentuale superiore alla media di carcinomi squamocellulari ed un prevalere delle forme ad estensione locoregionale.

I pazienti anziani sono abitualmente esclusi dai protocolli di ricerca clinica e di conseguenza poco si sa circa l'efficacia e la tollerabilità dei trattamenti standard. L'esclusione nasce dal frequente coesistere di gravi patologie non neoplastiche associate, ma anche da una serie di pregiudizi circa l'opportunità di trattamenti specifici in questa fascia di età.

Sulla base delle informazioni esistenti si può affermare che in un paziente anziano e con un buon performance status, se non vi sono gravi patologie concomitanti, sono ottenibili risultati, in termini di sopravvivenza a medio e lungo termine, comparabili a quelli ottenuti nei pazienti di età inferiore ai 70 anni. Per gli anziani con patologie associate di moderata entità sono attualmente allo studio modalità terapeutiche specifiche.

13.0 Qual è l'appropriato follow-up dopo terapia primaria?

Il programma di follow-up deve necessariamente tener conto della storia naturale della neoplasia (tempo di raddoppiamento, sede e modalità di ripresa, rischio di ripresa, tossicità tardive, beneficio della diagnosi precoce) e va ridotto al minimo in rapporto al vantaggio ottenibile dal paziente. Con l'esclusione di coloro che afferiscono a studi clinici controllati, ove la cadenza del follow-up è fissata dal protocollo

di studio, occorre precisare che, per il carcinoma polmonare, non esistono prove cliniche a supporto della necessità di un controllo particolarmente intenso, soprattutto alla luce delle scarse possibilità terapeutiche in caso di recidiva, con la sola esclusione del CAPC in recidiva tardiva (intervallo libero di almeno tre mesi dal termine della terapia primaria).

Pazienti sottoposti a resezione chirurgica radicale per CPNPC andrebbero sottoposti a controlli trimestrali per i primi due anni, periodo nel quale compare la maggior parte delle recidive, e successivamente a cadenze semestrali. I pazienti con CPNPC localmente avanzato o metastatico e quelli con CAPC, terminato il trattamento di induzione, andrebbero controllati con frequenza bi o trimestrale.

Ogni controllo clinico deve prevedere un'anamnesi accurata relativa all'intervallo di tempo dall'ultima visita, l'esame obiettivo del paziente, l'accertamento del performance status e del peso corporeo, nonché l'eventuale esecuzione del radiogramma toracico standard e di controlli ematologici ed ematochimici (glicemia, creatininemia, sodiemia, potassiemia, calcemia, fosfatemia, ALT, AST, lattatodeidrogenasi, quadro proteico elettroforetico). Solo sulla base dei risultati ottenuti è opportuno procedere ad ulteriori accertamenti che, in considerazione di valutazioni di costo e beneficio, vanno tassativamente esclusi da un impiego routinario (ecografia, scintigrafia, TC, RM).

14.0 Direzioni future

14.1 Biologia

Poiché la trasformazione maligna è legata ad alterazioni geniche che determinano un'alterata regolazione della normale funzione dei geni cellulari, una precisa conoscenza del contributo di specifici oncogeni e geni oncosoppressori nel meccanismo patogenetico di trasformazione di ciascun istotipo potrebbe, oltre che confermare in termini biologici l'esistenza di specifiche entità morfologiche, offrire nuove alternative terapeutiche.

14.2 Prevenzione secondaria e diagnosi precoce

I primi dati circa la possibilità di un nuovo approccio diagnostico tramite tecniche molecolari derivano dalla rivisitazione della casistica del John Hopkins Lung Project, uno dei più importanti studi per la diagnosi in fase precoce asintomatica del carcinoma polmonare, condotto nel corso degli anni Ottanta. Rianalizzando gli espettorati che erano risultati negativi con la tecnica citologica tradizionale si è dimostrato come, mediante amplificazione del genoma cellulare con la reazione polimerasica a catena (PCR), si sarebbe potuto ottenere un anticipo diagnostico di oltre un anno. Questa tecnica ha infatti mostrato mutazioni puntiformi a carico dei geni *ras* e *p53* in 10 dei 15 pazienti selezionati che nel frattempo avevano sviluppato un carcinoma polmonare con caratteristiche molecolari sovrapponibili.

Poiché oltre il 50% dei CPNPC presenta mutazioni di *p53* e dal momento che queste costituiscono un'alterazione molecolare molto iniziale, documentabile in fase preinvasiva, ma per lo più limitata al carcinoma squamocellulare, l'analisi delle mutazioni di questo gene appare attualmente la più informativa e utile nella diagnosi precoce.

Un'ulteriore possibilità, che consente di rilevare alterazioni molecolari in genere antecedenti a quelle che coinvolgono i geni del controllo della crescita, è l'analisi delle alterazioni dei geni della stabilità genetica, la cosiddetta instabilità dei microsatelliti (IM). L'IM è espressione di un'espansione monoclonale, risultato di errori di replicazione del DNA, condizionata da eventi mutazionali che, secondo alcuni ricercatori, comporterebbe importanti implicazioni diagnostiche nell'accertamento delle fasi iniziali della trasformazione neoplastica. Il limite di questo metodo è comunque duplice: la necessità di un tessuto normale di controllo per riconoscere l'instabilità, definita anche come RER (*replication error*), e l'aver a che fare con tumori RER positivi, evenienza che raggiunge il 30% dei CPNPC ed il 50% dei CAPC. In ogni caso, poiché spesso genotipi RER positivi non si correlano con quelli p53 mutati, l'integrazione dei due metodi consente di ottenere informazioni utili all'incirca nel 70% dei casi.

Anche l'analisi dell'espressione del gene per il recettore beta dell'acido retinoico (*RAR-beta*), al momento riconoscibile sotto forma di RNA messaggero, ma probabilmente in tempi brevi anche sotto forma di proteina, può costituire un segno indiretto della presenza di una neoplasia, poiché i trascritti *RAR-beta*, normalmente espressi nell'epitelio bronchiale, risultano ridotti in pazienti con carcinoma polmonare. Alterazioni precoci documentabili anche in aree di displasia associate con lesioni francamente neoplastiche includono l'alterata espressione delle telomerasi, enzimi deputati alla regolazione della lunghezza dei telomeri e responsabili del fenomeno dell'*immortalizzazione* delle cellule neoplastiche.

Infine l'aumentata espressione dell'oncogene *c-erbB-2/neu* è stata segnalata come potenziale marcatore sulla citologia dell'espettorato ma, benché documentabile in cellule bronchiali morfologicamente normali, presenta un'alterata espressione unicamente nel 30% dei CPNPC e limitate applicazioni nei programmi di screening.

14.3 Fasi invasive

Allo stato attuale l'unico marcatore genico che si è dimostrato utile nell'applicazione clinica è l'oncogene dominante *k-ras*. I pazienti con mutazioni puntiformi a carico di questo oncogene presentano una prognosi significativamente sfavorevole in termini di intervallo libero e sopravvivenza e ciò indipendentemente dallo stadio della malattia. La mutazione è documentabile unicamente nel 20-30% dei CPNPC, con netta prevalenza per l'adenocarcinoma (30%) e, in rari casi, nel carcinoma anaplastico a grandi cellule (7%).

Un significato analogo, indipendentemente dall'istotipo, non è attribuibile al gene p53 che svolge attività regolatrice negativa della crescita tumorale. Per il p53, come già per l'oncogene *k-ras*, è segnalata la stretta relazione tra un particolare tipo di mutazione (*G-T transversion*) e la condizione di fumatore. Dati preliminari indicherebbero che questo stesso tipo di mutazione è presente anche in pazienti non fumatori con carcinoma polmonare, ma esposti per lungo tempo a fumo passivo.

Altri due geni hanno un certo rilievo nella pratica clinica: il gene per il recettore dell'epidermal growth factor (*erbB-1*) e l'oncogene *c-erbB-2/neu*. Il prodotto del primo gene ha più connotazioni di tipo terapeutico che prognostico. Il gene dell'EGFR è amplificato nel 20% dei CPNPC e la proteina dallo stesso codificata risulta essere espressa in maniera eccessiva nel 90% dei carcinomi squamocellulari e nel 75% degli adenocarcinomi. Sulla base di ciò e del fatto che le cellule epiteliali in genere, e quelle dei CPNPC in particolare, necessitano di EGFR per la loro crescita sono state sviluppate ipotesi cliniche che prevedono, nel trattamento del CPNPC, l'uso di anticorpi anti EGFR.

Benché l'aumentata espressione del gene *c-erbB-2/neu* si associ con una ridotta sopravvivenza, essa è documentabile unicamente nel 20-30% degli adenocarcinomi. Il significato prognostico della ploidia nucleare, quale indice di proliferazione cellulare e dell'espressione della maggioranza degli oncogeni e geni oncosoppressori dimostratisi alterati nel carcinoma polmonare, dovrà essere provato nell'ambito di studi clinici prospettici.

14.4 Medicina nucleare

Gli attuali limiti dei metodi di stadiazione risiedono principalmente nella relativa incapacità di discriminare fra una linfadenopatia reattiva e una sede d'invasione metastatica, richiedendo il ricorso a strumenti di diagnosi invasivi, nonché nella bassa sensibilità delle attuali metodiche di stadiazione nell'identificare la malattia micrometastatica, elemento che condiziona la recidiva precoce dopo chirurgia radicale. Le indagini scintigrafiche basate sulla caratterizzazione tissutale potrebbero potenzialmente risultare utili; la scintigrafia con tallio 201, con ^{99m}Tc-MIBI e con anticorpi monoclonali (anti-CEA, NRI-LU-10) sono state proposte sia per la definizione della natura di un addensamento polmonare sia per una migliore stadiazione mediastinica.

La PET con FDG18 glucosio o con C11-metionina rappresenta un metodo *total body* in grado di localizzare correttamente le linfadenopatie metastatiche, così come di individuare le sedi di malattia non identificate dalle comuni tecniche diagnostiche per immagini. Tale tecnica sarebbe in grado di differenziare una massa neoplastica residua o una recidiva neoplastica dagli esiti fibrotici postradioterapia.

14.5 Chemioterapia

Negli ultimi anni sono approdati alla ricerca clinica alcuni farmaci (taxolo, taxotere, gemcitabina, desossifluorouridina, trimetrexate, inibitori della topoisomerasi I) dotati di considerevole attività sia nei confronti del CPNPC (per esempio i taxani e la gemcitabina) sia del CAPC (come gli inibitori della topoisomerasi I). L'associazione di questi farmaci con il cisplatino, che in alcuni casi si traduce in un sinergismo d'azione, ha indotto ragguardevoli percentuali di risposte obiettive e gli studi di fase III di confronto con le terapie standard, attualmente in corso, indicheranno se questo si tradurrà anche in vantaggi in termini di sopravvivenza.

Un comune problema terapeutico, presente sia nel CPNPC sia nel CAPC, è costituito dall'ottimizzazione del controllo intratoracico della malattia. Nel CPNPC in stadio IIIa clinico, che risponde alla chemioterapia neoadiuvante, resta da stabilire la superiorità della chirurgia in confronto alla radioterapia, così come nello stadio IIb è da definire l'ottimale sequenza di chemioradioterapia (concomitante, alternata o sequenziale; radioterapia a frazionamento convenzionale della dose o iperfrazionata). Nel CAPC in stadio di malattia limitata è già stato precedentemente sottolineato il possibile ruolo della chirurgia nello stadio I, mentre resta anche qui da definire l'ottimale integrazione chemioradioterapica ed il ruolo di sostanze ad azione radiosensibilizzante.

Nei pazienti con risposta completa è stato in passato escluso il ruolo della terapia antiblastica di mantenimento, mentre non esistono prove conclusive circa l'utilità dei modificatori della risposta biologica nel prolungare la remissione della malattia. Un miglioramento delle conoscenze di base circa il meccanismo d'azione di questa particolare classe di sostanze, nonché l'identificazione della loro dose

ottimale immunomodulante (concetto completamente differente da quello di massima dose tollerata, peculiare di un farmaco ad attività citotossica) contribuiranno a precisare l'esatto ruolo svolto da queste sostanze nel miglioramento della risposta ottenuta con altre terapie.

Alcune delle sostanze modificatrici della risposta biologica (per esempio gli interferoni) hanno dimostrato in vitro di essere potenti agenti antimetastatici. Questo è un campo della ricerca scientifica in piena espansione e nel quale, in un prossimo futuro, si avranno a disposizione molecole in grado di interferire a diversi livelli della cascata di eventi biologici che portano alla formazione delle metastasi.

Limitatamente al CAPC, data la sua peculiare chemiosensibilità, andrà rivalutata la possibilità della chemioterapia sovramassimale con protezione ematologica, ottenuta mediante reinfusione di cellule staminali emopoietiche di origine midollare o periferica.

L'impiego di anticorpi monoclonali, eventualmente coniugati con farmaci antitumorali o tossine (tossina dello *Pseudomonas*, ricina), diretti contro i fattori di crescita o i loro recettori, ha fornito promettenti risultati nell'animale da esperimento, ma necessita di conferma in campo umano.

L'intrinseca chemioresistenza del CPNPC e quella acquisita del CAPC sono ascrivibili a diversi meccanismi tra i quali si annoverano l'aumentata espressione della glicoproteina P170 (codificata dal gene *mdr-1*), l'aumentata espressione della proteina MRP, un'alterata espressione delle topoisomerasi I e II, una modificazione dei meccanismi di riduzione intracellulare. Quale sia il meccanismo prevalente in gioco nel carcinoma polmonare non è al momento conosciuto. Allo stato attuale sono in fase di sperimentazione clinica sostanze in grado di revertare la resistenza polifarmacologica mediata dall'espressione della glicoproteina P170.

Da ultimo va ricordata la possibilità della terapia genica che, per quanto affascinante, al momento è da ritenersi futuribile. Benché appaia fattibile la modulazione di un gene eccessivamente espresso o modificato o, in alternativa, la sostituzione di un gene malfunzionante o assente, in considerazione del fatto che la trasformazione neoplastica è la risultante di una serie di modificazioni geniche, con importanza differenziata nelle varie fasi, appare alquanto semplicistico ipotizzare che la sostituzione di due o tre geni possa condurre al controllo della crescita tumorale.

14.6 Radioterapia

La necessità di incrementare il controllo locale della malattia al fine di migliorare la sopravvivenza ha stimolato la ricerca di nuove tecniche di radioterapia tali da consentire la somministrazione di dosi di 80 Gy al volume bersaglio. La tecnica, definita radioterapia conformazionale, comporta la stesura di un piano di cura tridimensionale e una complessa combinazione di fasci opportunamente schermati per limitare l'irradiazione degli organi circostanti e del parenchima polmonare sano.

Un altro accorgimento tecnico adottato per incrementare la dose al volume bersaglio, riducendo nello stesso tempo la dose agli organi a rischio, è quello di frazionare il trattamento in più sedute giornaliere, con dosi per frazione inferiori a quella convenzionale.

Promettente sembra inoltre l'associazione della radioterapia con l'infusione continua di farmaci antitumorali, utilizzati come radiosensibilizzanti o come inibitori della riparazione del danno indotto dalle radiazioni.

Ancora sperimentale è l'erogazione della radioterapia con la concomitante somministrazione di sostanze deputate a migliorare l'ossigenazione del tumore, quali la nicotinamide e una miscela gassosa di O₂ al 95% e di CO₂ al 5% (carbogeno).

Bibliografia di riferimento

Opere di consultazione generale

1. Johnson B.E., Johnson D.H. (Eds)
Lung Cancer
Wiley Liss, 1995
2. Pass H.I., Mitchell J.B., Johnson D.H., Turrisi A.T. (Eds).
Lung Cancer. Principles and practice.
Lippincott-Raven, 1996.

Epidemiologia e fattori di rischio

1. American Cancer Society
Cancer: facts and figures
1993.
2. La Vecchia C., Boyle P., Cislaghi C., et al.
Descriptive epidemiology of cancers of the upper digestive and respiratory tract in Italy
Rev Epidemiol. Santé Publ, 38: 271-273, 1990.
3. La Vecchia C., Boyle P., Franceschi S., Levi F., Maisonneuve P., Negri E., Lucchini F., Smans M.
Smoking and cancer with emphasis on Europe
Eur J Cancer, 27: 94-104, 1991. [PubMed](#)
4. Tweedie R.L., Mengersen K.L.
Lung cancer and passive smoking. Reconciling the biochemical and epidemiological approaches
Br. J Cancer., 66: 700-705, 1992. [PubMed](#)
5. Davila D.G., Williams D.E.
The etiology of lung cancer
Mayo Clin. Proc., 68: 170-182, 1993. [PubMed](#)
6. Fontana R.S., Sanderson D.R., Woolner L.B., Taylor W.F., Miller W.E., Muhm J.R., Bernatz P.E., Payne W.S., Pairolero P.C., Bergstralh E.J.
Screening for lung cancer: a critique of the Mayo lung cancer project
Cancer, 67: 1155-1164, 1991. [PubMed](#)

Diagnosi e stadiazione

1. Patel A.M., Peters S.G.
Clinical manifestations of lung cancer
Mayo Clin. Proc., 68: 273-277, 1993. [PubMed](#)
2. The World Health Organization histological typing of lung tumours
Am. J Clin. Pathol., 77: 127-136, 1992.
3. Mountain C.F.
A new international staging system for lung cancer
Chest, 89: 225s-233s, 1986. [PubMed](#)
4. Armstrong P., Vincent J.M.
Review: Staging nonsmall cell lung cancer
Clin. Radiol., 48: 1-10, 1993. [PubMed](#)
5. Epstein D.M.
The role of radiologic screening in lung cancer
Radiol. Clin. North Am., 28: 489-495, 1990. [PubMed](#)
6. Woodring J.K.
Pitfalls in the radiologic diagnosis of lung cancer
AJR Am. J. Roentgenol., 154: 1165-1175, 1990. [PubMed](#)
7. Webb W.R.
Lung cancer staging: the role of imaging
In: Johnson B.E., Johnson D.H. (Eds). Lung Cancer, pp. 97-121. Wiley Liss Inc., 1995.
8. Herman S.J., Winton T.L., Weisbrod G.L., Towers M.J., Mentzer S.J.
Mediastinal invasion by bronchogenic carcinoma: CT signs
Radiology, 190: 841-846, 1994. [PubMed](#)
9. Dragani M., Ciccotosto C., Storto M.L., Mascitelli E., Santarelli G., Bonomo L.
Bronchogenic carcinoma staging: a comparison between magnetic resonance imaging and computed tomography
Radiol. Med. (Torino), 84: 372-378, 1992. [PubMed](#)
10. Templeton P.A., Caskey C.L., Zerhouni E.A.
Current use of CT and MR imaging in the staging of lung cancer
Radiol. Clin. North Am., 28: 631-646, 1990. [PubMed](#)
11. Stahel R.A., Ginsberg R., Havemann K. et al.
Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report
Lung Cancer. 5: 119-126, 1989.

Terapia chirurgica

1. Flehinger B.J., Melamed M.R.
Current status of screening for lung cancer
Chest Surg. Clin. N. Am., 4: 1-15, 1994. [PubMed](#)
2. Delarue N.C., Eschapasse H. (Eds)
International trends in general thoracic surgery. Vol. 1: Lung Cancer
Philadelphia: WB. Saunders, 1985.
3. Martini N.
Surgical treatment of non-small cell lung cancer by stage
Semin. Surg. Oncol., 6: 248-255, 1990. [PubMed](#)
4. American Joint Committee on Cancer Manual for staging of cancer
In: Beahrs O.H., Henson D.E., Hutter R.V.P., Myers M.H. (Eds). Manual for Staging of Cancer
4th Ed. pp. 115-121. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1992.
5. Rusch V.W., Albain K.S., Crowley J.J., Rice T.W., Lonchyna V., McKenna R. Jr., Livingston R.B., Griffin B.R., Benfield J.R.
Surgical resection of stage IIIA and IIIB non small cell lung cancer after concurrent induction chemotherapy: a Southwest Oncology Group trial
J Thorac. Cardiovasc. Surg., 105: 97-106, 1993. [PubMed](#)
6. Rosell R., Gomez-Codina J., Camps C., Maestre J., Padille J., Canto A., Mate J.L., Li S., Roig J., Olazabal A., et al.
A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with nonsmall cell lung cancer
N. Engl. J Med., 330: 153-158, 1994. [PubMed](#)
7. Roth J.A., Fossella F., Komaki R., Ryan M.B., Putnam J.B. Jr., Lee J.S., Dhingra H., De Caro L., Chasen M., McGavran M., et al.
A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage III nonsmall cell lung cancer
J. Natl. Cancer Inst., 86: 673-680, 1994. [PubMed](#)

Terapie non chirurgiche

1. Ihde D.C.
Chemotherapy of lung cancer
N. Engl. J Med., 327: 1434-1441, 1992. [PubMed](#)
2. Morrison V.A., Luikart S.D.

Chemotherapy of Lung Cancer. In: Perry M.C. (Ed.)

The Chemotherapy Source Book. pp. 932-947. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992.

3. Paul D.M., Johnson D.H.

Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. In.: Johnson B.E. & Johnson D.H. (Eds.).

Lung Cancer. Current Clinical Oncology, pp. 209-229. Wiley-Liss Inc., 1995.

4. Pignon J.P., Arriagada R., Ihde D.C., Johnson D.H., Perry M.C., Souhami R.L., Brodin O., Joss R.A., Kies M.S., Lebeau B., et al.

A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer

N. Eng. J. Med., 327: 1618-1624, 1992. [PubMed](#)

5. Warde P., Payne D.

Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited stage small cell carcinoma of the lung? A meta-analysis

J. Clin. Oncol., 10: 890-895, 1992. [PubMed](#)

6. Turrisi A.T.

Current radiotherapy perspectives for the treatment of limited small cell lung cancer

Lung Cancer, 11 (Suppl. 2): 171-172, 1994.

7. Arriagada R., Le Chevalier T., Borie F., Riviere A., Chomy P., Monnet I., Tardivon A., Viader F., Tarayre M.,

Benhamou S.

Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission

J. Natl. Cancer Inst., 87: 183-90, 1995. [PubMed](#)

8. Gregor A., Cull A., Stephens R.J., Macbeth F.R., Thatcher N.

Effects of prophylactic cranial irradiation (PCI) in small cell lung cancer (SCLC); results of UKCCCR / EORTC randomized trial

Eur. J. Cancer, 31 (Suppl. 5): 20A, 1995.

9. Perez C.A., Stanley K., Grundy G., Hanson W., Rubin P., Kramer S., Brady L.W., Marks J.E., Perez-Tamayo R., Brown G.S., Concannon J.P., Rotman M.

Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non oat cell carcinoma of the lung: report by the Radiation Therapy Oncology Group

Cancer, 50: 1091-1099, 1982. [PubMed](#)

10. Kubota K., Kiyoyuki F., Kawahara M. et al.

Role of radiotherapy in combined modality treatment of locally advanced non-small cell lung cancer

J Clin. Oncol., 12: 1547-1552, 1994.

11. Dillman R.O., Seagren S.L., Propert K.J., Guerra J., Eaton W.L., Perry M.C., Carey R.W., Frei E.F. 3d, Green M.R.

A randomized trial of induction chemotherapy plus high dose radiation versus radiation alone in stage III NSCLC

N. Engl. J. Med., 323: 940-945, 1990. [PubMed](#)

12. Schaake-Koning C., van den Bogaert W., Dalesio O., Festen J., Hoogenhout J., van Houtte P.,

Kirkpatrick A., Koolen

M., Maat B., Nijs A., et al.

Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer

N. Engl. J. Med., 326: 524-530, 1992. [PubMed](#)

13. Gregor A., Postmus P., Burghouts J. et al.

Combined modality treatment of small cell carcinoma of the bronchus (SCLC) the EORTC experience

Lung Cancer 11 (Suppl. 2): 175-176, 1994.

14. Suit H.D.

Local control and patient survival

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 23: 653-660, 1992. [PubMed](#)

15. Leibel S.A., Ling C.C., Kutcher G.J., Mohan R., Cordon-Cordo C., Fuks Z.

The biological basis for conformal three-dimensional radiation therapy

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 21: 805-811, 1991. [PubMed](#)

16. Graham M.V., Matthews J.W., Harms W.B., Emami B., Glazer H.S., Purdy J.A.

Three-dimensional radiation treatment planning study for patients with carcinoma of the lung

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 29: 1105-1117, 1994. [PubMed](#)

17. Graharn M.V.

Three dimensional conformal radiotherapy for lung cancer (The Washington University Experience). In: J. Meyer (Ed.)

Frontiers of Radiation Therapy. Basel: S. Karger, 1994.

18. Donnadieu N., Paesmans M., Sculier J.P.

Chemotherapy of non-small cell lung cancer according to disease extent: a meta-analysis of the literature

Lung Cancer 7: 243-252, 1991.

19. Souquet P.J., Chauvin F., Boissel J.P., Cellerino R., Cormier Y., Ganz P.A., Kaasa S., Pater J.L., Quoix E., Rapp E., et al.

Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis

Lancet, 342: 19-21, 1993. [PubMed](#)

20. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group

Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials

Br. Med. J., 311: 899-909, 1995.

Stima della funzione polmonare residua e medicina nucleare

1. Ali M.K., Mountain C.F., Ewer M.S., Johnston D., Haynie T.P.

Predicting loss of pulmonary function after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma

Chest, 77: 337-342, 1980. [PubMed](#)

2. Dunn W.F., Scanlon P.D.

Preoperative pulmonary function testing for patients with lung cancer

Mayo Clin. Proc., 68: 371-377, 1993. [PubMed](#)

3. Bandt J., Verzijbergen J.F., Durkens V.A.M. et al.

TI201 mediastinal SPECT is able to accurately select patients who need mediastinoscopy in the staging of bronchial carcinoma

Eur. J. Nucl. Med., 21: 799-805, 1993.

4. Vansant J.P., Johnson D.H., O'Donnell D.M., Stewart J.R., Sonin A.H., McCook B.M., Powers T.A., Salk D.J., Frist W.H., Sandler M.P.

Staging lung carcinoma with Tc-99 labeled monoclonal antibody

Clin Nucl. Med., 17: 431-438, 1992. [PubMed](#)

5. Buccheri G., Biggi A., Ferrigno D., Leone A., Taviani M., Quaranta M.

Anti-CEA immunoscintigraphy might be more useful than computed tomography in the preoperative thoracic evaluation of lung cancer. A comparison between planar immunoscintigraphy, single photon emission computed tomography (SPECT), and computed tomography.

Chest, 104: 734-742, 1993. [PubMed](#)

6. Gupta N.C., Frank A.R., Dewan N.A., Redepenning L.S., Rothberg M.L., Mailliard J.A., Phalen J.J., Sunderland J.J., Frick M.P.

Solitary pulmonary nodules: detection of malignancy with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose.

Radiology, 184: 441-444, 1992. [PubMed](#)

7. Balaban E.P., Walker B.S., Cox J.V., Bordlee R.P., Salk D., Abrams P.G., Sheehan R.G., Frenkel E.P.
Detection and staging of small cell lung carcinoma with technetium-labelled monoclonal antibody. A comparison with standard staging method

Clin. Nucl. Med., 17: 439-445, 1992. [PubMed](#)

Biologia molecolare

1. Slebos R.J., Rodenhuis S.

The ras gene family in human non-small cell lung cancer

J. Natl. Cancer Inst. Monogr., 13: 23-29, 1992. [PubMed](#)

2. Minna J.D.

The molecular biology of lung cancer pathogenesis

Chest, 103 (4 Suppl.): 449s-456s, 1993. [PubMed](#)



Consiglio Nazionale delle Ricerche

**BASI SCIENTIFICHE
PER LA DEFINIZIONE DI LINEE GUIDA
IN AMBITO CLINICO PER I TUMORI**

I tumori della prostata

Coordinatore:

F. Boccardo, Genova

Gruppo di lavoro:

C. Bartolozzi, Pisa

E. Cortesi, Roma

M. Gion, Venezia

S. Lastoria, Napoli

R. Orecchia, Milano

E. Pagano, Padova

G. Viale, Milano

Medico di famiglia:

A. Lupo, Torino

Gruppo di consenso:

A. Bono, Varese

R. Lencioni, Pisa

T. Lotti, Napoli

M. Pavone Macaluso, Palermo

D. Prezioso, Napoli

S. Rocca Rossetti, Torino

EP. Selvaggi, Bari

C. Terrone, Torino

E Zattoni, Padova

1.0 Epidemiologia

La maggior parte dei Registri Tumori fa rilevare un aumentata incidenza del carcinoma prostatico, che attualmente rappresenta il secondo tumore più frequente nel sesso maschile in molti Paesi occidentali. In alcuni Paesi, come gli Stati Uniti e i Paesi Scandinavi, il carcinoma della prostata rappresenta il tumore più frequente fra i maschi. La mortalità non è aumentata in ugual misura, anche se il carcinoma prostatico rimane pur sempre la seconda causa di morte per malattia neoplastica fra i maschi negli Stati Uniti. Nei paesi della Comunità Europea il tasso d incidenza del carcinoma prostatico è di 55 casi per 100.000 e quello di mortalità di 22,6 decessi per 100.000 individui. Il rischio cumulativo di ammalarsi di carcinoma prostatico, considerato fino all età massima di 74 anni, è del 3,9%, e quello di morire per questa malattia è dell 1,2%. La tendenza al costante incremento nell incidenza del carcinoma prostatico è correlabile a diversi fattori, tra cui l aumento dell età media della popolazione maschile ed il miglioramento delle tecniche diagnostiche.

L età avanzata e la presenza di androgeni biologicamente attivi nel sangue circolante e nel tessuto prostatico rappresentano ancora oggi i fattori causali più significativi.

Non vi è dubbio tuttavia che, come per la maggior parte dei tumori solidi, l eziologia del carcinoma prostatico sia multifattoriale, e sia il risultato di una complessa interazione di fattori genetici e ambientali con l età e lo stato ormonale dei soggetti a rischio.

I fattori genetici sono responsabili della familiarità con una diversa incidenza della malattia nelle diverse razze umane. Per esempio l incidenza è alta nella popolazione di colore negli Stati Uniti; per contro, in alcuni Paesi del Sud-Est asiatico si riscontrano tassi d incidenza molto bassi, inferiori di dieci volte al tasso d incidenza nell America del Nord e in molti Paesi dell Europa.

I fattori ambientali, che sono molto più difficili da identificare, spiegano tuttavia la maggiore incidenza di tumore negli emigranti, per esempio il significativo aumento dell incidenza che si riscontra negli individui

asiatici dopo che sono immigrati negli Stati Uniti o in Europa, soprattutto a partire dalla seconda generazione. I fattori ambientali comprendono i fattori dietetici e forse anche alcuni cancerogeni presenti nell'ambiente, soprattutto in quello di lavoro.

Mentre non è possibile pensare di interferire con i fattori genetici, esiste la possibilità, almeno teorica, di ridurre l'esposizione ai fattori ambientali che si ritiene possano intervenire nella promozione del carcinoma prostatico, riducendo così l'incidenza di questa malattia. Ciò è suggerito dal fatto che la prevalenza autoptica del carcinoma latente nelle popolazioni che fanno registrare una bassa incidenza di forme clinicamente manifeste è del tutto analoga a quella riscontrabile nelle popolazioni ad alta incidenza. D'altra parte, osservazioni recenti suggeriscono che la dieta, e in particolare un eccessivo apporto calorico e di grassi, possa avere un ruolo causale, mentre l'esposizione alla luce solare sembra avere un ruolo protettivo. La bassa incidenza di carcinoma prostatico nelle popolazioni asiatiche potrebbe pertanto essere messa in relazione con una dieta a basso contenuto lipidico e ad alto contenuto in fibre e in fitoestrogeni, che a loro volta potrebbero svolgere un ruolo protettivo. Gli isoflavonoidi (diazemio ed equalo), gli isoflavoni (genisteina) ed i lignani (enterolattone ed enterodiolo) posseggono tutti una debole attività estrogenica e sono presenti nei semi di soia, nel granoturco, in alcuni frutti e nelle verdure. Questi composti possiedono ulteriori attività biologiche che alla lunga possono alterare significativamente il metabolismo e la biodisponibilità degli ormoni steroidei. La concentrazione di queste sostanze è stata misurata nella saliva, nel sangue e nel liquido prostatico di varie popolazioni in Europa ed in Asia, facendo riscontrare differenze significative che sembrerebbero avvalorare ulteriormente il ruolo della dieta come possibile fattore causale del carcinoma prostatico.

2.0 Diagnosi precoce e screening

Poiché si attende un ulteriore aumento dell'incidenza del carcinoma prostatico nei prossimi anni, e poiché non è prevedibile una riduzione di questa tendenza attraverso una prevenzione primaria efficace, non vi è dubbio che la prevenzione secondaria rimanga l'unico mezzo teoricamente disponibile per influire sulla storia naturale della malattia, riducendo la mortalità. Per questo motivo, alcune autorevoli associazioni come l'Associazione Americana di Urologia (AUA) e l'Associazione Americana per il Cancro (ACS) consigliano che tutti gli individui di sesso maschile al di sopra dei 50 anni di età vengano sottoposti almeno una volta all'anno al dosaggio dei livelli ematici dell'antigene prostatico specifico (PSA). Tuttavia, questo approccio è stato criticato da molte altre organizzazioni nel mondo, e in particolare in Europa. Esistono infatti fondate obiezioni contro lo screening indiscriminato della popolazione maschile, legate ai costi, probabilmente insostenibili per qualunque comunità (è stato calcolato che negli Stati Uniti lo screening di tutta la popolazione maschile al di sopra dei 50 anni implicherebbe una spesa annua compresa fra 10 e 25 miliardi di dollari), alla mancata dimostrazione di efficacia (influenza dubbia sulla mortalità), all'elevato rischio di sopradiagnosi e di supertrattamento e ai possibili effetti negativi sul piano psicologico. I sostenitori dello screening di massa si basano sul fatto che test come il PSA, da solo o in associazione con l'esplorazione rettale, assicurano un'accuratezza diagnostica (valore predittivo negativo) sufficientemente elevata senza comportare costi eccessivi e manovre troppo invasive. Le neoplasie che sono diagnosticabili con questi test (T1c) hanno un'elevata probabilità di essere intracapsulari, e pertanto potenzialmente guaribili. In ultima istanza, l'utilità dello screening si basa sul fatto che la prostatectomia radicale (o la radioterapia esterna) siano in grado di guarire questi pazienti che altrimenti sarebbero esposti ad un inevitabile progressione della malattia. Tuttavia, non esiste ancora nessuna dimostrazione convincente che il trattamento precoce di queste neoplasie possa comportare un aumento dell'aspettativa di vita. Inoltre, a parte le considerazioni relative ai costi, ci sono numerose riserve di tipo clinico e metodologico sulla reale utilità dello screening. Non vi è dubbio infatti che lo screening finisca per comportare inevitabilmente un certo grado di sopradiagnosi e di

supertrattamento. Di conseguenza un numero non trascurabile di individui sani potrebbe essere sottoposto inutilmente a biopsie prostatiche non necessarie, a causa della bassa specificità dei test diagnostici attualmente disponibili. Senza contare la morbilità di trattamenti molto invasivi, come la prostatectomia radicale, che non è esente da complicazioni, come l'impotenza sessuale o l'incontinenza, che possono avere un effetto drammatico sulla qualità della vita. Bisogna inoltre considerare la difficoltà di distinguere, soprattutto nel contesto di semplici campioni biotici, lesioni di significato preneoplastico, come la cosiddetta "neoplasia prostatica intraepiteliale" (PIN), da lesioni francamente neoplastiche (microinvasive) di tipo focale, che comunque potrebbero rimanere clinicamente silenti per anni o persino decenni, e che pertanto potrebbero non giustificare un trattamento invasivo come la prostatectomia radicale.

Non si può infine trascurare il fatto che la gran parte dei programmi di screening, i cui risultati sono già noti, presta il fianco a critiche di tipo metodologico. I risultati di questi studi (spesso costituiti da progetti dimostrativi) possono essere falsati da errori di selezione degli individui sottoposti a screening e da errori legati all'anticipo diagnostico (cosiddetto *lead-time bias*) ed al fatto che la ripetizione programmata di test diagnostici nel tempo è in grado di rilevare solo le neoplasie ad accrescimento relativamente lento che sono anche quelle potenzialmente meno pericolose (cosiddetto *length-time sampling bias*).

È chiaro pertanto che il reale valore dello screening potrà emergere solo dai risultati di studi randomizzati in grado di confrontare opportunamente la mortalità nel gruppo dei soggetti sottoposti a screening con quella di un gruppo di controllo. Studi di questo genere sono attualmente in corso in Europa (Anversa, Rotterdam, Padova) e negli USA, e potranno verosimilmente fornire informazioni utili non prima di un decennio.

Allo stato attuale delle conoscenze non è pertanto lecito sottoporre indiscriminatamente la popolazione maschile a test diagnostici in assenza di sintomi, basandosi unicamente sul maggiore rischio legato all'età, con eccezione forse degli individui di oltre 40 anni che presentino una familiarità per questa neoplasia. Allo stesso modo può essere accettabile la prassi da parte dello specialista urologo di sottoporre al dosaggio del PSA, ed eventualmente ad altre manovre diagnostiche come l'ecografia transrettale, pazienti affetti da una sintomatologia riferibile alle basse vie urinarie (il cosiddetto *prostatismo*) nei quali è in effetti possibile il riscontro di un'elevata incidenza (circa il 15%) di neoplasie prostatiche con l'impiego simultaneo del PSA, dell'esplorazione rettale e dell'ecografia.

3.0 Sintomatologia, diagnosi e stadiazione

3.1 Sintomatologia

Una delle prime conseguenze della crescita tumorale nella ghiandola prostatica è l'ostruzione cervicouretrale. Disuria e pollachiuria, per lo più rapidamente ingravescenti, sono in questo caso le prime manifestazioni della malattia. Talora la vera responsabile di tali disturbi è una concomitante ipertrofia prostatica; in ogni caso, in occasione della visita, l'urologo potrà apprezzare all'esplorazione rettale un aumento più o meno esteso della consistenza della prostata. Molto spesso il tumore prostatico non determina alcuna sintomatologia, e può essere sospettato a un'esplorazione rettale o in base al dosaggio del PSA eseguiti nel corso di un controllo clinico. Altre volte la diagnosi di neoplasia prostatica emerge dall'esame istologico dei frammenti di resezione endoscopica di un'ipertrofia prostatica (carcinoma incidentale).

Il tumore prostatico può esordire anche in una fase più avanzata di malattia. Un dolore di origine ossea può essere espressione di metastatizzazione, mentre l'estensione locale può manifestarsi con un dolore sordo in

sede perineale. Un infiltrazione precoce dell'uretere determina idroureteronefrosi, con rapida evoluzione verso l'insufficienza renale se sono coinvolte entrambe le vie escrettrici. Raramente la malattia si manifesta inizialmente con segni di estensione linfonodale, quali linfedema o masse addominopelviche palpabili.

3.2 Diagnosi

La diagnosi di carcinoma prostatico si basa essenzialmente sulle seguenti indagini:

- esplorazione rettale;
- ecografia transrettale;
- dosaggio del PSA (vedi oltre);
- prelievo bioptico.

L'esplorazione rettale deve costituire il primo approccio diagnostico al paziente che presenti sintomatologia riferibile a una patologia prostatica. Dato che il carcinoma prostatico insorge in oltre il 70% dei casi a livello della porzione periferica posterolaterale della ghiandola, il nodulo neoplastico può essere spesso rilevato già con la semplice palpazione. Quando indicata, l'ecografia transrettale, condotta con apparecchiature di ultima generazione e da mani esperte, consente una più completa esplorazione della prostata, estesa alle porzioni anteriore e centrale, e permette di definire dimensioni ed estensione dell'eventuale lesione tumorale.

La certezza diagnostica di neoplasia prostatica viene raggiunta solo con la biopsia. L'indicazione all'esecuzione di una biopsia prostatica può derivare dal riscontro di una consistenza anomala della ghiandola all'esplorazione rettale, dal rilievo di aree sospette (per lo più sotto forma di nodulo o di placca ipoecogena all'ecografia transrettale) o da un'elevazione dei valori plasmatici del PSA. Tali evenienze possono essere anche contemporanee. Ciò aumenta la probabilità di riscontrare una neoplasia. La biopsia può essere eseguita per via transrettale, sulla guida del dito esploratore, quando sia presente un'ovvia alterazione palpabile. In caso di reperto sospetto o dubbio, è preferibile la biopsia eco-guidata, la cui via d'accesso potrà essere transrettale o perineale. L'ecografia è inoltre utile per eseguire biopsie multiple, che rappresentano l'unico metodo per diagnosticare quelle neoplasie il cui unico indizio sia l'incremento dei valori del PSA. Il valore del PSA sopra il quale debba essere eseguita la biopsia prostatica è in discussione. In linea di massima, concentrazioni plasmatiche del PSA superiori a 10 ng/ml richiedono l'accertamento bioptico. Per valori compresi tra i 4 e i 10 ng/ml potranno essere presi in considerazione anche altri parametri, quali l'età del paziente, la PSA Density (rapporto fra livelli di PSA e volume della ghiandola prostatica), la frazione di PSA libero in rapporto al PSA totale e, nell'eventuale disponibilità di prelievi seriati, la velocità d'incremento del PSA.

L'algoritmo diagnostico per il carcinoma prostatico è riportato nella figura. È opportuno sottolineare, tuttavia, che l'approccio diagnostico alla neoplasia può essere assai variabile in funzione dell'età del paziente, delle condizioni cliniche generali e delle possibili implicazioni terapeutiche della diagnosi.

3.3 Stadiazione

La scelta della terapia più idonea per la cura del carcinoma della prostata dipende dalla definizione corretta dell'estensione della malattia. Di solito si ritiene infatti che la miglior indicazione all'impiego della prostatectomia sia rappresentata da un tumore perfettamente localizzato nel contesto della ghiandola prostatica (neoplasia intracapsulare), riservando radio e ormonoterapia ai pazienti con malattia più avanzata. Il mezzo di stadiazione ideale dovrebbe possedere un'elevato grado di accuratezza sia per la valutazione dell'estensione locale sia per la valutazione dell'estensione linfonodale e metastatica della neoplasia. Va comunque sottolineato come, a tutt'oggi, la stadiazione clinica risulti poco accurata, con una sottostadiazione,

rispetto alla stadiazione postchirurgica, che va dal 50 al 68% secondo i vari autori. Mentre è ormai ben nota l'inattendibilità dell'esplorazione rettale per la stadiazione, maggiori speranze nel predire la possibile diffusione del carcinoma prostatico erano state inizialmente riposte nei valori preoperatori di PSA. Numerosi studi hanno però dimostrato come non sempre i valori di PSA siano in relazione diretta con lo stadio della malattia.

L'ecografia transrettale risulta utile solo in situazioni localmente estese, mentre tende a sottostimare sconfinamenti extracapsulari di più modesta entità. Inoltre, essa non consente una valutazione affidabile dell'invasione neoplastica delle vescicole seminali, molto importante ai fini terapeutici e prognostici. L'ecografia può consentire tuttavia l'effettuazione di un mappaggio biottico sistematico delle diverse zone prostatiche, rendendo possibile una valutazione più accurata dell'estensione del tumore. La tomografia computerizzata (TC), per quanto di largo impiego soprattutto per la valutazione di localizzazioni metastatiche linfonodali, possiede anch'essa una limitata accuratezza nella stadiazione. Non c'è infatti una relazione costante tra l'aumento di dimensioni del linfonodo e la probabilità di una sua invasione metastatica. Inoltre, la TC non è in grado di definire il coinvolgimento della capsula prostatica e delle vescicole seminali se non nel caso di voluminose neoformazioni.

La valutazione delle metastasi a distanza prevede l'effettuazione di un esame radiologico del torace e di una scintigrafia ossea. Per altro, i dati finora disponibili indicano una probabilità molto ridotta di rilevare metastasi ossee in pazienti senza sintomi scheletrici e con PSA basso. Si può pertanto considerare giustificato il seguente comportamento:

- nei pazienti che, per diverse ragioni, non sono candidati all'intervento chirurgico di prostatectomia radicale o alla radioterapia definitiva, la scintigrafia può essere omessa se non vi sono sintomi scheletrici ed il PSA è < 10 ng/ml;
- nei casi indirizzati alla chirurgia o alla radioterapia definitiva può essere comunque opportuno lo studio scintigrafico, considerato il rischio, seppure basso, di eseguire procedure impegnative e potenzialmente gravate da effetti collaterali in pazienti con metastasi ossee asintomatiche.

3.4 Classificazione TNM del carcinoma prostatico (UICC, 1992)

La stadiazione del carcinoma prostatico, secondo il sistema TNM, è un mezzo universalmente accettato per stimare la prognosi, definire la terapia più adatta e per valutare i risultati. Consente una descrizione dell'estensione della malattia neoplastica in un dato momento, ricorrendo a tre parametri:

- l'estensione del tumore primario (fattore T);
- il coinvolgimento linfonodale (fattore N);
- le metastasi a distanza (fattore M).

La combinazione dei tre elementi permette di assegnare il singolo tumore a uno stadio, che ha una prognosi e una terapia proprie.

La stadiazione clinica (cTNM) è impiegata per valutare l'estensione della malattia prima di intraprendere qualsiasi terapia. La stadiazione chirurgica (sTNM) consente l'acquisizione di elementi aggiuntivi sull'estensione del processo neoplastico nei pazienti sottoposti a prostatectomia. La stadiazione patologica (pTNM) consente precisazioni sul materiale patologico asportato nel corso dell'exeresi chirurgica mentre la stadiazione autoptica (aTNM) fornisce informazioni post mortem.

Negli USA è seguita una diversa classificazione che, rispetto al TNM, è meno analitica ma consente di raggruppare meglio le categorie in stadi, e che trova un certo consenso nel nostro Paese: Si tratta della classificazione AUS modificata da Whitmore.

Classificazione TNM del carcinoma prostatico

T Tumore primitivo

TX Il tumore primitivo non può essere valutato

T0 Nessuna evidenza di tumore primitivo

T1 Tumore clinicamente non rilevabile, non palpabile o visibile, mediante ecografia o TC

T1a Tumore di riscontro incidentale nel 5% o meno dei tessuto resecato o asportato

T1b Tumore di riscontro incidentale in più dei 5% dei tessuto resecato o asportato

T1c Tumore identificato con una biopsia (eseguita per un valore elevato di PSA)

T2 Tumore confinato alla prostata

T2a Tumore che coinvolge mezzo lobo o meno

T2b Tumore che coinvolge più di mezzo lobo, ma non entrambi i lobi

T2c Tumore che coinvolge entrambi i lobi

T3 Tumore che si estende al di fuori della capsula prostatica ⁽¹⁾

T3a Estensione extracapsulare unilaterale

T3b Estensione, extracapsulare bilaterale

T3c Tumore che coinvolge le vescicole seminali

T4 Tumore fisso o che invade le strutture adiacenti oltre alle vescicole seminali

T4a Tumore che coinvolge uno dei seguenti: collo vescicale, sfintere esterno, retto

T4b Tumore che coinvolge i muscoli elevatori o che è fisso alla parete pelvica

N Linfonodi regionali

NX I linfonodi regionali non possono essere valutati

N0 Assenza di metastasi ai linfonodi regionali

N1 La metastasi coinvolge un singolo linfonodo, non superiore a 2 cm diametro

- N2** La metastasi coinvolge un singolo linfonodo, superiore a 2 cm ma inferiore a 5 cm di diametro, o multipli linfonodi di cui nessuno superiore a 5 cm di diametro
- N3** La metastasi coinvolge un linfonodo, superiore a 5 cm di diametro
- M0** Assenza di metastasi a distanza
- M1** Presenza di metastasi a distanza

(1) L'interessamento dell'apice prostatico o della capsula prostatica (ma senza il suo superamento) va classificato come T2 e non come T3

N.B. il suffisso pT indica la stadiazione patologica.

4.0 Anatomia patologica

4.1 Diagnosi istopatologica

Nel caso di lesioni identificate palpatariamente o mediante ecografia prostatica, la diagnosi di carcinoma della prostata viene più spesso posta su preparati citologici (agoaspirati mediante ago sottile) o biotici (agobiopsie transrettali o transperineali). Anche se l'esame citologico mediante agoaspirato ha una buona accuratezza diagnostica, si preferisce generalmente effettuare un'agobiopsia mirata della lesione sospetta, utilizzando aghi poco traumatici. Il frustolo biotico così ottenuto comprende sia la componente epiteliale sia quella stromale della ghiandola prostatica: ciò consente al patologo di valutare non solo le possibili alterazioni citologiche, ma anche le caratteristiche architetturali della lesione, e di raccogliere una serie maggiore di informazioni utili alla diagnosi differenziale. Sul preparato istologico è possibile definire con accuratezza il grado di differenziazione della neoplasia e, qualora nel prelievo biotico siano compresi anche tessuti extracapsulari o le vescicole seminali, valutare la possibile estensione extraprostatica del tumore.

Un'altra circostanza comune che porta alla diagnosi di un carcinoma della prostata è l'esame istologico dei frammenti di tessuto ottenuti mediante resezione transuretrale (TUR) dell'iperplasia prostatica, o dell'adenoma prostatico: un carcinoma prostatico clinicamente inatteso è diagnosticabile in questo modo nel 20% dei casi.

A seguito dell'introduzione dei test sierologici per il carcinoma prostatico, si fa sempre più frequente la necessità di sottoporre ad accertamenti diagnostici pazienti che non hanno lesioni clinicamente apprezzabili della prostata. In questi casi, si effettuano agobiopsie non mirate della prostata, per ottenere più campioni di tessuto dalle regioni periferiche della ghiandola (la sede d'insorgenza più comune del cancro della prostata).

Il tipo istologico di gran lunga più frequente di cancro della prostata è l'adenocarcinoma. Istotipi rari sono il carcinoma anaplastico a piccole cellule (costituito da cellule neoplastiche con differenziazione neuroendocrina, molto simili al microcitoma polmonare), il carcinoma a cellule transizionali (nella massima parte dei casi originato dai dotti delle ghiandole periuretrali), il carcinoma spinocellulare ed il carcinosarcoma.

La diagnosi differenziale del carcinoma prostatico può essere particolarmente difficile, soprattutto quando si esaminano campioni ridotti di tessuto, quali quelli da agobiopsia prostatica. Le difficoltà principali per una

diagnosi differenziale riguardano la distinzione dell adenocarcinoma ben differenziato dalle iperplasie adenomatose atipiche (adenosi) della prostata e da alcuni quadri di atrofia della ghiandola (che simulano un adenocarcinoma infiltrante). Gli adenocarcinomi scarsamente differenziati, con cellule neoplastiche che infiltrano lo stroma senza costituire formazioni ghiandolari evidenti, vanno differenziati dalle prostatiti granulomatose con intensa reazione infiammatoria cronica. In aggiunta ai criteri morfologici tradizionali, la possibilità di identificare specifici marcatori cellulari mediante l uso di tecniche immunocitochimiche è di grande aiuto nella diagnosi differenziale dei casi più difficili. In particolare, un elemento utile per la diagnosi differenziale è il riscontro di cellule basali che sono presenti nelle ghiandole prostatiche benigne e regolarmente assenti in quelle maligne, così come è possibile identificare cellule di carcinoma scarsamente differenziato che infiltrano lo stroma ghiandolare, utilizzando antisieri contro le citocheratine, la fosfatasi acida prostatica (PAP) o il PSA.

Di particolare importanza è il riconoscimento di una lesione peculiare dell epitelio ghiandolare, nota come neoplasia intraepiteliale della prostata (PIN), e graduata in PIN 1-2-3, in funzione della gravità delle alterazioni di tipo displastico che caratterizzano le cellule epiteliali. Alcuni ritengono che, analogamente a quanto si verifica nell epitelio della cervice uterina e di altri organi, queste alterazioni costituiscano una lesione premaligna, e che la PIN3 sia assimilabile al carcinoma in situ. Pur se una tale interpretazione non è ancora stata definitivamente provata, è indubbio che la PIN, soprattutto di alto grado, sia associata in modo statisticamente significativo alla contemporanea presenza di un carcinoma della prostata. Per questa ragione, quando viene diagnosticata una PIN di alto grado in una biopsia prostatica, è probabile che sia presente un carcinoma in un area prossima a quella biopsiata, ed è pertanto necessario procedere ad altre biopsie della ghiandola.

4.2 La valutazione del grado e dello stadio della neoplasia

Grado e stadio della neoplasia rappresentano fattori di primaria importanza nell impostazione del programma terapeutico. Il grado istologico dell adenocarcinoma della prostata viene definito utilizzando il sistema di Gleason, che si basa principalmente sull architettura della neoplasia, e in particolare sulla sua capacità di formare ghiandole e sulla sua maggiore o minore propensione a infiltrare il parenchima circostante. Questo sistema di gradazione è un poco più complesso di quelli normalmente utilizzati per le neoplasie di altri organi, perché tiene in conto l eterogeneità di differenziazione che caratterizza diverse aree dello stesso carcinoma della prostata. Viene dapprima assegnato un punteggio (*primary pattem*) da 1 (per le aree meglio differenziate) a 5 (per le aree meno differenziate) alle diverse aree della neoplasia in esame, e in un secondo tempo si sommano i punteggi delle due aree più estese nel campione in esame. Si ottiene così il punteggio (*score* o *sum*) finale, che può andare da un minimo di 2 ad un massimo di 10. Tumori con punteggi finali da 2 a 4 sono considerati ben differenziati, da 5 a 7 mediamente differenziati e da 8 a 10 scarsamente differenziati.

Un sistema di grading alternativo ma meno spesso utilizzato per le neoplasie prostatiche è quello proposto da Mostofi, che prevede una loro suddivisione in tre gradi in relazione all entità dell anaplasia nucleare.

Per quanto riguarda lo stadio della neoplasia, viene comunemente adottato nei Paesi europei il sistema TNM. Nella valutazione dell estensione del tumore primitivo, è di particolare importanza definire il volume della neoplasia e la sua estensione o meno oltre la capsula prostatica, e la possibile infiltrazione delle vescicole seminali e dei tessuti periprostatici. Inoltre, è molto importante verificare se la neoplasia raggiunga o meno i margini chirurgici della prostatectomia.

4.3 Caratterizzazione biologica

Da una più precisa caratterizzazione biologica della neoplasia prostatica ci si attende di poter ottenere informazioni clinicamente utili, relative alla valutazione del comportamento biologico atteso, e quindi alla sua possibile progressione ed evoluzione clinica. Finora, le uniche indicazioni in tal senso sono offerte dalla valutazione del volume della neoplasia, del suo grado di differenziazione e del suo stadio. Studi recenti stanno vagliando la possibilità di identificare indicatori biologici più precisi di progressione della malattia, che possano essere considerati come utili parametri prognostici. Tra questi vanno citati:

- l'assetto recettoriale per gli ormoni androgeni;
- l'iperespressione dell'oncogene *bcl-2* (che consente di predire una refrattarietà della neoplasia alla terapia antiandrogenica);
- l'anomala espressione del gene oncosoppressore p53 (che in taluni studi si è dimostrata un fattore prognostico sfavorevole sia in termini di sopravvivenza globale sia di sopravvivenza libera da malattia);
- la perdita o la ridotta espressione di caderina E;
- la differenziazione neuroendocrina;
- l'entità della neoangiogenesi;
- la frazione di cellule proliferanti;
- la presenza di cellule neoplastiche nel torrente circolatorio, dimostrata mediante l'impiego dell'amplificazione dell'RNA messaggero per il PSA, ed il contenuto di DNA, quale indicatore di prognosi negli stadi precoci e di risposta al trattamento negli stadi avanzati.

5.0 L antigene prostatico specifico

Il PSA può essere considerato l'unico marcatore da utilizzare routinariamente nei pazienti con patologia prostatica. La PAP fornisce infatti informazioni meno accurate del PSA in pressoché tutte le situazioni cliniche, e comunque costituisce un parametro accessorio rispetto al PSA stesso.

Il PSA è una serin-proteasi callicreino-simile prodotta principalmente dal tessuto prostatico. In realtà, recentemente si è dimostrato che il PSA viene prodotto anche da altri distretti corporei nei quali sembra sia soggetto a regolazione ormonale. Tuttavia, solo il PSA prodotto dalla prostata raggiunge livelli ematici quantitativamente significativi e come tali di rilevanza clinica. Quindi, da un punto di vista pratico, il PSA può essere considerato ancora oggi un marcatore specifico per il tessuto prostatico.

Il PSA circola nel sangue sia libero sia legato a inibitori enzimatici quali l'antichimotripsina e l'alfa-2-macroglobulina. I metodi immunometrici comunemente disponibili riconoscono il PSA libero ed il PSA legato all'antichimotripsina, mentre non riescono a misurare il PSA legato all'alfa-2macroglobulina. La percentuale di PSA libero rispetto al PSA totale è maggiore nei pazienti con ipertrofia prostatica che nei pazienti con cancro della prostata.

5.1 Il problema del metodo

È oggi un dato acquisito dai programmi di controllo di qualità nazionali e internazionali che metodi di dosaggio diversi possono fornire risultati diversi di PSA nello stesso campione di sangue. Questo è dovuto a diverse variabili biologiche, fra le quali la principale è la presenza nei campioni ematici di PSA libero e PSA legato all'antichimotripsina. Queste due diverse frazioni vengono infatti entrambe misurate dai metodi immunometrici commercialmente disponibili. Tuttavia l'architettura del singolo metodo, i diversi anticorpi

utilizzati e, soprattutto, le caratteristiche dello standard utilizzato nei diversi dosaggi condizionano la capacità di misurare in modo equimolare il PSA libero ed il PSA legato all'antichimotripsina. Inoltre, mancando a tutt'oggi uno standard internazionale di riferimento, non è possibile normalizzare i risultati ottenuti con metodi diversi. Va in realtà segnalato che è oggi disponibile su richiesta una preparazione di riferimento allestita da un gruppo di ricerca negli Stati Uniti (Stanford), che potrebbe diventare nel prossimo futuro lo standard internazionale primario, e che può essere utilizzato nel caso di studi multicentrici che comportino l'utilizzo di tecniche diverse.

Da un punto di vista pratico, è opportuno attenersi alle seguenti indicazioni:

- nel monitoraggio di un dato paziente è necessario utilizzare lo stesso metodo, possibilmente eseguito sempre dallo stesso laboratorio;
- il laboratorio dovrebbe segnalare quale metodo viene utilizzato;
- il dosaggio del PSA dovrebbe essere eseguito solo da laboratori che partecipino a programmi di controllo di qualità interlaboratorio;
- gli intervalli di riferimento, da utilizzare sia nella pratica quotidiana sia in algoritmi diagnostici, dovrebbero essere verificati in un campione di popolazione della propria area geografica con il metodo che verrà poi utilizzato per l'esecuzione routinaria del PSA. Gli intervalli di riferimento riportati in letteratura, specie quando suddivisi per fasce di età, vanno considerati con una certa cautela e dovrebbero essere sempre intesi come indicazione di massima.

5.2 Cause di valori falsamente positivi di PSA

Il PSA può essere falsamente elevato in presenza di prostatite acuta, di infarto prostatico e di ritenzione urinaria. Per quanto riguarda le metodiche diagnostiche, è certo che la biopsia prostatica può causare incrementi anche rilevanti del PSA. L'effetto dell'esplorazione rettale sembra limitato e comunque ristretto ai casi con valori di PSA medi o elevati (> 10 ng/ml). Pertanto, l'esplorazione rettale non modifica sostanzialmente il significato decisionale del PSA, in quanto i valori dell'antigene variano all'interno di un intervallo in cui vengono comunque suggerite strategie diagnostiche e terapeutiche. In altre parole, un PSA che varia da 12 a 14 o da 20 a 25 ng/ml non modifica le decisioni che verranno prese. Ma è anche vero che, quando si vogliono valutare le variazioni del PSA indotte da un eventuale trattamento, sia nel caso del cancro sia dell'ipertrofia prostatica benigna, è necessario conoscere il valore basale dell'antigene. In questo caso, ogni variazione quantitativa del PSA indotta dall'esplorazione rettale può compromettere una corretta valutazione delle variazioni successive dell'antigene.

Per quanto riguarda altre manovre, l'uso del catetere a dimora può causare un incremento del valore ematico del PSA, mentre l'effetto dell'ecografia transrettale è stato valutato solo aneddoticamente, e non è possibile per ora stabilirne l'esatta influenza sui valori plasmatici dell'antigene. Dal punto di vista operativo, va comunque considerata buona norma eseguire il PSA prima di ogni manovra diagnostica.

Fra le altre cause di variazione dei livelli circolanti di PSA, va riportata anche l'eiaculazione. Anche se i rapporti fra eiaculazione e livelli ematici di PSA sono controversi, esistendo un nesso biologico per una possibile interferenza dell'attività sessuale sui livelli ematici dell'antigene, è consigliabile suggerire ai pazienti di eseguire la determinazione del PSA ad almeno 24 ore di distanza da ogni attività sessuale.

PSA e finasteride: un problema emergente

La finasteride inibisce in modo competitivo la conversione da testosterone a deidrotestosterone agendo sulla 5-alfa-reduttasi. Il farmaco induce una riduzione delle dimensioni della ghiandola prostatica e viene sempre

piú spesso usato nel trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna. La finasteride causa, fra l'altro, quasi un dimezzamento dei livelli di PSA, che raggiunge un livello di plateau fra 3 e 6 mesi dopo l'inizio del trattamento. Questo comportamento è abbastanza costante e si verifica nella maggior parte dei pazienti trattati.

Considerata la prevalenza del cancro prostatico nella popolazione con ipertrofia prostatica benigna, un abbassamento indotto farmacologicamente dei livelli di PSA può compromettere l'utilità diagnostica del marcatore per la neoplasia prostatica. Pertanto, da un punto di vista operativo, si può suggerire la seguente condotta nei pazienti nei quali sia indicato il trattamento con finasteride:

- eseguire un prelievo basale del PSA prima di iniziare il trattamento (per il comportamento da seguire in relazione ai livelli di PSA fare riferimento all'algoritmo diagnostico illustrato nel capitolo 3);
- eseguire un secondo dosaggio di PSA a 6 mesi dall'inizio del trattamento: se il livello di PSA si è ridotto del 50% o più rispetto al valore di partenza, continuare il monitoraggio clinico ed eseguire il dosaggio di PSA ogni 6 mesi; se il valore del PSA non si è ridotto di almeno il 50% rispetto al valore basale, si dovrebbe prendere in considerazione l'ipotesi della concomitante presenza di un carcinoma prostatico iniziale e seguire l'opportuno iter diagnostico; una strategia analoga dovrà essere utilizzata qualora si verificassero incrementi del PSA durante il follow-up di pazienti in trattamento con finasteride.

5.3 Criteri decisionali

Il PSA viene generalmente valutato con riferimento a un valore soglia positivo/negativo calcolato sulla base della distribuzione del marcatore nei soggetti normali. Il valore soglia più utilizzato è 4 ng/ml. Tuttavia, un dilemma diagnostico critico è rappresentato dalla sovrapposizione fra soggetti con cancro confinato all'organo e soggetti con ipertrofia prostatica che presentano spesso valori di PSA fra 4 e 10 ng/ml. Per aumentare l'efficienza diagnostica del marcatore sono state proposte diverse alternative.

PSA density

La PSA density esprime il rapporto fra il PSA e le dimensioni misurate ecograficamente della ghiandola, e si basa sul fatto che la quantità di PSA prodotto per grammo di tessuto è molto maggiore nel cancro che non nell'ipertrofia. La PSA density aumenterebbe in effetti l'accuratezza diagnostica del PSA nei pazienti in cui il valore del marcatore è fra 4 e 10 ng/ml; tuttavia, la sua interpretazione è complicata dalle seguenti variabili:

- il differente rapporto, in soggetti diversi, fra tessuto ghiandolare (che produce PSA) e stroma (che non produce PSA);
- il possibile errore nella determinazione ecografica del volume prostatico;
- il diverso rapporto con l'età fra l'incremento del PSA e l'incremento delle dimensioni della ghiandola.

Dati recenti, che necessitano conferma, suggeriscono che il riferimento del PSA al volume ecografico della sola zona transizionale incrementerebbe ulteriormente l'efficacia di questo approccio.

Intervalli di riferimento aggiustati per età

Il PSA è notoriamente più elevato nei pazienti più anziani. L'incremento di PSA dipende in parte dall'incremento del volume della ghiandola con l'età, in parte da altre variabili, quali l'ischemia o l'infarto prostatico o la presenza di episodi subclinici di prostatite. Quindi, l'incremento del PSA con l'età è maggiore di quanto ci si dovrebbe attendere in relazione all'aumento di volume della ghiandola. L'uso di intervalli di riferimento diversi per pazienti con diverse età ha il vantaggio di rendere il marcatore più sensibile nei pazienti più giovani e più specifico nei soggetti più anziani. Questo criterio è senz'altro promettente e dovrebbe essere verificato su casistiche adeguate. A titolo di esempio, si riporta una tabella che mostra gli

intervalli di riferimento aggiustati per l'età suggeriti da tre diversi studi pubblicati recentemente.

PSA totale - Intervalli di riferimento aggiustati per fascia d'età

<i>Decade</i>	<i>PSA ng/ml (95%ile della decade)</i>		
40-49	2.3		2.5
50-59	3.5	3.5	3.5
60-69	5.0	5.4	4.5
70-79	6.0	6.3	6.5
Casi valutati	1000	728	549

Da questi dati emergono due diverse indicazioni:

- il PSA aumenta significativamente con l'età anche nei soggetti senza patologia;
- gli intervalli di riferimento ottenuti in studi diversi, anche se mostrano uno stesso andamento, non sono sovrapponibili.

Pertanto, dal punto di vista applicativo, è necessario che i centri intenzionati a valutare e ad utilizzare questo criterio calcolino i propri intervalli di riferimento per fasce di età scegliendo accuratamente almeno 50 soggetti normali per ciascuna decade, selezionando i gruppi da 40 a 49, da 50 a 59, da 60 a 69 e da 70 a 79 anni.

Rapporto PSA libero / PSA totale

Come si è detto, il dosaggio del PSA libero rappresenta un nuovo strumento diagnostico per il cancro prostatico. Infatti, il rapporto PSA libero/PSA totale ha una sensibilità diagnostica migliore sia del PSA totale sia del PSA libero, se valutati individualmente. Questo è dovuto al fatto che i pazienti con neoplasia prostatica hanno una quota di PSA libero circolante ridotta rispetto ai pazienti con ipertrofia prostatica benigna. Fatto abbastanza inconsueto nell'ambito dei biomarcatori, il PSA libero è passato molto rapidamente da una fase di ricerca di base all'applicazione clinica, tanto che oggi sono disponibili diversi metodi di dosaggio commerciali. Per altro, l'uso del PSA libero non deve essere indiscriminato e va indirizzato secondo precise indicazioni che si possono oggi riassumere così:

- il PSA libero non va usato da solo, ma va sempre dosato in associazione con il PSA totale ed espresso in rapporto a quest'ultimo, in quanto il dosaggio del PSA libero, valutato singolarmente, ha una sensibilità diagnostica non migliore di quella del PSA totale;
- il rapporto PSA libero/totale va utilizzato solo nei casi di valori di PSA totale compresi fra 4 e 20 ng/ml. Infatti, nei casi con PSA < 4 o > 20 ng/ml il quesito diagnostico è di più facile soluzione, mentre il rapporto PSA libero/totale ha problemi di interpretazione che devono ancora essere valutati e chiariti;
- sia PSA totale sia PSA libero aumentano con l'avanzare degli anni mentre, proprio per tale ragione, il rapporto PSA libero/legato è relativamente indifferente al fattore età. Nei pazienti con PSA totale compreso fra 4 e 20 ng/ml, il valore soglia del rapporto PSA libero/totale varia nelle esperienze finora pubblicate dal 12 al 18% per valori di sensibilità e di specificità diagnostiche intorno all'80%.

PSA velocity

Un altro criterio diagnostico promettente è il tasso d'incremento di PSA nel tempo. Sembra infatti che la variazione quantitativa su base annuale tra prelievi seriati di uno stesso paziente sia più significativa del valore assoluto del PSA nella diagnosi differenziale tra cancro ed ipertrofia. Va tuttavia tenuto presente che questo approccio richiede un buon controllo della variabilità analitica del metodo e probabilmente un'approfondita valutazione delle fluttuazioni intraindividuali del marcatore non legate alla presenza di malattia. La PSA velocity è pertanto un promettente approccio diagnostico, che per altro necessita ancora di un'accurata standardizzazione prima di un possibile impiego routinario.

6.0 Fattori prognostici

A parte lo stadio di malattia, non esistono ancor oggi caratteristiche biologiche e/o anatomiche del tumore o caratteristiche dell'ospite che possono essere indicate con sicurezza come fattori predittivi del decorso della malattia e della risposta ai trattamenti disponibili, in particolare al trattamento ormonale. Alcuni fattori sono risultati predittivi in certi studi ma poco significativi in altri. Ci si limiterà a trattare i fattori che in qualche modo possono considerarsi predittivi sia del tempo alla progressione sia della sopravvivenza, così come è emerso dall'analisi finale di alcuni studi cooperativi riguardanti il carcinoma prostatico, in fase avanzata.

6.1 Fattori desumibili dalle analisi univariate e multivariate

Alcune analisi univariate hanno mostrato che alcuni fattori presentano una significatività statistica elevata, e che pertanto possono essere annoverati tra i fattori predittivi certi. Essi sono (nell'ordine d'importanza così come ricavabile dal livello di significatività):

- categoria T del tumore;
- estensione della malattia;
- numero di aree calde alla scintigrafia ossea;
- performance status;
- score del dolore;
- perdita di peso;
- fosfatasi alcalina;
- emoglobina;
- velocità di sedimentazione;
- livelli di PSA;
- grado di differenziazione;
- gammaGT;
- volume del tumore primario.

La creatininemia e la presenza di edemi neoplastici agli arti inferiori, sintomi d'interessamento neoplastico linfatico o genericamente retroperitoneale e del trigono vescicale, sono risultati ai limiti della significatività.

Alcune considerazioni a parte merita il PSA, i cui livelli basali secondo alcuni sono strettamente correlati con l'intervallo di tempo tra prima osservazione e progressione e con la sopravvivenza. Per altri il marcatore presenta un valore predittivo meno definito. Probabilmente il reale valore predittivo del PSA (come per la

PAP) risiede nella variazione dei livelli plasmatici entro 10 mesi dall'inizio della terapia, piuttosto che nei valori basali assoluti. In questo settore tuttavia, non c'è accordo sui tempi di determinazione che possano essere significativi. Per i pazienti sottoposti a prostatectomia radicale per forme localizzate, spesso si tiene conto delle variazioni di PSA che avvengono entro le 4 od 8 settimane dall'intervento, considerando un fattore prognostico favorevole l'azzeramento del PSA entro tali termini. Per i pazienti con malattia disseminata in trattamento ormonale si sono proposti gli intervalli di 3, 6 e 9 mesi dall'inizio della terapia per le determinazioni del marcatore, considerando un fattore prognostico favorevole la sua riduzione entro il limite di 4 ng/ml (empiricamente scelto come soglia di normalità) oppure, da altri e in caso di valori molto elevati, una riduzione stabile (due determinazioni distanti tra loro almeno 4 settimane) pari all'80% dei valori basali.

Al momento attuale, rare analisi multivariate sono state condotte sui fattori di rischio nel carcinoma prostatico. La consistenza numerica è spesso sufficiente solamente per alcuni fattori, e in particolare per:

- l'emoglobina;
- la fosfatasi alcalina;
- lo score del dolore;
- lo stadio clinico.

I fattori citati risultano tuttavia significativi con il modello di Cox, per cui si è suggerito di basarsi su essi per costruire tentativamente le classi di rischio. È evidente che tali suddivisioni hanno scarse possibilità di applicazione nella pratica clinica, pur rivestendo un indubbio interesse, soprattutto nel caso in cui i pazienti vengano inseriti in studi controllati.

6.2 Altri fattori prognostici

Secondo i dati pubblicati da alcune istituzioni con larga esperienza nel settore del carcinoma prostatico, la determinazione della ploidia nucleare ha un valido valore predittivo. I tumori non diploidi infatti presentano certamente una prognosi peggiore in termini di sopravvivenza e di progressione. La difficoltà di tali determinazioni risiede nel fatto che richiedono tecnologie sofisticate e campioni di tessuto di volume discreto, per cui sono eseguibili solamente sui pezzi operatori e raramente sulle biopsie. Ne consegue che in una larga fascia di pazienti non operabili in maniera radicale non sono possibili determinazioni della ploidia.

Per contro, sui campioni biotici sono possibili altre determinazioni i cui risultati possono avere un valore predittivo. Prima fra tutti lo score di Gleason, il cui significato prognostico appare intuitivo, ma che non è stato esaminato a fondo dal punto di vista statistico, in quanto di norma i casi con score di Gleason basale in cui si abbia un follow-up adeguato sono al momento attuale numericamente insufficienti per un'analisi statistica attendibile. Anche per il Gleason, tra l'altro, sussistono problemi di campionatura. Non raramente infatti, lo score varia se si confrontano i dati delle biopsie con i dati riguardanti i pezzi operatori.

Sulla validità in senso prognostico di altri marcatori istochimici ed immunoistochimici, le osservazioni correlate al follow-up sono ancora troppo poco numerose per poter esprimere giudizi confermati dall'analisi statistica, anche se per alcuni marcatori, quali la p53, vi sono indicazioni sufficienti per un valore predittivo.

La presenza di aree di tipo neuroendocrino sarebbe anch'essa legata ad una prognosi sfavorevole, soprattutto a causa di una mancata dipendenza dagli ormoni. Anche in questo caso tuttavia, le tecniche anatomopatologiche sono sofisticate e non applicabili sempre in ambito routinario, e non vi è accordo circa l'entità dell'espressione dei marcatori neuroendocrini e la prognosi.

7.0 Terapia del carcinoma prostatico

7.1 Terapia chirurgica

Il trattamento più idoneo per il tumore prostatico è la prostatectomia radicale, cioè l'asportazione della ghiandola prostatica con la successiva anastomosi vescicouretrale. I limiti all'intervento sono due. Il primo legato al tumore che, almeno idealmente, dovrebbe essere perfettamente localizzato alla ghiandola prostatica; l'altro legato al soggetto da sottoporre all'intervento, che deve essere in buone condizioni generali e psicofisiche, così da avere un'aspettativa di vita di almeno 10 anni.

L'intervento chirurgico presuppone un'attenta stadiazione prechirurgica ed in ogni caso una linfadenectomia pelvica per la valutazione dello stato linfonodale. Sfortunatamente la stadiazione preoperatoria è scorretta in un certo numero di casi, nel senso che il tumore è più spesso sottostadiato, ed in taluni casi sovrastadiato. Ne deriva che l'intervento cosiddetto radicale e in realtà utilizzato spesso anche per tumori considerati localmente avanzati (categoria T3). Per contro, i tumori localmente avanzati potrebbero non essere di fatto stati tali, e avrebbero tratto giovamento da un intervento non fatto.

L'interessamento neoplastico dei linfonodi pelvici, che è tanto più frequente quanto maggiori sono le dimensioni del tumore, pregiudica l'utilizzo della prostatectomia radicale. Rimane comunque da valutare per il futuro se un coinvolgimento linfonodale minimo, che riguardi solo un linfonodo, renda utile la prostatectomia radicale, magari associata ad una terapia adiuvante. In effetti rimane il problema del cosiddetto controllo locale del tumore, che alla lunga potrebbe beneficiare dell'asportazione in toto della ghiandola. La prostatectomia radicale è un intervento ormai standardizzato, che riconosce alcuni punti fissi:

- controllo accurato del plesso venoso di Santorini;
- sezione meticolosa dell'uretra;
- asportazione della prostata e delle vescicole seminali;
- ricostruzione del collo vescicale;
- anastomosi vescicouretrale.

In taluni casi, per altro ben selezionati, è possibile preservare le banderelle neurovascolari che garantiscono il mantenimento dell'erezione. La conservazione delle banderelle non deve comunque andare a discapito in nessun modo della radicalità chirurgica.

Le complicanze a lungo termine dell'intervento chirurgico sono l'impotenza, l'incontinenza (che può essere di grado diverso, e per altro in bassa percentuale rispetto al numero totale dei pazienti operati) e la stenosi dell'anastomosi uretrovescicale (vedi oltre).

Bisogna inoltre ricordare il ruolo della resezione endoscopica transuretrale (TUR) che consente il mantenimento di un'adeguata funzione minzionale nel caso sia presente un problema ostruttivo locale. Vale anche la pena di ricordare il ricorso alle endoprotesi ureterali o ai drenaggi nefrostomici nel caso vi sia un'ostruzione della via escretrice superiore per la diretta compressione od invasione del tumore sull'uretere o per compressione da parte dei linfonodi.

Rimane da accennare alla terapia del cosiddetto tumore incidentale della prostata. Nel caso si identifichino solo pochi foci neoplastici e di tumore in ogni caso ben differenziato istologicamente (categoria pT1a), appare più logica una vigile attesa con controlli periodici, più o meno ravvicinati, in rapporto all'età del soggetto. Nel caso in cui venga dimostrata l'ulteriore presenza di tumore alla successiva resezione endoscopica della loggia

prostatica con la biopsia transrettale o perineale, si deve procedere a trattare il tumore in maniera radicale.

Nel caso di maggiore coinvolgimento ghiandolare (categoria pT1b) o nel caso in cui il tumore appaia fin dall'inizio non ben differenziato, è indicato il trattamento radicale d'emblée.

Sequela e complicanze chirurgiche e loro trattamento

Nell'iter diagnostico e terapeutico del carcinoma prostatico, due sono i momenti a rischio di sequele e complicanze chirurgiche: l'agobiopsia e l'intervento chirurgico di prostatectomia radicale.

Anche se con una frequenza molto bassa, l'unica complicanza di rilievo dell'agobiopsia della prostata è l'emorragia. Solitamente si manifesta con macroematuria, quando l'ago tranciante supera la capsula prostatica e perfora l'uretra o la vescica. Nei casi più gravi, il posizionamento di un catetere uretrale risolve l'evenienza. Meno spesso, il sanguinamento prostatico può provocare un ematoma del perineo o del piccolo bacino che, in genere, si tampona spontaneamente. In caso di agobiopsia per via rettale, è frequente una piccola perdita di sangue con le feci, per la quale non c'è bisogno di alcuna misura terapeutica, fatta eccezione per un antibiotico. Infine, la possibilità di inseminalazione di cellule neoplastiche lungo il tragitto fatto dall'ago è del tutto eccezionale.

Complicanze quali l'incontinenza urinaria e l'impotenza sessuale possono ritenersi definitive non prima che sia trascorso un anno dall'intervento chirurgico. In questa fase è molto importante che lo specialista ed il medico di base rassicurino il paziente sulla possibilità che queste sequela scompaiano spontaneamente.

L'incontinenza urinaria che si osserva, infatti, è più spesso un'incontinenza da sforzo: perdita o fuga incontrollata di urine a seguito di colpi di tosse, dell'atto di alzarsi o sedersi, di tutte le situazioni, cioè, in cui vi sia un aumento della pressione intraddominale. In questi casi è sufficiente all'inizio tranquillizzare il paziente e invitarlo a contrarre periodicamente durante la giornata l'elevatore dell'ano e, quindi, lo sfintere striato dell'uretra. Talvolta può essere utile un programma di rieducazione del piano perineale, sia completando il *training autogeno* sia facendo ricorso al *bio-feedback*. Più rara è la vera incontinenza urinaria, cioè la perdita continua e incontrollata delle urine (1-3% dei casi). Essa, comunque, eseguita una valutazione urodinamica del paziente, può essere risolta con l'iniezione periuretrale di materiali protesici, quali la pasta di teflon ed il collagene bovino o, al fallimento di questi presidi mininvasivi, con l'applicazione di uno sfintere artificiale.

Anche se con la tecnica *nerve sparing* l'impotenza non è più una sequela costante, numerosi sono i pazienti che lamentano tale difetto (20-30%). Il trattamento va da rimedi non invasivi, quale la vacuum terapia, che ottiene la tumescenza peniena agevolando con il vuoto l'afflusso sanguigno ai corpi cavernosi, a tecniche mininvasive, quale la farmacoprotesi, che consiste nell'iniezione nei corpi cavernosi del pene di farmaci vasoattivi (papaverina, prostaglandine, alfa-litici) che inducono e mantengono l'erezione per un tempo variabile a seconda della risposta e del dosaggio del farmaco. Nei casi in cui preesista un deficit sinusoidale dei corpi cavernosi, possono essere utilizzate protesi peniene gonfiabili o rigide.

7.2 Terapia radiante

Radioterapia esterna

La radioterapia esterna ad alta energia è potenzialmente indicata in tutti gli stadi di malattia del carcinoma della prostata.

In caso di tumore intracapsulare (categorie T1 e T2), e con un'aspettativa di vita sufficientemente lunga, l'irradiazione può rappresentare una valida alternativa alla prostatectomia radicale. Infatti in tali pazienti la

radioterapia ottiene risultati terapeutici (70-80% di sopravvivenza libera da malattia a 10 anni) comparabili a quelli ottenibili con la prostatectomia, con una bassa incidenza di effetti collaterali. Nella scelta della miglior terapia possibile è comunque necessario valutare attentamente:

- le condizioni generali del paziente (quindi la sua reale possibilità di affrontare un trattamento chirurgico impegnativo);
- alcuni parametri biologici relativi alla neoplasia che hanno rilievo prognostico, quali il grado di differenziazione (Gleason score) ed i livelli ematici del PSA;
- le percentuali di effetti collaterali e di complicazioni attese in rapporto al tipo di trattamento.

Per quanto riguarda quest ultimo aspetto, la radioterapia, se condotta con modalità e tecnica adeguate, consente di mantenere la potenza sessuale nella grande maggioranza dei casi (sino al 90%). Anche l'incontinenza e la stenosi uretrale hanno un'incidenza trascurabile (dal 2 al 5%). Se il paziente è stato sottoposto ad una resezione transuretrale, il rischio di stenosi è più elevato: in questi casi è opportuno far trascorrere almeno 4 settimane tra la data dell'intervento e l'inizio della radioterapia. La possibilità di complicazioni a carico dell'intestino è alquanto ridotta (meno del 2%) e generalmente limitata al tratto distale (proctite). L'edema dello scroto e degli arti è un evento assai raro, per lo più conseguente ad un'irradiazione condotta sull'intera pelvi dopo un intervento chirurgico di linfadenectomia.

Gli effetti acuti relativi all'irradiazione consistono in disturbi urinari (disuria, pollachiuria e nicturia) ed intestinali (diarrea, tenesmo, crampi addominali) di entità variabile su base individuale, ma spesso trascurabili. Tale sintomatologia, che insorge generalmente dopo 2 o 3 settimane dall'inizio del trattamento e scompare entro poche settimane dal termine dello stesso, è ben controllabile mediante una terapia farmacologica opportuna.

Nei casi più avanzati, ma senza metastasi a distanza (categorie T3 e/o N+), lo scopo della terapia dovrebbe essere quello di ottenere il controllo locale o locoregionale della malattia, ritardando così la comparsa di eventuali manifestazioni secondarie. La percentuale di fallimenti a distanza è infatti tale (sino al 70% dei casi nei pazienti N+) da sconsigliare un approccio eccessivamente aggressivo. La radioterapia può consentire sopravvivenze a lungo termine in una significativa percentuale di casi (40-50% a 10 anni). L'irradiazione può inoltre essere presa in considerazione per quei pazienti che, sottoposti ad intervento chirurgico, presentino un residuo di malattia a livello prostatico e/o delle vescichette seminali (positività all'esame istologico dei margini chirurgici).

Nei pazienti con metastasi l'approccio terapeutico dev'essere di tipo palliativo o sintomatico, volto al mantenimento di un accettabile livello di qualità della vita. Il trattamento radiante delle metastasi ossee è semplice, breve e ben tollerato dal paziente. Esso consente di ottenere una remissione completa o parziale del dolore in circa l'80% dei casi. La radioterapia esterna può essere integrata dal trattamento metabolico. L'irradiazione è in grado di ottenere buoni risultati anche nel controllo dei sintomi legati all'ostruzione a livello del collo vescicale e dell'ematuria.

Tecnica radioterapica

La radioterapia, se condotta con intento radicale, dovrebbe essere praticata utilizzando i fasci di fotoni ad elevata energia (> 6 MV) prodotti da un acceleratore lineare. La tecnica più utilizzata è quella con campi multipli, in genere quattro (*box technique*), che consente una buona ottimizzazione della distribuzione della dose a livello della loggia prostatica. Alcuni suggeriscono di condurre una parte del trattamento (sino a due terzi della dose totale) con campi contrapposti A/P e P/A, utilizzando poi campi laterali o una tecnica di movimento (pendolare ad arco) per la somministrazione della rimanente dose. Nel caso delle tecniche conformazionali, il numero di campi è in genere maggiore (sei od otto).

Il volume da trattare e le dosi d'irradiazione sono in rapporto allo stadio di malattia. Nelle categorie T1, T2 e T3 esso è generalmente limitato alla sola prostata e alle vescichette seminali; la dose totale non dovrebbe essere inferiore ai 65 Gy. Non esistono dati clinici certi che sostengano l'utilità di un trattamento profilattico delle stazioni linfatiche pelviche. Nel caso di positività linfonodale occorre invece considerare la possibilità di irradiare l'intera pelvi, sino a una dose di 45-50 Gy e, successivamente, completare il trattamento sulla sola loggia prostatica con ulteriori 15-25 Gy (tecnica del doppio volume). Se l'approccio è di tipo conformazionale, la dose totale può essere più elevata (sino a 76 Gy ed oltre). In questi casi vengono solitamente escluse le vescichette seminali dopo il raggiungimento di un certo livello di dose (intorno ai 70 Gy), allo scopo di evitare un'eccessiva esposizione della parete rettale anteriore.

Radioterapia metabolica

Alcuni radioisotopi beta-emittenti, ad elettivo tropismo osseo, hanno dimostrato un notevole effetto nella diminuzione del dolore da metastasi ossee, e rappresentano un utile presidio terapeutico per migliorare la qualità di vita di tali pazienti. I radioisotopi che possono essere adoperati nella terapia del dolore sono lo Stronzio-89 (il più utilizzato), il Renio-186 HEDP ed il Samario-153 EDTMP. Una remissione completa e/o parziale del dolore è ottenibile nel 70% dei pazienti trattati: la durata dell'effetto antalgico è compresa tra 5 e 18 settimane. La possibilità di ripetute somministrazioni permette di prolungare gli effetti analgesici senza ricorrere a oppiacei o altri potenti farmaci antalgici. Il trattamento metabolico può anche rappresentare un utile integrazione alla radioterapia esterna nel caso di pazienti con localizzazioni ossee multiple. Il trattamento con Stronzio-89 ha una modesta tossicità midollare. Essa è correlata alla dose; nel 5% dei pazienti sottoposti a trattamenti ripetuti si possono osservare piastrinopenia e leucopenia significative.

A fronte di svariati vantaggi, che includono una scarsa restrizione all'impiego per ragioni di radioprotezione e la gestione ambulatoriale dei pazienti, è da segnalare comunque l'elevato costo del trattamento.

7.3 Terapia ormonale

La terapia ormonale è il trattamento standard per le forme cosiddette avanzate, intendendo per tali le neoplasie metastatiche a livello pelvico e/o a distanza. Circa i due terzi dei pazienti con malattia avanzata rispondono favorevolmente alle manipolazioni ormonali, anche se nella maggior parte di essi il beneficio terapeutico è transitorio (durata mediana della risposta: 18 mesi) ed è seguito da una ripresa di malattia che porta a morte il paziente.

Si discute ancora su quando iniziare a trattare questi pazienti e su quale tipo di terapia impiegare. Per quanto riguarda il primo aspetto, molti autori ritengono che il trattamento immediato del paziente, anche in assenza di sintomi disturbanti, sia da proscrivere, in quanto non esiste la dimostrazione che esso possa allungare la sopravvivenza. Tale pregiudizio è stato originato dai risultati degli studi VACURG e probabilmente non è attualmente più giustificato, sia perché la terapia con estrogeni è stata sostituita da trattamenti farmacologici con una morbilità ridotta (con il conseguente abbattimento della mortalità provocata dagli effetti iatrogeni sull'apparato cardiovascolare), sia perché esistono dimostrazioni sufficienti che il trattamento possa condizionare anche la durata della sopravvivenza, soprattutto nei pazienti con malattia più limitata. Per altro una risposta definitiva potrà venire solo dagli studi controllati in corso che confrontano il trattamento immediato con il trattamento dilazionato alla comparsa dei sintomi.

Per quanto riguarda il secondo aspetto come trattare questi pazienti non vi è dubbio che la deprivazione androgenica debba essere l'obiettivo prioritario del trattamento e come ancor oggi l'orchietomia subcapsulare possa essere il metodo più rapido e più economico per raggiungere tale obiettivo. Per altro risultati del tutto comparabili sono ottenibili con gli agonisti dell'LH-RH, disponibili in formulazioni deposito di durata

mensile (goserelina, triptorelina, leuprolide) o bimensile (buserelina), in grado di assicurare una buona compliance anche da parte dei pazienti più anziani. Rispetto all'orchietomia, il trattamento con agonisti dell'LH-RH ha il vantaggio di evitare un trauma chirurgico e di essere meglio tollerato dal punto di vista psicologico. Ha lo svantaggio di un costo molto superiore, nonché quello di avere un'azione più ritardata e qualche volta di poter indurre un transitorio peggioramento della malattia. Per altro questi ultimi due inconvenienti possono essere minimizzati dall'uso contemporaneo di un antiandrogeno puro come la flutamida o il casodex. La castrazione, comunque ottenuta, è un trattamento ben tollerato, privo sostanzialmente di effetti collaterali sull'apparato cardiovascolare, che induce solamente i disturbi legati alla deprivazione androgenica, cioè:

- vampate di calore;
- perdita della libido;
- impotenza sessuale.

Questi ultimi sono per altro disturbi relativamente marginali, considerando che una larga parte dei pazienti affetti da carcinoma prostatico presenta già al momento della diagnosi una riduzione della libido e della potenza sessuale, sia in ragione della malattia sia dell'età spesso avanzata. In linea di principio non c'è spazio per l'impiego in prima battuta di farmaci a struttura steroidea (estrogeni, estramustina fosfato, ciproterone acetato) che hanno dimostrato un'efficacia sovrapponibile a quella della castrazione (chirurgica o chimica) ma il cui impiego è gravato da effetti collaterali molto più pesanti (ritenzione idrosalina, tromboembolia, incidenti vascolari, aumento di peso). Alcuni studi, tuttavia, lascerebbero intravedere un certo vantaggio per l'estramustina fosfato in alcuni sottogruppi di pazienti, per esempio quelli con tumori meno differenziati e con altri fattori prognostici sfavorevoli. Per quanto riguarda l'uso degli antiandrogeni puri in monoterapia, con lo scopo di evitare i sintomi causati dalla deprivazione di androgeni (in particolare la perdita della potenza sessuale), non ci sono ad oggi dati che ne consiglino l'impiego al di fuori di sperimentazioni cliniche controllate. Per la verità i risultati preliminari degli studi di confronto con la castrazione mostrerebbero una minor efficacia della monoantiandrogenoterapia, soprattutto nei pazienti M1. Negli ultimi 10 anni numerosi studi hanno affrontato il problema della superiorità potenziale del blocco androgenico totale, cioè dell'impiego combinato di un antiandrogeno con la castrazione chirurgica o con un analogo dell'LH-RH, allo scopo di sottrarre il tumore agli stimoli androgenici residui dopo castrazione. L'apparente contraddittorietà dei risultati dei singoli studi è stata di recente superata dai risultati di una meta-analisi che ha coinvolto 22 studi randomizzati per un totale di 5.710 pazienti. La meta-analisi infatti non è stata in grado di mostrare alcun vantaggio, in termini di durata della sopravvivenza, del blocco androgenico totale (comunque ottenuto) rispetto alla sola castrazione (chirurgica o chimica). Poiché tuttavia non è stato possibile analizzare i dati in base ai principali fattori prognostici, non è escluso che il trattamento combinato possa essere superiore in alcuni sottogruppi di pazienti, per esempio quelli con malattia minima, così come mostrato in alcuni studi. È inoltre fuori di dubbio che il trattamento combinato comporti una risposta più rapida al trattamento, in termini soggettivi, ed una più precoce normalizzazione del PSA. Sulla base di tali considerazioni, il blocco androgenico totale può pertanto essere preferibile al trattamento con soli analoghi dell'LH-RH in alcune situazioni cliniche, indipendentemente dalla possibilità di ottenere o meno un vantaggio reale in termini di sopravvivenza.

Oltre che nei pazienti con malattia metastatica, l'ormonoterapia è il trattamento di scelta anche per i pazienti con malattia extracapsulare (ma senza metastasi linfonodali) quando non sia possibile avviare questi pazienti alla radioterapia per l'indisponibilità di apparecchiature adeguate o per l'esistenza di controindicazioni al trattamento radiante o per la breve aspettativa di vita del paziente, legata all'età o alla presenza di malattie gravi. In questi pazienti la terapia ormonale è in grado di ottenere un controllo locale accettabile della malattia, che tuttavia è inferiore rispetto a quello ottenibile con la radioterapia. Rispetto a quest'ultima, tuttavia, la terapia ormonale esercita un controllo più efficace a livello sistemico, potendo ritardare

significativamente la comparsa delle metastasi a distanza e ridurre la mortalità specifica per carcinoma prostatico. Purtroppo non sono disponibili risultati di studi controllati che abbiano confrontato il valore terapeutico della radioterapia e dell'ormonoterapia nei pazienti con malattia extracapsulare, se non limitatamente a piccoli studi. Tali studi, tuttavia, dimostrano la sostanziale equivalenza dei due tipi di trattamento. Alcuni autori hanno utilizzato un'associazione di radioterapia ed hormonoterapia nel tentativo di sfruttare la cooperazione spaziale fra i due tipi di trattamento, nonché il possibile sinergismo a livello del volume bersaglio. I risultati di questi studi dimostrano un miglior controllo locale e soprattutto un prolungamento del tempo a progressione, ma non (o non ancora, nel caso dello studio dell'RTOG) un prolungamento della sopravvivenza globale. Alcuni autori hanno proposto l'impiego dell'ormonoterapia anche come terapia neoadiuvante prima della chirurgia. In realtà, molti studi hanno dimostrato la possibilità di ottenere con quest'approccio una sensibile riduzione del volume prostatico (*downsizing*). Più incerto invece è l'effetto sullo stadio di malattia, in particolare per quanto riguarda la malattia linfonodale, e sulla riduzione del sanguinamento durante il successivo intervento chirurgico. Nessuno studio tuttavia ha sinora dimostrato che la terapia neoadiuvante sia in grado di prolungare la sopravvivenza e pertanto di aumentare le probabilità di cura dopo prostatectomia radicale. Tali incertezze si applicano anche all'uso della terapia ormonale a scopo adiuvante, dopo prostatectomia radicale, nei pazienti con margini positivi ed in quelli con metastasi linfonodali microscopicamente evidenti (stadi patologici N+).

7.4 Terapia dei tumori non ormonodipendenti

Nella neoplasia prostatica la durata di risposta al trattamento ormonale è circa 18 mesi, in accordo con la situazione clinica presente all'inizio della terapia. Un quarto dei pazienti con carcinoma della prostata metastatico non risponde alle terapie ormonali. La mediana di sopravvivenza è di 9-12 mesi sia per questi pazienti sia per coloro che presentano una ripresa entro 3 anni di terapia ormonale. Molto spesso il trattamento di questi casi ha un intento puramente palliativo, con gli obiettivi di alleviare i sintomi, il dolore in particolare, e migliorare la qualità della vita.

In questa fase di malattia sono stati proposti diversi trattamenti: manovre ormonali alternative, sospensione degli antiandrogeni, chemioterapia, trattamento radiante e/o con radioisotopi. I pazienti divenuti refrattari al trattamento ormonale, in presenza di livelli di castrazione del testosterone, possono trarre giovamento da terapie ormonali di seconda linea, e occasionalmente mostrare una risposta, con durata limitata fra i 3 e i 10 mesi. I trattamenti ormonali di seconda linea, quali estramustina fosfato, agenti progestinici e antiandrogeni, possono ottenere il 20-25% di risposte terapeutiche, con riduzione temporanea del PSA ed un relativo beneficio clinico. Il trattamento cortisonico può ridurre il PSA e migliorare i sintomi in una discreta percentuale di pazienti, così come la sospensione dei trattamenti antiandrogenici in atto (*withdrawal response*).

La chemioterapia del carcinoma prostatico ormonoresistente, nonostante numerosi anni di studi clinici, ha portato benefici limitati. Una revisione di numerosi studi clinici ha dimostrato che i trattamenti chemioterapici possono ottenere tra il 4-5% di risposte complessive ed il 20% di stabilizzazioni di malattia, con una durata di risposta di 12-15 settimane. Ciò nonostante, gli agenti chemioterapici usati singolarmente hanno dimostrato di poter ottenere risposte parziali e riduzioni del 50% del PSA. Sono state segnalate risposte tra il 20 ed il 40% per ciclofosfamide, dacarbazina, fluorouracile, derivati del platino e doxorubicina; quest'ultima risulta attiva, e con modesta tossicità, con una somministrazione settimanale di 25 mg/m². Tra le combinazioni di farmaci per i quali è nota un'attività discreta, ci sono adriamicina più mitomicina più vinblastina e adriamicina più vinblastina più fluorouracile, che sembra possano ottenere risposte parziali fra il 35 ed il 45% in pazienti con metastasi viscerali, sebbene non mostrino un vantaggio sulla sopravvivenza.

Studi più recenti segnalano una discreta attività anche per combinazioni di adriamicina e ciclofosfamide a dosi crescenti, con risposte globali del 33% e riduzione del PSA superiore al 50%, in oltre il 60% dei pazienti, associata ad un aumento della sopravvivenza. Risultati interessanti sembrano emergere anche dall'uso di combinazioni tra diversi inibitori delle proteine del fuso mitotico, come l'estramustina fosfato, la vinblastina o l'etoposide.

Nell'ambito dei sottogruppi istologici a componente neuroendocrina, è stata segnalata una discreta risposta a combinazioni contenenti carboplatino o cisplatino con o senza etoposide più estramustina, con significative percentuali di risposta globale e discreta durata.

Un esempio significativo della filosofia del trattamento del carcinoma metastatico refrattario agli ormoni è offerto dallo studio canadese con mitoxantrone più prednisone rispetto a prednisone da solo, in cui è stata valutata la riduzione di sintomatologia algica (senza incremento di analgesici), la riduzione del PSA e la qualità di vita (questionario EORTC QLQ C-30). Il braccio trattato con chemioterapia ha avuto risultati più favorevoli nell'ambito della palliazione, mentre la sopravvivenza non ha mostrato significative variazioni tra i due gruppi.

In conclusione, a tutt'oggi non possono essere consigliate terapie sistemiche standard; la chemioterapia ha, in ogni modo, un ruolo limitato e deve essere riservata a gruppi selezionati di pazienti che possono tollerare trattamenti cronici prolungati. Molti pazienti possono, in ogni caso, trarre giovamento da un trattamento combinato con analgesici, radioterapia e steroidi. È importante che questo tipo di approccio multidisciplinare a finalità unicamente palliativa, sia condotto in modo corretto, in altre parole con dosi e schemi farmacologici adeguati, includendo gli oppiacei.

Algoritmo terapeutico

Pazienti N0 M0

T1a, Gleason 2-4 (Mostofi G1):

Controllo clinico ogni 6 mesi con esplorazione rettale e PSA

T1a, Gleason 5-10 (Mostofi G2-G3), **T1b - T1c - T2**:

- Assenza di malattie associate, aspettanza di vita = 10 anni, PSA = 40 ? prostatectomia radicale o radioterapia esterna
- Presenza di malattie associate gravi e/o aspettanza di vita < 10 anni e/o PSA > 40 ? radioterapia esterna

T3 (a,b,c):

Radioterapia esterna.

N.B.¹: Pazienti selezionati T3a possono essere sottoposti ad intervento chirurgico.

N.B.²: Nei pazienti con aspettativa di vita < 10 anni o comunque in cui esista una controindicazione alla terapia radiante, può essere presa in considerazione l'ormonoterapia.

N.B.³: Nei pazienti con "grosso volume" o in ritenzione acuta, il trattamento radiante può essere preceduto da una TUR disostruttiva e/o da un trattamento ormonale per tre mesi.

Pazienti T4 e/o N1-N3 e/o M1

In questi pazienti l'ormonoterapia rappresenta il trattamento standard. Il trattamento con un LH-RH analogo

preceduto per una settimana e seguito per tre settimane dal trattamento con un antiandrogeno puro può essere il trattamento di scelta.

N.B.¹: Nei pazienti T4 il trattamento medico può essere accompagnato dal trattamento, chirurgico disostruttivo e/o dal trattamento radiante sul volume prostatico sulla pelvi.

N.B.²: In casi selezionati con N1 "dubbio" e PSA = 40 può essere preso come alternativa il trattamento chirurgico eventualmente seguito dalla terapia ormonale.

N.B.³: In alcuni pazienti il trattamento con il blocco androgenico totale può essere preferito al trattamento con solo LH-RH analogo.

N.B.⁴: Nei pazienti con neoplasie altamente indifferenziate o con neoplasie neuroendocrine, nonché nei pazienti con tumori di derivazione delle ghiandole periuretrali, è preferibile utilizzare la chemioterapia (anche se con scarse prospettive!).

Pazienti con recidiva locale dopo prostatectomia radicale (rpT, UICC 88)

Radioterapia esterna \pm ormonoterapia

8.0 Follow-Up

Anche se non c'è un consenso unanime sul tipo e sulla periodicità degli esami da eseguire nei pazienti con carcinoma prostatico, non vi è dubbio che la maggior parte dei medici e dei pazienti ritenga opportuna una valutazione periodica dello stato di malattia.

Nei pazienti operati e in quelli trattati con radioterapia con fini di radicalità, lo scopo del follow-up è fondamentalmente quello di identificare l'eventuale ripresa di malattia a livello locale o a distanza. Nei pazienti con malattia avanzata in trattamento con terapia ormonale, il follow-up ha lo scopo di valutare la risposta alla terapia. In tutti i casi, inoltre, il follow-up del paziente ha lo scopo di valutare l'incidenza e di controllare, se possibile, l'evoluzione degli effetti collaterali indotti dai vari tipi di trattamento o delle complicanze causate dalla malattia. D'altra parte, mentre è ancora incerto se e quanto l'eventuale diagnosi anticipata di una recidiva o di una progressione di malattia possa tradursi in un prolungamento della sopravvivenza, soprattutto nei pazienti con malattia avanzata, è verosimile che l'identificazione precoce della progressione di malattia possa influire positivamente sulla qualità della vita del paziente. Infine, il monitoraggio periodico del paziente e della malattia può consentire uno studio più adeguato della storia naturale di questa neoplasia e quindi di acquisire informazioni utili per il progredire della ricerca anche in campo terapeutico.

Anche se la maggior parte dei pazienti è rassicurata da un follow-up assiduo e dalla periodica ripetizione di esami in grado di valutare lo stato di salute, occorre considerare tuttavia che la ripetizione troppo frequente di esami clinici e strumentali può in realtà essere un disagio per pazienti di solito molto anziani. Pertanto, a prescindere dall'esame clinico, che rimane l'esame di base in tutti i pazienti, sia in quelli sottoposti a prostatectomia o a radioterapia con fini di radicalità, sia in quelli con malattia avanzata, è oggi proponibile modulare l'esecuzione degli esami strumentali sulla base dei livelli di PSA. Il comportamento dei livelli di PSA si correla infatti fedelmente con il decorso della malattia sia dopo i trattamenti locoregionali sia in corso di terapia ormonale, nella maggior parte di pazienti.

8.1 PSA dopo prostatectomia radicale

Dopo la chirurgia radicale, il PSA misurato con metodi standard (non ultrasensibili) deve scendere a valori indosabili. L'emivita del PSA (3-5 giorni) suggerisce che una valutazione della radicalità sia già possibile a 30 giorni dall'intervento, anche se un periodo di 6-8 settimane è probabilmente un intervallo di tempo più affidabile, considerate le possibili variazioni individuali del metabolismo del marcatore.

L'interpretazione di valori misurabili eventualmente ottenuti con PSA ultrasensibile è complicata dalla possibile presenza di quantità minime di PSA proveniente da sedi diverse dalla prostata (per esempio le ghiandole parauretrali). Nel caso dell'impiego di metodi ultrasensibili sarà necessario considerare le variazioni nel tempo del PSA in prelievi seriati; se livelli minimi dosabili rimangono stabili, è possibile che non si tratti di malattia residua, ma di una secrezione extraprostatica. Per contro, se i livelli minimi mostrano una tendenza verso l'incremento è ipotizzabile la presenza di malattia residua. In ogni caso, l'uso di metodi ultrasensibili deve ancora essere codificato in questa situazione clinica.

8.2 PSA dopo radioterapia con intenti curativi

Il dosaggio del PSA dopo la radioterapia ha un ruolo meno definito che dopo la chirurgia, in quanto il tessuto prostatico, neoplastico e non, rimane in sede durante e dopo il trattamento radioterapico. Le variazioni del PSA sono quindi legate allo stato di vitalità e di funzionalità del tessuto irradiato. Non è possibile evincere dalla letteratura indicazioni uniformi sulle modalità d'interpretazione del marcatore. Tuttavia, le seguenti indicazioni di massima trovano un ragionevole accordo:

- il PSA non deve necessariamente scendere a valori indosabili dopo la terapia anche in caso di successo;
- un ritorno del PSA all'interno dell'intervallo di normalità (< 4 ng/ml) può essere considerato un indicatore prognostico favorevole;
- le riduzioni dei livelli di PSA richiedono un tempo piuttosto lungo; infatti, il nadir dei valori ematici di PSA deve essere atteso tra 6 e 12 mesi dalla fine della terapia.

8.3 PSA in corso di terapia ormonale

Numerose dimostrazioni sperimentali indicano che la deprivazione androgenica può inibire il PSA in modo indipendente rispetto al blocco della crescita cellulare. Queste informazioni, indubbiamente rilevanti dal punto di vista conoscitivo, hanno per altro un'influenza non critica sull'utilizzo clinico del marcatore. Infatti, il PSA rimane un ottimo indicatore di risposta alla terapia o di progressione. Pur non essendo disponibili ancora algoritmi d'interpretazione standardizzati, si può concordare sui seguenti punti:

- se il PSA rientra nell'intervallo di normalità (< 4 ng/ml) la durata della risposta è maggiore;
- la rapidità della riduzione dei valori di PSA è un indice prognostico favorevole;
- la progressione è altamente improbabile finché il PSA rimane ai valori di nadir raggiunti con la terapia;
- nei pazienti con PSA stabilmente ai livelli di nadir la scintigrafia ossea può essere considerata un esame superfluo.

Algoritmo operativo

Pazienti sottoposti a trattamenti loco-regionali con fini di radicalità

Per i primi 2 anni:

Visita clinica e PSA ogni 3 mesi.

- N.B.¹: L'ecografia transrettale, addomino-pelvica ed eventuale TC devono essere sempre eseguiti in presenza di valori di PSA al di sopra di 0.4 ng/ml nei pazienti prostatectomizzati e di valori di PSA al di sopra del valore soglia di normalità nei pazienti sottoposti a radioterapia radicale.

N.B.²: Se i livelli di PSA si mantengono nel range di quelli "attesi" dopo prostatectomia e/o radioterapia è praticamente inutile ricorrere all'esecuzione periodica della scintigrafia ossea, a meno che: 1) questo esame non sia stato eseguito basalmente e non presenti alterazioni da ricontrollare nel tempo; 2) non compaia una sintomatologia dolorosa persistente accompagnata o meno da altri segni biochimici d'interessamento osseo (esempio: aumento progressivo della fosfatasi alcalina).

N.B.³: Nei pazienti sottoposti a terapia radiante con fini di radicalità, anche in presenza di valori normali di PSA, è opportuno prevedere una biopsia di controllo fra i 12 e i 18 mesi.

Dal 3° al 5° anno:

- Visita clinica e PSA ogni 6 mesi

Oltre il 5° anno:

- Visita clinica e PSA almeno ogni 12 mesi

Ripetizione degli altri accertamenti a domanda

Pazienti in terapia avanzata con trattamento ormonale

- Visita clinica e PSA ogni 3 mesi fino a progressione di malattia.

Gli altri esami possono essere ripetuti "a domanda" in base al comportamento del PSA e all'evoluzione clinica della malattia (dolore osseo, disturbi urinari, etc.) a meno che non si renda necessario valutare periodicamente la risposta terapeutica anche con gli esami strumentali, come per esempio di solito richiesto nei protocolli terapeutici.

9.0 Direzioni future

9.1 Sintomatologia, diagnosi e stadiazione

Un interessante campo di ricerca è lo studio della patologia prostatica con risonanza magnetica (RM). Il recente sviluppo di bobine endorettali per RM ha infatti consentito di migliorare considerevolmente la risoluzione spaziale di questa tecnica, fornendo immagini di elevata qualità, capaci di mostrare i più fini dettagli anatomici. Alcuni studi hanno documentato come la RM endorettale sia una tecnica assai affidabile nella valutazione dell'estensione locale del carcinoma prostatico, particolarmente per quanto riguarda l'invasione neoplastica delle vescicole seminali. In futuro, la RM potrebbe quindi trovare utile impiego nella stadiazione di pazienti candidati all'intervento di prostatectomia radicale. La RM endorettale, inoltre, potrebbe risultare di aiuto nel localizzare neoplasie non palpabili né visibili ecograficamente, ma sospettate sulla base di un innalzamento dei PSA.

9.2 L'antigene prostatico specifico

Altri marcatori attualmente allo studio (isoenzimi ossei della fosfatasi alcalina, marcatori di natura

citocheratinica, TPS, TPA), che sono stati oggetto di valutazioni preliminari, richiedono ulteriori approfondimenti e valutazioni cliniche più ampie prima che sia possibile trarre qualche conclusione sulla loro potenziale utilità. Infine, molecole più recentemente identificate, quali il Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) rimangono ancora nell'ambito di una valutazione biologica di base. Quest'ultimo è un antigene identificato da poco utilizzando anticorpi monoclonali diretti contro linee cellulari LNCaP di cancro prostatico. L'antigene è espresso in modo specifico dal tessuto epiteliale prostatico normale, iperplastico o maligno. Da un punto di vista chimico, è una glicoproteina di membrana di 100kD di cui è stata identificata la sequenza aminoacidica e clonato il DNA. Dati clinici preliminari mostrano che il PSMA dà informazioni in parte diverse dal PSA e si pone quindi come potenziale marcatore complementare al PSA nel cancro prostatico. Tuttavia, questi risultati vanno guardati con cautela in quanto basati su casistiche ancora molto limitate, e ottenuti con un metodo di dosaggio del PSMA tecnicamente complesso e non ancora standardizzato.

9.3 Terapia radiante

Le direzioni future comprendono la radioterapia conformazionale e l'adroterapia.

La radioterapia conformazionale è una tecnica di irradiazione di alta precisione, che consente di somministrare una dose elevata (sino al 30% in più, nei confronti della tecnica tradizionale) a volumi ben circoscritti, individuabili attraverso un'accurata acquisizione dei dati morfologici ottenuti dalle immagini di tomografia computerizzata e una successiva elaborazione degli stessi mediante computer. Il risultato finale è una ricostruzione tridimensionale degli organi e dei tessuti compresi nella regione da irradiare. Sulla base di questa ricostruzione volumetrica di tipo virtuale è possibile poi costruire campi di irradiazione opportunamente "conformati", tali cioè da circondare in modo assolutamente preciso il bersaglio, riducendo al minimo o addirittura escludendo l'esposizione dei tessuti e degli organi sani situati nelle immediate vicinanze. Specifici algoritmi consentono infine di valutare la distribuzione della dose nell'ambito dei volumi di interesse. Da tale dosimetria tridimensionale è possibile ricavare particolari istogrammi (*dose-volume*) atti a confrontare, con metodo quantitativo, differenti piani di trattamento. Con la tecnica di radioterapia conformazionale, eseguibile oggi con acceleratori dotati di particolari collimatori multilamellari, è possibile irradiare la prostata con dosi superiori agli 80 Gy, con un basso livello di tossicità a carico degli organi critici ad essa vicini, retto e vescica in primo luogo.

L'adroterapia è la radioterapia praticata con particelle costituite da "quark" come protoni, neutroni e ioni. In Italia, tale possibilità è ancora allo stato progettuale; al contrario, in alcuni paesi stranieri (Stati Uniti in particolare) è in corso una sperimentazione clinica avanzata sull'impiego dei protoni nel trattamento del carcinoma della prostata. Le ragioni che sostengono l'uso dei protoni nel trattamento di questi tumori sono essenzialmente di tipo fisico. Tali particelle hanno infatti un percorso ben definito, una curva di trasmissione della dose caratterizzata da un picco in profondità e una limitata diffusione laterale: tutte queste caratteristiche consentono una buona focalizzazione della dose anche in bersagli profondi, limitando l'esposizione dei tessuti circostanti.

9.4 Terapia ormonale

I farmaci antagonisti dell'LH-RH potrebbero avere un effetto ancora più selettivo rispetto ai farmaci agonisti e soprattutto ottenere una risposta terapeutica più rapida. Questi composti, tuttavia, possono determinare il rilascio di elevate quantità di istamina e sostanze simili che a loro volta possono scatenare gravi reazioni di tipo anafilattoide. Per questo motivo non sono ancora stati sperimentati su larga scala.

Onde ovviare alla necessità di somministrazioni troppo ravvicinate, sono allo studio preparazioni deposito di analoghi dell LH-RH come la goserelina e la leuprolide, in grado di garantire un rilascio più prolungato del farmaco, fino a 3 mesi. Queste formulazioni dovrebbero essere presto disponibili in commercio.

Analogamente dovrebbero essere disponibili formulazioni deposito sufficientemente affidabili ed alquanto più potenti di farmaci analoghi della somatostatina, un ormone peptidico quasi ubiquitario, che ha dimostrato di essere in grado di inibire in vitro lo sviluppo di alcune linee cellulari di carcinoma prostatico, che potrebbero essere sperimentate in associazione con gli analoghi dell LH-RH. Tali farmaci, unitamente ad altri, come i disolfoni, pure in grado di modulare la bioattività dei fattori di crescita, potrebbero essere i capisaldi di una strategia complessa di trattamento definita da Knabbe come antipeptidergica.

La finasteride è un inibitore selettivo della 5-alfa-reduttasi attualmente impiegato nel trattamento dell ipertrofia prostatica, che tuttavia è allo studio anche nel carcinoma prostatico, in particolare in associazione con gli antiandrogeni puri. Pure allo studio è l impiego intermittente degli analoghi dell LH-RH, modulato sui livelli del PSA, in modo da ridurre l incidenza degli effetti collaterali, migliorare la compliance al trattamento antiandrogenico, che può durare anche per anni, e ridurre i costi della terapia farmacologica. Infine, anche se i risultati finora sono piuttosto deludenti, una prospettiva futura di trattamento può essere data dall uso simultaneo di ormonoterapia e chemioterapia quale terapia di prima linea, o addirittura in fasi ancora più precoci di malattia.

9.5 Terapia dei tumori non ormonodipendenti

Gli studi iniziali sulla suramina, una naftilurea polisulfonata che inibisce numerosi fattori di crescita e sistemi enzimatici, sono di notevole interesse. Sembra aver ottenuto risposte nel 50% circa dei casi, utilizzando come parametri per la valutazione la risposta obiettiva, la riduzione del PSA oltre il 50%, la diminuzione del dolore ed il miglioramento della qualità di vita. È stato però segnalato che una certa quota di risposte poteva essere attribuita alla sospensione della flutamide o all uso dell idrocortisone come terapia di supporto.

Ulteriori prospettive possono venire dall utilizzo della suramina in combinazione con farmaci citotossici, come le antracicline, da nuovi farmaci come i taxani e dall uso di farmaci convenzionali, come la ciclofosfamide, ma a dosi più elevate, da soli o in polichemioterapia, ma sempre in associazione con mieloprotettori o fattori di crescita mielopoietici.

10.0 Ruolo del medico di medicina generale (MMG)

10.1 Screening e diagnosi precoce

Non è appropriato, in base ai dati disponibili attualmente, che il medico di medicina generale solleciti l adesione dei suoi pazienti a campagne di screening che non siano inquadrare in studi clinici controllati, né che proponga, a titolo di ricerca dei casi (*case finding*), l esplorazione rettale o il dosaggio del PSA in modo sistematico ai pazienti asintomatici che si presentino per altri disturbi. È opportuno invece che il medico di medicina generale:

- sia informato che la familiarità diretta aumenta il rischio di sviluppare un tumore prostatico;

- sia consapevole dei sintomi di presentazione del carcinoma della prostata, per non ritardare una possibile diagnosi tempestiva;
- conosca la tecnica dell'esplorazione rettale, per poter trarre vantaggio dalla sua esecuzione, anche quando indicata per altra patologia, non trascurando così un eventuale reperto prostatico significativo.

10.2 Diagnosi e stadiazione

Il medico di medicina generale in presenza del sospetto diagnostico di carcinoma della prostata può prescrivere gli accertamenti di prima istanza; attiva inoltre le consulenze specialistiche opportune. In questa fase la sua funzione, basata sulla conoscenza dei processi di conferma diagnostica e di stadiazione e sulla comunicazione diretta con gli specialisti interessati al caso, è quella di agevolare l'adesione del paziente alle procedure necessarie, per mezzo di un "counselling" appropriato alle proprie caratteristiche umane e culturali, conosciute nel corso del rapporto continuativo di fiducia.

10.3 Terapia

Anche in questa fase la funzione del medico di medicina generale è di facilitare, in base alla conoscenza generale degli approcci terapeutici indicati nelle varie fasi della malattia e operando in connessione con i consulenti coinvolti, l'adesione del paziente alle cure:

- spiegando le modalità d'intervento e l'utilità delle procedure proposte;
- fornendo le informazioni richieste sulle possibili complicazioni iatrogene (quanto a tipologia, probabilità, possibili procedure di recupero);
- chiarendo il rapporto tra costi e benefici, e tra effetti collaterali e vantaggi della terapia;
- tenendo conto in ogni momento del sistema di valori del paziente, nei confronti del quale il medico generico si comporta come agente fiduciario.

In caso di terapia farmacologica, il medico di medicina generale si prende cura di garantire la compliance ottimale per quanto riguarda i tempi e le posologie, provvedendo anche, per i pazienti in cui risulti appropriato, a gestire la terapia in regime d'integrazione (*shared care*) con lo specialista di riferimento. Il medico di base attua una sorveglianza attiva della possibile patologia iatrogena, trattandola in prima persona quando appropriato, facendo altrimenti riferimento ai consulenti opportuni.

10.4 Follow-Up

Il medico di medicina generale si integra con gli specialisti nel gestire il controllo nel tempo del paziente dopo trattamento. Ricerca e tratta la patologia iatrogena insorgente a distanza dal trattamento; mantiene un atteggiamento vigile verso i segni di recidiva locale o a distanza, avviando nel caso il paziente alle consulenze e agli accertamenti opportuni.

Bibliografia di riferimento

Epidemiologia

1. Boyle P.

Prostate cancer epidemiology: an overview

Urologia Pratica, 2: 60-71, 1995.

2. Montie J.E.

Observations on the epidemiology and natural history of prostate cancer

Urology 44: 2-8, 1994.

3. Pavone-Macaluso M.

Does family history influence the risk of prostate cancer? In: Murphy G., Khouury S., Chatelain C., Denis L. (Eds)

Third International, Symposium on Recent Advances in Urological Cancer. Diagnosis and Treatment, pp. 29-31. Paris: SCI, 1992.

Diagnosi precoce e screening

1. Pavone-Macaluso M.

Epidemiology, prevention and screening for prostate cancer.

Eur. Urol., 29 (Suppl. 2): 49-53, 1996. [PubMed](#)

2. Schröder F.H.

Prostate cancer: to screen or not to screen? It s happening, but the case has not been made

Br. Med. J., 306: 407-408, 1993.

3. Schroder F.H., Denis L.J., Kirkels W., de Koning H.J., Standaert B.

European randomized study of screening for prostate cancer: progress report of Antwerp and Rotterdam pilot studies

Cancer, 76: 129-134, 1995. [PubMed](#)

Sintomatologia, diagnosi e stadiazione

1. Bartolozzi C., Menchi I., Lencioni R., Serni S., Lapini A., Barbanti G., Bozza A., Amorosi A., Manganeli A., Carini M. *Local staging of prostate carcinoma with endorectal coil MRI: correlation with whole-mount radical prostatectomy specimens*

Eur. Radiol., 6: 339-345, 1996. [PubMed](#)

2. Cooner W.H., Mosley B.R., Rutherford C.L. Jr., Beard J.H., Pond H.S., Terry W.J., Igel T.C., Kidd D.D. *Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonographic, digital rectal examination and prostate specific antigen*

J. Urol., 143: 1146-1154, 1990. [PubMed](#)

3. Egawa S., Uchida T., Kawakami T., Kuwao S., Koshiba K.

Assessment of sextant biopsy of the prostate for detecting cancer prior to therapy in patients clinically diagnosed as benign prostatic hyperplasia

Int. J. Urol., 2(2): 110-115, 1995. [PubMed](#)

4. Lee F., Torp-Pedersen S., Littrup P.J., McLeary R.D., McHugh T.A., Smid A.P., Stella P.J., Borlaza G.S. *Hypoechoic lesions of the prostate: clinical relevance of tumor size, digital rectal examination, and*

prostatespecific antigen

Radiology, 170: 29-32, 1989. [PubMed](#)

5. Rifkin M.D., Zerhouni E.A., Gatsonis C.A., Quint L.E., Paushter D.M., Epstein J.I., Hamper U., Walsh P.C., McNeil B.J.

Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer

N. Engl. J. Med., 323: 621-626, 1990. [PubMed](#)

6. Zattoni F., Vianello F., DiArrigo L., et al.:

Clinical staging accuracy in clinically localized carcinoma

Urologia, 62: 32-34, 1995.

Anatomia patologica

1. Cohen M.K., Arber D.A., Coffield K.S., Keegan G.T., McClintock J., Speights V.O. Jr.

Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostatic adenocarcinoma and its relationship to tumor progression

Cancer, 74: 1899-1903, 1994. [PubMed](#)

2. Epstein J.I.

Pathology of prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma of the prostate: prognostic influences of stage, tumor volume, grade and margins of resection

Semin. Oncol, 21: 527-541, 1994. [PubMed](#)

3. Epstein J.I.

Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy

Hum. Pathol., 26: 223-229, 1995. [PubMed](#)

4. Helpap B.G.T., Bostwick D.G., Montironi R.

The significance of atypical adenomatous hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia for the development of prostate carcinoma. An update.

Virchows Arch., 426: 425-434, 1995. [PubMed](#)

5. Paulson D.F., Piserchia P.V., Gardner W.

Predictors of lymphatic spread in prostatic adenocarcinoma

J. Urol., 123: 697-699, 1980. [PubMed](#)

6. Segal N.H., Cohen R.J., Haffejee Z., Savage N.

Bcl-2 proto-oncogene expression in prostate cancer and its relationship to the prostatic neuroendocrine cell.

Arch. Pathol. Lab. Med., 118: 616-618, 1994. [PubMed](#)

7. Shankey T.V., Kallioniemi O.P., Koslowski J.M., Lieber M.L., Mayall B.H. Miller G., Smith G.J.

Consensus review of the clinical utility of DNA content cytometry in prostate cancer

Cytometry, 14: 497-500, 1993. [PubMed](#)

L antigene prostatico specifico

1. Bunting P.S.

A guide to the interpretation of Serum Prostate Specific Antigen levels

Clin. Biochem., 28(3): 221-224, 1995. [PubMed](#)

2. Oesterling J.E., Jacobsen S.J., Klee G.G., Pettersson K., Piironen T., Abrahamsson P.A., Stenman U.H., Dowell B.,

Lovgren T., Lilja H.

Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios

J. Urol., 154: 1090-1095, 1995. [PubMed](#)

3. Partin A.W., Yoo J., Carter H.B., Pearson J.D., Chan D.W., Epstein J.I., Walsh P.C.

The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer

J. Urol., 150: 110-114, 1993. [PubMed](#)

4. Ruckle H.C., Klee G.G., Oesterling J.E.

Prostate-Specific Antigen: critical issues for the practicing physician

Mayo Clin. Proc., 69: 59-68, 1994. [PubMed](#)

5. Ruckle H.C., Klee G.G., Oesterling J.E.

Prostate-Specific Antigen: concept for staging prostate cancer and monitoring response to therapy

Mayo Clin. Proc., 69: 69-79, 1994. [PubMed](#)

6. Stamey T.A.

Second Stanford Conference on International standardization of Prostate-Specific Antigen immunoassays: Stanford, September 1-2, 1994

Urology, 45: 173-184, 1995. [PubMed](#)

Fattori prognostici

1. Boccardo F., Pagani L., Calabria C., et al.

Prostate cancer: biological and clinical parameters influencing disease progression

Adv. Clin. Oncol., 3: 405-422, 1991.

2. Bostwick D.G.

Gleason grading of prostatic needle biopsies: correlation with grade in 316 matched prostatectomies

Am. J. Surg. Pathol., 18: 796-803, 1994. [PubMed](#)

3. EORTC-GU Group. Data on file, 1995.

4. Logothetis C.J., Hoosein N.M., Hsieh J.T.

The clinical and biological study of androgen independent prostate cancer (AI PCa)

Semin. Oncol., 21(5): 620-629, 1994. [PubMed](#)

5. Matzkin H., Perito P.E., Soloway M.S.

Prognostic factors in metastatic prostate cancer

Cancer, 72: 3788-3792, 1993. [PubMed](#)

6. Rubagotti A., Perrotta A., Pace M., et al.:

Identificazione di diversi sottogruppi prognostici nei pazienti affetti da carcinoma prostatico allo stadio C
FORUM Trends in Experimental and Clinical Medicine, 53 (Suppl. 2): 30-31, 1995.

7. Van den Ouden D., Tribukait B., Blom J.H.M., Fossa D.S., Kurth K.H., ten Kate F.J.W., Heiden T., Wang N., Schröder F.H.

Deoxyribonucleic acid ploidy of core biopsies and metastatic lymph nodes of prostate cancer patients: impact on time to progression. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group.

J. Urol., 150: 400-406, 1993. [PubMed](#)

Terapia chirurgica

1. Eggleston J.C., Walsh P.C.

Radical prostatectomy with preservation of sexual function: pathological findings in the first 100 cases

J. Urol., 134: 1146-1148, 1985. [PubMed](#)

2. Moon T.D., Brawer M.K., Wilt T.J.

Prostate intervention versus observation trial (PIVOT): a randomized trial comparing radical prostatectomy with palliative expectant management for treatment of clinically localized prostate cancer. PIVOT Planning Committee

J. Natl. Cancer Inst. Monogr., (19): 69-71, 1995. [PubMed](#)

3. Pagano F., Oliva G., Piazza R., et al.:

Prostatectomia radicale: principi e tecnica

Urologia, 57: 106-109, 1990.

4. van den Ouden D., Davidson P.J., Hop W., Schroder F.H.

Radical prostatectomy as a locally advanced (stage T3) prostate cancer

J. Urol., 151: 646-651, 1994. [PubMed](#)

5. Walsh P.C., Jewett H.J.

Radical surgery for prostatic cancer

Cancer, 45: 1906-1911, 1980. [PubMed](#)

Terapia radiante e radioterapia metabolica

1. Bagshaw M.A., Cox R.S., Ray G.R.

Status of radiation treatment of prostate cancer at Stanford University

NCI Monogr., 7: 47-60, 1988. [PubMed](#)

2. Dearnaley D.P.

Radiotherapy for prostate cancer: the changing scene

Clin. Oncol. (R Coll Radiol), 7: 147-150, 1995. [PubMed](#)

3. Gerber R.L., Smith A.R., Owen J., Hanlon A., Wallace M., Hanks G.
Patterns of care survey results: treatment planning for carcinoma of the prostate
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 33(4): 803-808, 1995. [PubMed](#)
4. Hanks G.E.
External beam radiation treatment for prostate cancer: still the gold standard
Oncology, 6: 79-89, 1992. [PubMed](#)
5. Leibel S.A., Fuks Z., Zelefsky M.J., Whitmore W.F. Jr.
The effects of local and regional treatments on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 28: 7-16, 1994. [PubMed](#)
6. Leibel S.A., Zelefisky M.J., Ktitcher G.J., et al.:
The biological basis and clinical application of three-dimensional conformal external beam radiation therapy in carcinoma of the prostate
Semin. Oncol., 21: 580-597, 1994. [PubMed](#)
7. Oldham M., Webb S.
The optimization and inherent limitations of 3D conformal radiotherapy treatment plans of the prostate
Br. J. Radiol., 68: 882-893, 1995. [PubMed](#)
8. Perez A.A., Pilepich M.V., Zivnuska F.
Tumor control in definitive irradiation of localized carcinoma of the prostate
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 12: 523-531, 1986. [PubMed](#)
9. Sandler H.M., McLaughlin P.W., Ten Haken R.K., Addison H., Forman J., Lichter A.
Three dimensional conformal radiotherapy for the treatment of prostate cancer: low risk of chronic rectal morbidity observed in a large series of patients
Int. J. Radiat. Oncol Biol. Phys., 33: 797-801, 1995. [PubMed](#)
10. Scher H.I., Chung L.W.K.
Bone metastasis: improving the therapeutic index
Semin. Oncol., 21(5): 630-656, 1994. [PubMed](#)

Terapia ormonale

1. Armas O.A., Aprikian A.G., Melamed J., Cordon-Cardo C., Cohen D.W., Erlandson R., Fair W.R., Reuter V.E.
Clinical and pathobiological effects of neoadjuvant total androgen ablation therapy on clinical localized prostatic adenocarcinoma
Am. J. Surg. Pathol., 18: 979-991, 1994. [PubMed](#)
2. Boccardo F., Pace M., Rubagotti A., Guarneri D., Decensi A., Oneto F., Martorana G., Giuliani L., Selvaggi F., Battaglia M., et al.
Goserelin acetate with or without flutamide in the treatment of patients with locally advanced or metastatic prostate cancer. The Italian Prostatic Cancer Project (PONCAP) Study Group.

Eur. J. Cancer, 29A: 1088-1093, 1993. [PubMed](#)

3. Chodak G., Sharifi R., Kasimis B., Block N.L., Macramalla E., Kennealey G.T.

Single-agent therapy with bicalutamide: a comparison with medical or surgical castration in the treatment of advanced prostate carcinoma

Urology, 46: 849-855, 1995. [PubMed](#)

4. Debruyne F.M.J., Dijkman G.A.

Advances and trends in hormonal therapy for advanced prostate cancer

Eur. Urol., 28: 177-188, 1995. [PubMed](#)

5. Decensi A.U., Boccardo F., Guarneri D., Positano N., Paoletti M.C., Costantini M., Martorana G., Giuliani L.

Monotherapy with nilutamide, a pure nonsteroidal antiandrogen, in untreated patients with metastatic carcinoma of the prostate

J. Urol., 146: 377-381, 1991. [PubMed](#)

6. Denis L.

Commentary on maximal androgen blockade in prostate cancer: a theory to put into practice?

Prostate, 27(5): 233-240, 1995. [PubMed](#)

7. Denis L.

Maximal androgen blockade. In: Motta M., Serio M. (Eds). Sex Hormones and Antihormones in Endocrine Dependent Pathology: Basic and Clinical Aspects.

Excerpta Medica International Congress Series, pp. 177-185, 1994.

8. Denis L.J., Mahler C.

Primary endocrine treatment of advanced prostate cancer

In: Denis L. (Ed). Prostate Cancer 2000, European School of Oncology ESO Monograph Series, pp. 71-82, 1994.

9. Goldenberg S.L., Bruchovsky N., Gleave M.E., Sullivan L.D., Akakura K.

Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: a preliminary report

Urology, 45 (5): 839-844, 1995. [PubMed](#)

10. Kuhn M.W., Weissbach L., Hinke A.

Primary therapy of metastatic prostate carcinoma with depot gonadotropin-releasing hormone analogue goserelin versus estramustine phosphate

Urology, 43 (Suppl): 61-67, 1994. [PubMed](#)

11. Pilepich M.V., Caplan R., Byhardt R.W., et al.:

Phase III trial of adjuvant androgen suppression using goserelin in patients with carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 32 (Suppl. I): 188, Abs. 95, 1995.

12. *Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group.*

Lancet, 346: 265-269, 1995. [PubMed](#)

13. Roessler W., Hinke A., Wieland W.F.

Experience in advanced prostatic cancer: orchiectomy and flutamide versus orchiectomy and estramustine

phosphate

Urology, 43 (2 Suppl): 57-60, 1994. [PubMed](#)

14. Schellhammer P., Sharifi R., Block N., Soloway M., Venner P., Patterson A.L., Sarosdy M., Vogelzang N., Jones J., Kolvenbag G.

A controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy, in patients with advanced prostate cancer

Urology, 45 (5): 745-752, 1995. [PubMed](#)

15. Schmidt J.D., Gibbons R.P., Murphy G.P., Bartolucci A.

Adjuvant therapy for localized prostate cancer

Cancer, 71 (Suppl. 3): 1005-1013, 1993. [PubMed](#)

16. Tyrrell C.J., Altwein J.E., Klippel F., Varenhorst E., Lunglmayr G., Boccardo F., Holdaway I.M., Haefliger J.M., Jordaan J.P.

A multicenter randomized trial comparing the luteinizing hormone releasing analogue Goserelin acetate alone and with Flutamide in the treatment of advanced prostate cancer

J. Urol., 146: 1321-1326, 1991. [PubMed](#)

Terapia dei tumori non ormonodipendenti

1. Dawson N.A., Cooper M.R., Figg W.D., Headlee D.J., Thibault A., Bergan R.C., Steinberg S.M., Sausville E.A., Myers C.E., Sartor O.

Antitumor activity of suramin in hormone-refractory prostate cancer controlling for hydrocortisone treatment and flutamide withdrawal as potentially confounding variables

Cancer, 76(3): 453-462, 1995. [PubMed](#)

2. Kantoff P.W.

New agents in the therapy of hormone-refractory patients with prostate cancer

Semin. Oncol., 22 (Suppl. 1): 32-34, 1995. [PubMed](#)

3. Kelly W.K., Scher H.I., Mazumdar M., Pfister D., Curley T., Leibertz C., Cohen L., Vlamis V., Dnistrian A., Schwartz M.

Suramin and hydrocortisone: determining drug efficacy in androgen-independent prostate cancer

J. Clin. Oncol., 13: 2214-2222, 1995. [PubMed](#)

4. Perry C.M., McTavish D.

Estramustine phosphate sodium. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in prostate cancer

Drugs Aging, 7: 49-74, 1995. [PubMed](#)

5. Tannock I., Osoba D., Ernst S., et al.:

Chemotherapy with mitoxantrone and prednisone palliates patients with hormone resistant prostate cancer (HRPC). Results of a randomized Canadian trial.

Proc. Ann. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol., 14: 653, p. 245, 1995.

6. Tu S.M., McConnell K., Marin M.C., Campbell M.L., Fernandez A., von Eschenbach A.C., McDonnell T.J.

Combination adriamycin and suramin induces apoptosis in bcl-2 expressing prostate carcinoma cell.

Cancer Letters, 93: 147-155, 1995. [PubMed](#)

7. Yagoda A., Petrylak D.

Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer

Cancer, 71 (Suppl. 3): 1089-1109, 1993. [PubMed](#)

Follow-up

1. Fossa S.D., Aass N., Opjordsmoen S.

Assessment of quality of life in patients with prostate cancer

Semin. Oncol., 21: 657-661, 1994. [PubMed](#)

2. Boccardo E., Calais Da Silva F., Selvaggi E.P., Debruyne F.M.J.

Il ruolo del follow-up nella qualità della vita del paziente con carcinoma prostatico avanzato

Medico e Paziente, 16 (Suppl.), Edifiarm, 1994.



Consiglio Nazionale delle Ricerche

**BASI SCIENTIFICHE
PER LA DEFINIZIONE DI LINEE GUIDA
IN AMBITO CLINICO PER I TUMORI**

I tumori dell'utero e dell'ovaio

Coordinatore:

P. Zola, Torino

Gruppo di lavoro:

G. Atlante, Roma

A. Cardinale, Palermo

P. Conte, Pisa

M. De Lena, Bari

G. De Palo, Milano

W. Grigioni, Bologna

G. Paganelli, Milano

S. Pecorelli, Milano

G. Sannazzari, Torino

Medico di famiglia:

M. Lerda, Cuneo

Gruppo di consenso:

P.L.Benedetti Panici, Roma

U. Bianchi, Brescia

M. Colafranceschi, Firenze

N. Colombo, Monza MI

A. D Errico, Bologna

S. Di Leo, Catania

F. Landoni, Monza MI

A. Lo Casto, Palermo

T. Maggino, Padova

L. Magno, Brescia

C. Mangioni, Monza MI

N. Ragni, Genova

U. Ricardi, Torino

E. Sartori, Brescia

P. Sismondi, Torino

Premessa

Le neoplasie dell'utero, comprendendo con tale termine sia il carcinoma della cervice sia quello del corpo, e le neoplasie epiteliali maligne dell'ovaio rappresentano la maggioranza della patologia oncologica femminile.

La peculiarità di ciascuno dei tre tumori rende l'approccio diagnostico e terapeutico differente nei vari

casi. Pertanto devono essere considerati come entità profondamente distinte tra loro, anche se è sempre il ginecologo oncologo a definire la strategia terapeutica.

La letteratura disponibile non è univoca sulla procedura ottimale per controllare la malattia, conservando la miglior qualità di vita possibile. Accanto a quest'incertezza della letteratura, esistono inoltre situazioni sul territorio nazionale molto difforni tra loro in termini di attrezzature disponibili e di esperienza degli operatori. Ciò rende il trattamento di queste neoplasie molto disomogeneo e difficilmente confrontabile.

In questo capitolo sono riportati lo stato dell'arte e le basi clinico-scientifiche per impostare la definizione di linee guida per la diagnosi e la terapia di queste neoplasie. Il lavoro è stato redatto da un gruppo di lavoro interdisciplinare composto da ginecologi oncologi, radioterapisti, oncologi medici, anatomopatologi, radiologi e medici di medicina generale. Il documento si articola in tre sezioni distinte dedicate rispettivamente al carcinoma dell'endometrio, dell'ovaio e del collo dell'utero. Le tre sezioni sono molto differenti tra loro, rispecchiando la diversa storia naturale delle neoplasie e le differenti strategie terapeutiche. Per ogni neoplasia si è cercato di spiegare sia le conoscenze acquisite, sia i punti controversi e ancora oggetto di studio, per fare il punto sulle conoscenze attuali nel modo più esaustivo possibile, pur nella sinteticità del documento.

CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

1.0 Epidemiologia

Nell'ultimo ventennio il carcinoma dell'endometrio è diventata la neoplasia pelvica più frequente nella donna. Si stima che ogni anno in Italia si verifichino circa 5.000 nuovi casi di carcinoma dell'endometrio, corrispondenti a circa il 15% di tutte le neoplasie. Il carcinoma dell'endometrio è il quarto per frequenza dopo quelli della mammella, del polmone e del colon. Pur essendo una malattia della postmenopausa, il 25% dei casi si verifica nelle donne in età premenopausale, e il 2% in donne con meno di 40 anni.

L'uso di contraccettivi estroprogestinici esercita un effetto protettivo proporzionale alla durata di assunzione, e persistente nel tempo per alcuni anni dopo la sospensione del farmaco. L'impiego di una terapia sostitutiva ormonale per la menopausa secondo uno schema bilanciato (con l'aggiunta cioè agli estrogeni dei progestinici) non aumenta il rischio di sviluppare la malattia.

Per le pazienti affette da carcinoma della mammella in trattamento con tamoxifen è stato segnalato un maggior rischio di sviluppare una neoplasia endometriale.

2.0 Sintomatologia

Il carcinoma dell'endometrio è spesso sintomatico: una perdita ematica vaginale in età peri o postmenopausale, o una perdita ematica intermestruale ricorrente in epoca premenopausale possono essere il campanello d'allarme.

Una perdita ematica in età postmenopausale è espressione di un carcinoma dell'endometrio in un'elevata percentuale di casi, che aumenta in maniera proporzionale all'età. Soltanto in meno della metà dei casi questa sintomatologia è dovuta a patologia non neoplastica, come l'atrofia, l'iperplasia o un polipo.

La precocità della sintomatologia fa sì che oltre il 70% dei casi siano riconosciuti quando il tumore è ancora contenuto all'interno dell'utero.

3.0 Diagnostica

Di fronte ad una paziente sintomatica, la valutazione istologica è obbligatoria. Può essere raggiunta attraverso il classico raschiamento uterino frazionato, che però oggi tende ad essere sostituito progressivamente da tecniche meno o per niente invasive, anche ambulatoriali.

3.1 Isteroscopia

L'isteroscopia permette di valutare la topografia e l'estensione macroscopica della lesione, di visualizzare gli angoli tubarici, l'istmo ed il canale cervicale. Consente inoltre di effettuare, in maniera orientata dall'esame panoramico, prelievi biotici. In casi selezionati permette anche di effettuare prelievi sotto controllo visivo.

3.2 Ecotomografia

La valutazione dello spessore della rima endometriale mediante ecotomografia con sonda endovaginale permette la diagnosi differenziale tra endometrio atrofico ed endometrio iperplastico. Lo spessore medio della rima endometriale in età postmenopausale è 1-3 millimetri. Nelle donne in terapia ormonale sostitutiva in menopausa lo spessore della rima endometriale è circa 5-6 mm. Nelle donne in trattamento con tamoxifen, invece, la valutazione ecografica dello spessore della rima endometriale, pur diffusamente impiegata, è gravata da un alto numero di falsi positivi che ne limitano il valore predittivo.

3.3 Citologia endometriale

La citologia endometriale, mediante aspirazione, lavaggio o abrasione diretta della cavità, non trova indicazione nella paziente asintomatica. Tecniche di prelievo istologico ambulatoriale mininvasive (aspirazione o biopsia in striscia) eseguite alla cieca non forniscono risultati di attendibilità pari a quella del raschiamento endouterino, ma hanno un'indicazione specifica dopo l'esame isteroscopico. I metodi di aspirazione forniscono comunque materiale più abbondante e rappresentativo rispetto alla biopsia in striscia (ansa di Novale).

Lo screening attraverso la citologia vaginale e cervicale secondo Papanicolau (il ben noto Pap test), utile nel carcinoma cervicale, non ha alcun ruolo nella diagnosi endometriale: l'eventuale riconoscimento del carcinoma dell'endometrio è del tutto occasionale.

4.0 Istopatologia sul materiale prelevato a scopo bioptico

La classificazione istologica ufficiale del carcinoma dell'endometrio è quella dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (1994). Prevede sette istotipi: l'adenocarcinoma endometrioidale, i carcinomi sierosi, a cellule chiare, mucinoso, squamocellulare, indifferenziato e misto.

Il carcinoma tipico dell'endometrio è l'adenocarcinoma endometrioidale, di cui esistono due rare varianti: quella secretoria e quella a cellule ciliate. In un adenocarcinoma endometrioidale aspetti papillari e villoghiandolari possono essere presenti senza per questo costituire una varietà a sé: vanno però valutati criticamente per la diagnosi differenziale con il carcinoma sieroso. Una variante dell'adenocarcinoma endometrioidale è l'adenocarcinoma con differenziazione squamosa. Si ha quando nell'adenocarcinoma è presente una differenziazione squamosa focale, che può avere caratteri morfoistologici di benignità (adenocantoma) o di malignità (carcinoma adenosquamoso). Attualmente si preferisce riunire i due istotipi nella definizione "adenocarcinoma con differenziazione squamosa", seguita dal grading eseguito sulla componente ghiandolare.

La forma più frequente è l'adenocarcinoma endometrioidale che rappresenta circa il 70% del totale. Ci sono tre gradi di adenocarcinoma (G1, G2 e G3), in rapporto all'architettura e alle atipie citologiche. I gradi più frequenti sono il G1 ed il G2, mentre il G3 incide per circa il 10% dei casi. Una certa variabilità intersoggettiva nella valutazione istologica del grading è comunque inevitabile. Istotipo e grading identificati sul materiale bioptico in alcuni casi possono essere modificati all'esame del pezzo operatorio.

In base ai dati epidemiologici e clinici il carcinoma dell'endometrio viene distinto in due categorie in base alla patogenesi, una correlata agli estrogeni e una indipendente.

La prima categoria è rappresentata dall'adenocarcinoma endometrioidale con le sue varianti. Il carcinoma estrogenocorrelato ha alcune caratteristiche: insorgenza preferenziale in età pre o perimenopausale; associazione con un'esposizione eccessiva a estrogeni esogeni (terapia ormonale sostitutiva non bilanciata) o endogeni; prognosi di solito favorevole. Istologicamente si osserva un'iperplasia dell'endometrio; il grado è più spesso bene o moderatamente differenziato e l'invasione dell'endometrio è in genere limitata.

La seconda categoria patogenetica è rappresentata dal carcinoma sieroso, dal carcinoma a cellule chiare e dal carcinoma adenosquamoso e indifferenziato. Questi costituiscono un terzo dei casi, non sono associati con l'esposizione ad estrogeni, sono tipici dell'età postmenopausale e hanno una prognosi sfavorevole. Istologicamente si osserva un'atrofia dell'endometrio. La neoplasia è spesso poco differenziata, ed è comune un'estesa infiltrazione del miometrio.

La discriminazione tra le due categorie si basa su criteri morfologici e non sulla situazione endocrina della paziente. La valutazione ormonale non ha valore poiché i livelli plasmatici di androstenedione, estrone, estradiolo e testosterone nelle pazienti in postmenopausa con e senza carcinoma dell'endometrio sono analoghi a quelli riscontrati in donne comparabili per peso ed età.

5.0 Vie di diffusione

La diffusione del carcinoma dell'endometrio avviene per estensione diretta, per via linfatica e per via ematica.

5.1 Estensione diretta

Il tumore può estendersi verso il miometrio, il canale cervicale e l'esocervice, verso le tube, l'ovaio, la vescica e la cavità peritoneale. L'estensione al perimetrio è considerata malattia extra-uterina. L'estensione verso il canale cervicale e l'esocervice classifica la neoplasia al secondo stadio. L'estensione diretta alle tube (invasione del tratto intramurale) non modifica lo stadio. L'estensione verso la vescica ed il retto è rara: essa fa classificare il tumore allo stadio IV.

5.2 Diffusione per impianto libero

Elementi cellulari distaccatisi dal tumore si possono disseminare nel lume tubarico e quindi nella cavità peritoneale. La citologia peritoneale (liquido libero o da lavaggio) è positiva nel 7% circa delle pazienti con tumore confinato all'utero.

5.3 Diffusione per via linfatica

La diffusione per via linfatica consente alle cellule maligne di raggiungere il parametrio, la vagina, le tube, le ovaie ed i linfonodi retroperitoneali, pelvici e lomboaortici. L'interessamento della vagina oltre che per via linfatica può avvenire per estensione diretta. La diffusione alle ovaie e alla parte non intramurale delle tube avviene attraverso i linfatici del mesoovario e del mesosalpinge. Metastasi linfonodali si riscontrano nel 5-15% delle pazienti con tumore limitato al corpo uterino e nel 20-30% delle pazienti con tumore esteso alla cervice. Le stazioni pelviche sono le più colpite. Metastasi isolate ai linfonodi lomboaortici sono rare (0,5-3%), ma il rischio aumenta in caso di positività dei linfonodi pelvici.

5.4 Diffusione per via ematica

La diffusione per via ematica a fegato, polmoni e scheletro non è frequente ed è tardiva, caratteristica della fase terminale.

6.0 Stadiazione

La stadiazione dei carcinomi ginecologici, secondo il sistema TNM è universalmente accettata per stimare la prognosi, definire la terapia più adatta e per valutare i risultati. Consente una descrizione dell'estensione della malattia neoplastica in un dato momento, ricorrendo a tre parametri:

-

- l'estensione del tumore primario (fattore T);
-
- l'estensione del coinvolgimento linfonodale (fattore N);
-
- le metastasi a distanza (fattore M).

La combinazione dei tre elementi permette di assegnare il singolo tumore ad uno stadio, che ha una prognosi e una terapia proprie.

La stadiazione clinica (cTNM) è impiegata per valutare l'estensione della malattia prima di intraprendere qualsiasi terapia. La stadiazione chirurgica (sTNM) consente l'acquisizione di elementi aggiuntivi sull'estensione del processo neoplastico nelle pazienti sottoposte alla resezione di ovaio, utero o endometrio. La stadiazione patologica (pTNM) consente infine precisazioni sul materiale patologico asportato nel corso dell'exeresi chirurgica, mentre la stadiazione autoptica (aTNM) fornisce informazioni post mortem.

6.1 Valutazione della diffusione

Una volta diagnosticato un carcinoma dell'endometrio, bisogna condurre alcuni accertamenti per valutare la diffusione della malattia:

- esame clinico;
- colposcopia con studio delle pareti vaginali;
- valutazione del canale cervicale (isteroscopia o raschiamento frazionato, se non eseguiti in precedenza);
- ecografia transvaginale per valutare l'infiltrazione endometriale e l'anatomia degli annessi.

La profondità dell'invasione del miometrio, oltre che con l'ecografia transvaginale, può essere definita mediante la risonanza magnetica, che valuta anche la situazione della pelvi nel suo complesso. In presenza di una sintomatologia riferibile ad altri distretti, sono indicati esami specifici. La valutazione del retroperitoneo, non essendo attendibile con le attuali tecniche di imaging, andrà fatta, nel caso, durante l'intervento.

6.2 Le classificazioni

Le classificazioni più seguite sono quella della Federazione internazionale di ginecologia ed ostetricia, FIGO (1988), e quella dell'Unione internazionale contro il cancro (UICC) definita come TNM (1992).

La classificazione FIGO 1988 specifica che:

- il carcinoma del corpo dell'utero viene stadionato chirurgicamente, pertanto non sono più applicabili le procedure usate nel passato per la determinazione dello stadio, come il raschiamento frazionato per differenziare lo stadio I dallo stadio II;
- un certo numero di pazienti con carcinoma dell'endometrio è trattato in prima istanza con radioterapia: in questi casi va usata la stadiazione clinica della FIGO (1971), specificando questo tipo di stadiazione.

La classificazione TNM è analoga alla classificazione FIGO.

Nel "TNM Supplement 1993. A Commentary on Uniform Use" vengono apportate le seguenti specificazioni:

- T3A o FIGO IIIa include i casi con interessamento discontinuo degli annessi o della sierosa pelvica.
- L invasione della parete della vescica o del retto è classificata T2B. L invasione della mucosa della vescica o del retto è classificata T4.
- L estensione clinica alla/e parete/i della pelvi è classificata T3B.

7.0 Terapia primaria

7.1 Chirurgia

La chirurgia è il trattamento di elezione nella maggior parte delle pazienti con carcinoma endometriale, vista la diagnosi frequente negli stadi iniziali.

Tabella classificazione FIGO (1988) E TNM (1992) per il carcinoma dell endometrio

<i>Ia</i>	Tumore limitato all endometrio	T1A
<i>Ib</i>	Tumore con invasione del miometrio= ½	T1B
<i>Ic</i>	Tumore con invasione del miometrio >½	T1C
<i>IIa</i>	Tumore con interessamento ghiandolare endocervicale	T2A
<i>IIb</i>	Tumore con interessamento dello stroma cervicale	T2B
<i>IIIa</i>	Tumore con interessamento della sierosa, e/o degli annessi e/o con citologia peritoneale positiva per cellule tumorali maligne	T3A
<i>IIIb</i>	Metastasi vaginali	T2B
<i>IIIc</i>	Metastasi ai linfonodi pelvici e/o paraaortici	T indifferente

IVa	Tumore con invasione della vescica e/o del retto	T4
IVb	Metastasi a distanza, inclusive delle metastasi endo-addominali e/o dei linfonodi inguinali	T indifferente N indifferente M1

L approccio chirurgico consente di giungere ad una corretta stadiazione e di conseguenza di porre l indicazione all eventuale terapia postchirurgica. Le procedure di stadiazione chirurgica prevedono:

- ispezione dell addome e della pelvi per individuare eventuali localizzazioni extrauterine e per eseguire le biopsie;
- ispezione delle catene linfonodali pelviche e lomboaortiche;
- prelievo di eventuale liquido libero in cavità o lavaggio peritoneale ai fini dell esame citologico (consigliabile).

La terapia chirurgica consiste nell isterectomia totale extrafasciale con ovarosalpingectomia bilaterale. Il campionamento linfonodale è obbligatorio nei casi di tumore a istotipo sfavorevole, o poco differenziato, o con infiltrazione miometriale profonda o con diffusione extrauterina.

Il carcinoma intramucoso non richiede un campionamento linfonodale, indipendentemente dal tipo e dal grado istologico del tumore.

L isterectomia per via vaginale trova indicazione solo nelle pazienti obese o con gravi patologie concomitanti, che controindichino l intervento per via addominale.

L isterectomia radicale trova indicazione nelle neoplasie macroscopicamente estese alla cervice uterina; in tali casi è anche indicata la linfadenectomia sistematica pelvica e selettiva lomboaortica.

Il trattamento chirurgico porta con sé possibili complicazioni da valutare caso per caso in rapporto al tipo di paziente e al tipo di intervento.

7.2 Radioterapia

La radioterapia esclusiva trova indicazione solo alle rare pazienti non operabili per gravi patologie concomitanti (2%) o per la presenza di una malattia localmente avanzata (parametri clinicamente positivi, diffusione al terzo inferiore della vagina, diffusione alla vescica o al retto). Tali condizioni cliniche sono comunque poco frequenti (2-3%).

Nel primo caso può essere sufficiente un trattamento brachiterapico; nel secondo caso è indispensabile un tempo di radioterapia transcutanea, eventualmente completato dalla brachiterapia.

7.3 Chemioterapia primaria

Il trattamento chemioterapico primario non trova indicazione nel carcinoma endometriale, se non nella malattia metastatica o avanzata.

8.0 Esame del pezzo operatorio e fattori prognostici

L'esame del pezzo operatorio è fondamentale per la valutazione della prognosi. Si è già detto dell'istotipo e del grado che, identificati in fase preoperatoria, devono essere convalidati dall'esame del pezzo operatorio.

L'entità dell'infiltrazione miometriale, se presente, deve essere specificata in funzione dell'estensione alla metà interna (M1) o esterna (M2) del miometrio. Andrà annotata l'eventuale estensione al perimetrio. La diffusione alla cervice dovrà essere segnalata indicando se è interessata la sola mucosa endocervicale oppure lo stroma cervicale. La diffusione extrauterina dovrà essere attentamente ricercata nel connettivo pericervicale, a livello tubarico, ovarico e vaginale.

Nei casi in cui è stato fatto il campionamento linfonodale con indicazione della sede del prelievo, sarà indispensabile riportarne nel referto l'indicazione topografica.

Altri elementi patologici di probabile significato prognostico, anche se ancora in fase di studio, sono: la sede della neoplasia (iuxtaistmica), le caratteristiche dell'endometrio non neoplastico circostante e l'invasione degli spazi vascolari, la superficie endometriale libera dal tumore.

Una citologia peritoneale positiva si associa di solito alla presenza di altri fattori sfavorevoli. Va tuttavia segnalato che alcuni autori le attribuiscono un valore prognostico indipendente.

9.0 Programmazione terapeutica postchirurgica

I tumori intramucosi, ossia i tumori limitati al solo endometrio (stadio Ia) ed eventualmente anche diffusi alla sola mucosa del canale cervicale (stadio IIa), indipendentemente dal tipo e dal grado istologico, non richiedono una terapia postchirurgica.

I tumori con invasione limitata alla metà interna del miometrio (stadio Ib), se il grado di differenziazione è favorevole (G1-G2) non richiedono un ulteriore trattamento, mentre nei casi con grado di differenziazione o istotipo sfavorevoli viene generalmente impiegato un trattamento adiuvante.

Nei tumori che invadono la metà esterna del miometrio (Ic), qualunque sia l'istotipo e il grado di differenziazione, viene generalmente impiegata una terapia adiuvante.

9.1 Indicazione ai trattamenti adiuvanti

Il trattamento adiuvante più diffuso e accettato è la radioterapia esterna sulla pelvi, la cui efficacia è

dimostrata però solo per il controllo locale della malattia.

Sia l'ormonoterapia, sia la brachiterapia sulla cupola vaginale non trovano oggi alcuna indicazione come trattamento adiuvante. La distribuzione delle recidive (locali o a distanza) potrebbe suggerire l'uso come terapia adiuvante di una chemioterapia in alternativa alla radioterapia: sono in corso studi clinici volti a verificare l'efficacia comparata di questi due trattamenti.

I tumori con invasione dello stroma cervicale (stadio IIb) non sottoposti a chirurgia adeguata (isterectomia radicale con annessiectomia bilaterale e linfadenectomia pelvica) devono essere trattati con radioterapia postoperatoria.

Nei tumori con diffusione alla tuba e all'ovaio (stadio IIIa) non è documentata l'utilità di un trattamento adiuvante post-chirurgico, anche se i dati delle serie retrospettive sembrano suggerire un trattamento chemioterapico soprattutto per gli istotipi sfavorevoli (sierosopapillifero, adenosquamoso e a cellule chiare). Nei tumori con coinvolgimento della vagina (stadio IIb) il trattamento radioterapico è il trattamento di scelta. Nei tumori con coinvolgimento linfonodale (stadio IIc) è consigliato un trattamento post-chirurgico. Attualmente il trattamento più impiegato in questa condizione è la radioterapia. Alcuni elementi della storia naturale della malattia suggeriscono una possibile utilità della chemioterapia, ma non vi sono ancora studi clinici controllati a sostegno di tale indicazione.

I tumori con estensione alla vescica o al retto, così come i tumori con metastasi a distanza alla diagnosi (stadi IVa e IVb), hanno una prognosi molto sfavorevole e sono trattati con un'indicazione personalizzata.

9.2 Riprese di malattia e controllo periodico dopo trattamento

Le recidive vengono distinte rispetto alla sede in:

- recidiva vaginale isolata (cupola o parete);
- recidiva pelvica centrale;
- recidiva pelvica regionale (pareti e/o linfonodi);
- recidiva a distanza.

Le recidive vaginali isolate sono di due tipi:

- sulla cupola vaginale, dovuta ad una diffusione neoplastica intraoperatoria;
- sul terzo inferiore della vagina, dovuta ad una disseminazione vascolare più spesso linfatica che ematica.

La prima si verifica in genere entro 6 mesi, la seconda entro i 2 anni dalla prima terapia. Le riprese a distanza più frequenti sono quelle polmonari, epatiche ed ossee.

Il 75% delle recidive compare entro 2 anni. Le pazienti dovrebbero pertanto essere seguite con uno stretto follow-up con esame pelvico, colpocitologia, vaginoscopia e visita generale. La vaginoscopia con test di Schiller e la colpocitologia permettono di diagnosticare precocemente una recidiva superficiale vaginale, facilitandone la cura.

Dopo il secondo anno le pazienti vanno seguite ogni 6 mesi alla ricerca delle metastasi più frequenti. Accertamenti specifici di diagnostica per immagini (TC, RM) dovranno essere eseguiti per quesiti clinici specifici ed in riferimento alla classe di rischio della paziente e al trattamento effettuato.

Va ricordato che sono possibili riprese di malattia anche dopo un lungo intervallo dal trattamento primario. Il follow-up di queste pazienti deve pertanto essere continuato, con cadenza annuale, anche dopo il quinto anno.

10.0 Trattamento delle riprese di malattia

Le recidive superficiali sulla cupola vaginale possono essere risolte con la sola brachiradioterapia. Il trattamento delle recidive pelviche, centrali e regionali va personalizzato in base alle loro dimensioni, al tempo di comparsa e al trattamento precedente.

Una recidiva pelvica centrale o laterale, se di piccole dimensioni ed in pazienti non pretrattate con radioterapia esterna, può essere affrontata con la radioterapia esterna.

I trattamenti di elezione delle riprese a distanza sono la chemioterapia e la terapia ormonale. La chemioterapia si avvale del platino e dei suoi derivati, e delle antracicline, con risposte intorno al 20-25%. La terapia ormonale si avvale dei progestinici a dosi medio alte (160-1.000 mg die) a seconda dei farmaci usati.

Si può prendere in considerazione un approccio chirurgico in caso di metastasi viscerali isolate.

11.0 Prognosi

La prognosi per una paziente con neoplasia limitata al corpo dell'utero (stadio I) varia dal 70 al 95% di sopravvivenza a cinque anni, in funzione del grado istologico e dell'infiltrazione miometriale, essendo migliore per le neoplasie ben differenziate con minima o assente infiltrazione miometriale, e peggiore per quelle con questi elementi prognostici di segno sfavorevole.

Anche le pazienti con una neoplasia a diffusione cervicale, quando trattate con una terapia chirurgica adeguata ed una terapia adiuvante se necessario, hanno una buona sopravvivenza a cinque anni (70-80%).

Le neoplasie al terzo stadio dimostrano una prognosi diversa in rapporto alla sede della diffusione extrauterina (30-60%); in tale ambito la prognosi è migliore in caso di sola citologia peritoneale positiva (fino all'80%) ed inferiore per neoplasie con ampia diffusione pelvica e linfonodale e/o metastasi ovariche.

La prognosi delle pazienti con neoplasia al quarto stadio è di solito pessima (0-15%) in rapporto alla presenza o meno di localizzazioni secondarie extrapelviche e alle condizioni generali (performance status) che possono condizionare le scelte terapeutiche personalizzate.

12.0 Note generali

Il carcinoma dell'endometrio e le forme precancerose sono precocemente sintomatici. Pertanto l'eventuale ruolo di uno screening (ecografico o citologico) è ancora da documentare. Non sono perciò attualmente raccomandabili singole iniziative in tal senso, al di fuori di studi controllati.

Nel controllo delle pazienti con neoplasia endometriale è utile ricordare la frequente associazione del tumore con neoplasie del colon, della mammella e dell'ovaio. In particolare è raccomandabile un controllo della mammella, per la diagnosi precoce delle neoplasie in postmenopausa, visto che alcuni fattori di rischio sono comuni a tumore mammario e tumore endometriale.

L'endometrio può essere sede di localizzazioni secondarie di altri tumori soprattutto di origine annessiale e del colonretto.

Le pazienti trattate per carcinoma dell'endometrio che desiderano assumere una terapia sostitutiva per la menopausa devono essere avvisate del fatto che, pur non essendo stato descritto un aumento del rischio di recidiva nelle donne trattate, esso non può essere escluso: i dati sono ancora preliminari e molto scarsi.

13.0 Direzioni future

- Definizione del ruolo delle tecniche di imaging per la valutazione preoperatoria dell'invasione miometriale;
- definizione del ruolo delle cellule neoplastiche nella citologia peritoneale;
- definizione del ruolo della linfadenectomia pelvica;
- identificazione e ruolo di marcatori di aggressività biologica e di risposta ai diversi trattamenti, quali recettori ormonali, proliferazione, contenuto di DNA, espressione di oncogeni e geni oncosoppressori.

TUMORI EPITELIALI DELL'OVAIO

14.0 Epidemiologia

L'incidenza dei tumori epiteliali dell'ovaio, considerando la fascia di età che va dai 35 ai 65 anni è di 15 casi ogni centomila donne. Il picco di incidenza varia in base al tipo di tumore: le forme borderline colpiscono soprattutto nella terza o quarta decade, quelle invasive nella quinta o sesta decade. La mortalità in Italia è attorno ai tremila decessi all'anno. Va ricordato infine che nella maggior parte dei casi (80%) il tumore ovarico è di tipo epiteliale.

15.0 Fattori di rischio

I principali sono la nulliparità o la scarsa parità, e l'infertilità. Sulla base di osservazioni indirette, è stato ipotizzato che l'uso di gonadotropine per stimolare l'ovulazione in donne infertili possa essere messo in relazione a un'augmentata incidenza di neoplasie ovariche. Allo stato attuale non esistono però dati che permettano di convalidare tale ipotesi.

Circa il 5% delle neoplasie ovariche riconosce, quale fattore di rischio principale, la familiarità. Le sindromi genetiche individuate sono:

- la *Breast-ovarian cancer syndrome* (legata a una mutazione del gene BRCA1);
- la *site specific ovarian cancer syndrome*
- la *sindrome di Lynch 2* che include carcinoma del colon non associato a poliposi, carcinomi endometriali, mammari e ovarici.

L'augmentato rischio reciproco per carcinoma ovarico in pazienti con carcinoma mammario e viceversa potrebbe dipendere, invece, da fattori di tipo endocrino. La somministrazione della pillola estroprogestinica, infine, svolge invece un'azione protettiva: riduce infatti il rischio di ammalarsi di carcinoma ovarico.

16.0 La paziente con massa pelvica

Qualunque massa pelvica individuata in età prepubere o postmenopausale si associa ad un elevato rischio di neoplasia maligna, rispetto all'età fertile nella quale la patologia benigna è di gran lunga prevalente. L'iter diagnostico deve comprendere:

- dati clinici ed anamnestici;
- visita ginecologica con esplorazione rettale;
- ecografia transaddominale;
- ecografia transvaginale.

Se si conferma la presenza di una massa ovarica in età prepubere, va effettuato il dosaggio sierico del CA-125, dell'alfa-fetoproteina e delle beta-HCG. In età postmenopausale del solo CA-125. In età prepubere qualsiasi massa annessiale documentata richiede una valutazione chirurgica. In età postmenopausale si possono invece escludere da una valutazione chirurgica le donne con cisti asintomatiche, uniloculari, senza vegetazioni endo o extracapsulari con diametro inferiore ai 5 cm e con CA-125 nella norma.

Se la massa annessiale è scoperta in età fertile, l'iter diagnostico suggerito è identico a quello per le altre classi di età. Se il diametro della massa è inferiore ai 10 cm, senza segni ecografici sospetti (vegetazioni endo o extracapsulari) e con CA-125 normale è giustificato un atteggiamento di attesa, che preveda la ripetizione di un controllo clinico ed ecografico. In tutti gli altri casi ci si comporterà come per le donne

17.0 Istopatologia e caratterizzazione biologica

Il 75% delle neoplasie ovariche insorge dall'epitelio celomatico, il restante 25% è rappresentato da tumori germinali e da tumori di derivazione stromale. I tumori epiteliali vengono classificati in base all'istotipo e al comportamento cellulare in:

- benigni;
- borderline (a basso potenziale di malignità, cioè con assenza di invasione stromale);
- maligni.

La definizione istopatologica deve includere:

- descrizione macroscopica della superficie esterna, dimensioni della massa e descrizione della superficie di sezione;
- istotipo;
- grado di differenziazione.

Ad oggi non esistono fattori biologici che forniscano elementi utili per la decisione clinica.

18.0 Diagnosi e stadiazione

18.1 Accertamenti prechirurgici

Le neoplasie epiteliali ovariche vengono diagnosticate e stadiate secondo le indicazioni della FIGO.

*Classificazione **FIGO** del carcinoma ovarico*

- **Stadio I:** Tumore limitato alle ovaie.

Stadio IA Tumore limitato ad un ovaio; assenza di ascite. Assenza di tumore sulla superficie esterna; capsula intatta

Stadio IB Tumore limitato ad entrambe le ovaie; assenza di ascite. Assenza di tumore sulla superficie esterna; capsula intatta.

Stadio IC Tumore Stadio IA o IB ma con tumore sulla superficie di una o di entrambe le ovaie, o con rottura della capsula o con presenza di ascite positiva per cellule tumorali maligne o con lavaggio peritoneale positivo.

- **Stadio II:** Tumore esteso ad una o entrambe le ovaie, con diffusione pelvica.

Stadio IIA Estensione e/o metastasi all utero e/o alle tube.

Stadio IIB Estensione ad altri tessuti pelvici.

Stadio IIC Tumore Stadio IIA o IIB ma con tumore sulla superficie di una o di entrambe le ovaie; o con rottura della capsula o con presenza di ascite positiva per cellule tumorali maligne o con lavaggio peritoneale positivo.

- **Stadio III:** Tumore di una o entrambe le ovaie con diffusione peritoneale esterna alla pelvi e/o linfonodi retro peritoneali positivi. Metastasi alla superficie epatica. Il tumore è limitato alla pelvi, ma con diffusione neoplastica istologicamente documentate al piccolo intestino o all omento.

Stadio IIIA Tumore limitato alla pelvi con linfonodi negativi ma diffusione microscopica alle superfici addominali peritoneali istologicamente confermata.

Stadio IIIB Tumore di una o entrambe le ovaie con impianti alle superfici addominali peritoneali istologicamente confermati, non superiori ai 2 cm di diametro. Linfonodi negativi.

Stadio IIIC Impianti addominali > 2 cm di diametro e/o linfonodi retro peritoneali o inguinali positivi.

- **Stadio IV:** Tumore di una o entrambe le ovaie con metastasi a distanza; versamento pleurico con esame citologico positivo; presenza di metastasi epatiche intraparenchimali.

L iter diagnostico prechirurgico include l esame clinico, i marcatori sierici, l ecografia transaddominale e transvaginale. Ulteriori accertamenti strumentali andranno eseguiti in base al quadro clinico. La diagnosi differenziale del carcinoma ovarico da neoplasie benigne del tratto genitale, da altre malattie, neoplastiche e non, del tratto gastrointestinale può essere alquanto difficile.

18.2 Accertamenti chirurgici

Una corretta stadiazione chirurgica richiede un ampia incisione, che permetta un accurato esame dell intera cavità addominale, e prevede la seguente procedura:

- prelievo ed invio al laboratorio per esame citologico del liquido libero, presente specialmente nel cavo del Douglas;
- esecuzione di lavaggi peritoneali multipli (50-100 ml di soluzione salina dalla regione sottodiaframmatica, dalle docce paracoliche e dal cavo del Douglas) in assenza di liquido libero;
- esplorazione sistematica e palpazione dei visceri intraddominali;
- biopsia di ogni area sospetta o di aderenza alle pareti addominali; se non vi è segno di malattia, esecuzione di biopsie peritoneali multiple (in particolare dal peritoneo della pelvi, dalle docce paracoliche e dagli emidiaframmi);
- valutazione del diaframma o con biopsie (per istologia) o con raschiamento (per citologia);
- resezione dell omento del colon trasverso (omentectomia infracolica);
- esplorazione degli spazi retroperitoneali e valutazione dei linfonodi pelvici e para-aortici tramite dissezione linfonodale selettiva o sistematica.

19.0 Fattori prognostici

La sopravvivenza globale a 5 anni delle pazienti con tumori epiteliali maligni dell'ovaio si aggira intorno al 39%. Se il tumore è confinato all'ovaio la sopravvivenza a 5 anni raggiunge il 90%, mentre scende al 15-20% negli stadi avanzati, III e IV. I fattori prognostici di riconosciuta importanza negli stadi iniziali I e IIa sono:

- il sottostadio;
- il grado di differenziazione;
- l'istotipo (tumori a cellule chiare e tumori indifferenziati hanno prognosi peggiore).

I fattori prognostici negli stadi avanzati (IIb, IIc, III e IV) sono:

- il sottostadio;
- l'istotipo (tumori a cellule chiare e tumori indifferenziati hanno prognosi peggiore);
- l'entità della malattia residua postchirurgica (assente, < cm 2, > cm 2).

20.0 Chirurgia

20.1 Citoriduzione chirurgica primaria

La terapia primaria per il carcinoma ovarico è un intervento chirurgico adeguato e completo. L'estensione dell'exeresi chirurgica influisce significativamente sul successo della chemioterapia nelle pazienti con malattia avanzata. La logica della citoriduzione si basa su varie osservazioni:

- i santuari farmacologici sono eliminati con la rimozione di masse tumorali voluminose e scarsamente vascolarizzate;
- se le masse tumorali sono ben vascolarizzate, la percentuale di cellule proliferanti è maggiore e di conseguenza è maggiore la possibilità di colpire le cellule con la chemioterapia;
- la probabilità di una farmacoresistenza indotta è tanto minore quanto più piccole sono le masse tumorali;
- quando rimangono residui tumorali minimi è possibile che l'immunocompetenza dell'organismo migliori.

Lo scopo finale dell'intervento laparotomico è lasciare il minimo residuo tumorale possibile; le masse tumorali visibili, se possibile, dovrebbero essere rimosse da tutti i siti di potenziale diffusione tumorale. È raccomandabile che questa procedura venga effettuata presso centri specializzati, a cui sarebbe opportuno inviare le pazienti che non hanno potuto ottenere una citoriduzione adeguata.

20.2 Citoriduzione chirurgica secondaria

Citoriduzione chirurgica d'intervallo

La citoriduzione chirurgica ottimale non è sempre fattibile durante la prima laparotomia. Nei casi in cui non sia possibile raggiungere la citoriduzione ottimale, nonostante il massimo sforzo chirurgico, la citoriduzione d'intervallo (eseguita a metà di una serie di cicli chemioterapici) può essere presa in considerazione.

Chirurgia di salvataggio

Il ruolo della citoriduzione in seconda istanza in pazienti che hanno una recidiva dopo uno o più cicli di diversa chemioterapia è discutibile. Tuttavia, da piccole casistiche pubblicate sembra possibile identificare un profilo clinico della paziente che potrebbe trarre beneficio da questa procedura.

20.3 Terapia chirurgica appropriata allo stadio

Stadio I

Il piano terapeutico include: isterectomia, annessiectomia bilaterale, omentectomia, linfadenectomia pelvica e lomboaortica, ed attenta ispezione dell'addome per escludere la possibilità di un carcinoma in stadio più avanzato.

Il ruolo terapeutico e l'estensione della linfadenectomia nei tumori epiteliali in stadio iniziale è ora oggetto di studi approfonditi.

Nelle pazienti in stadio iniziale può essere adottata una terapia conservativa qualora la donna esprima il desiderio di procreare. In questo caso, è consigliabile una valutazione diagnostica della cavità uterina.

Il mancato riconoscimento intraoperatorio di una neoplasia ovarica maligna in stadio presunto iniziale impone l'esecuzione di una laparotomia di stadiazione.

Stadio II

Il trattamento chirurgico standard è analogo a quello dello stadio I. Tutti i focolai di malattia estesi al peritoneo pelvico dovrebbero essere rimossi.

Stadio III

Circa il 70% delle pazienti si presentano all'intervento in questo stadio. Lo scopo della chirurgia è la rimozione della maggior parte possibile di tessuto tumorale. La fattibilità di una chirurgia citoriduttiva ottimale varia fra il 35 ed il 92% dei casi in rapporto all'aggressività biologica del tumore e all'esperienza specifica dell'équipe chirurgica. Resta da chiarire se una linfadenectomia completa debba far parte della citoriduzione chirurgica, almeno per le pazienti che hanno raggiunto una citoriduzione peritoneale ottimale.

Stadio IV

Resta da chiarire quanto sia efficace la citoriduzione chirurgica intraddominale nelle pazienti con metastasi inoperabili. Un approccio chirurgico aggressivo può essere utile in casi selezionati.

21.0 Chemioterapia

21.1 Terapia adiuvante

Le pazienti con carcinoma ovarico in stadio I che presentano almeno uno dei seguenti fattori di rischio sono adatte ad un trattamento chemioterapico adiuvante:

- istotipo a cellule chiare o indifferenziato;
- grading istopatologico III;
- ascite e/o esame citologico del liquido di lavaggio peritoneale positivo.

Le pazienti con neoplasia allo stadio I che non presentano questi fattori di rischio possono essere trattate con la sola chirurgia, a condizione che la stadiazione eseguita durante il primo intervento sia stata adeguata. Nelle pazienti a rischio può essere presa in considerazione una terapia adiuvante a base di platino o di un chemioterapico analogo. Gli studi clinici finora effettuati indicano che la chemioterapia può influenzare la sopravvivenza libera da malattia.

Considerando che nel carcinoma ovarico avanzato la chemioterapia migliora la sopravvivenza delle pazienti con malattia residua minima, a maggior ragione questo vantaggio dovrebbe riscontrarsi nella pazienti allo stadio I ad alto rischio di ricaduta, anche se sono necessari studi clinici con un gran numero di pazienti e un lungo follow-up per dimostrare un vantaggio reale.

21.2 Terapia in stadio avanzato

È ormai accertato che le pazienti con carcinoma ovarico avanzato devono essere trattate con chemioterapia dopo il trattamento chirurgico. I regimi polichemioterapici, comprendenti cisplatino o farmaci analoghi, si sono dimostrati più efficaci del platino da solo e di regimi senza platino.

Non esiste per il cisplatino una correlazione clinica fra dose e risposta, per cui l'utilizzo di dosi più elevate delle usuali non determina un miglioramento dell'efficacia terapeutica, mentre aumenta la tossicità.

Abitualmente dopo la chirurgia si fanno sei cicli di chemioterapia, ma nelle pazienti con una grossa massa tumorale residua la chirurgia può essere presa in considerazione dopo 3 cicli di terapia (chirurgia d'intervallo). La recente introduzione in clinica del taxolo ha consentito di valutare l'efficacia di questo farmaco in seconda e poi in prima linea nel trattamento chemioterapico del carcinoma ovarico. Dati statunitensi recenti suggeriscono la possibile superiorità di un regime includente taxolo nel trattamento di prima linea.

Il CA-125 è un importante marcatore di risposta al trattamento. Pur in mancanza di studi clinici dimostrativi, se il CA-125 non si riduce durante i primi cicli della chemioterapia può essere vantaggioso cambiare schema, utilizzando farmaci che non abbiano una resistenza crociata, incluso il taxolo.

Allo stato attuale delle conoscenze, il trattamento polichemioterapico ad alte dosi con utilizzo di fattori di crescita ematopoietici e trapianto di cellule staminali midollari o periferiche deve essere considerato sperimentale.

21.3 Chemioterapia intraperitoneale

La storia naturale del carcinoma ovarico, che per lungo tempo resta confinato alla cavità peritoneale, oltre a considerazioni di ordine farmacologico rende potenzialmente interessante la via di somministrazione endoperitoneale dei farmaci antitumorali. Ad oggi, però, la somministrazione endoperitoneale deve essere ancora considerata sperimentale.

22.0 Ruolo del *second look*

Per *second look* s'intende l'intervento laparotomico in pazienti con una remissione clinica completa dopo chirurgia primaria e chemioterapia di prima linea. Al momento non è possibile stabilire il suo ruolo nell'ambito della cura delle neoplasie ovariche. Il *second look* non ha intento terapeutico, per cui la sua applicazione deve essere limitata solo all'interno di studi clinici.

È tuttavia importante il fatto che per mezzo di questo intervento è possibile confermare come patologiche il 50% delle risposte complete cliniche; la metà di queste pazienti risultano libere da malattia a 5 anni.

Mediante laparoscopia è possibile evitare l'intervento laparotomico a pazienti con malattia peritoneale diffusa, clinicamente non evidente.

Il valore prognostico del *second look* può essere molto importante perché permette di identificare un gruppo di pazienti potenzialmente guarite o che potrebbero beneficiare di terapie di consolidamento. In quest'ultimo gruppo rientrano:

- le pazienti in risposta patologica completa ma con fattori di rischio alla diagnosi quali il volume tumorale all'apertura dell'addome, la malattia residua > 2 cm dopo la prima chirurgia o il grado elevato;
- le pazienti con persistenza microscopica di malattia.

Si possono così riassumere le future strategie di consolidamento oggi considerate sperimentali:

- utilizzo di farmaci non analoghi del platino quali i taxani;
- terapie intraperitoneali con farmaci o radioimmunoconiugati;
- utilizzo di modificatori della risposta biologica (interferone gamma o alfa);
- terapie ad alte dosi con reinfusione di cellule staminali midollari o periferiche.

23.0 Stadio III inoperabile e stadio IV

Considerando che nelle pazienti con malattia estesa o inoperabile la finalità della terapia è la palliazione al prezzo di una bassa tossicità, la somministrazione singola di carboplatino può rappresentare una valida alternativa ai regimi polichemioterapici. In caso di ottima risposta alla terapia si può valutare la possibilità di un intervento di citoreduzione chirurgica.

24.0 Terapia di seconda linea nel carcinoma ovarico avanzato

Le pazienti che hanno una recidiva entro 12 mesi sono in genere resistenti ai farmaci utilizzati e devono ricevere terapie diverse. Le pazienti che l'hanno oltre i 12 mesi possono venire nuovamente trattate con i farmaci già impiegati. Con la chemioterapia di seconda linea si ottengono risposte nel 20-30% dei casi, ma in questa fase la chemioterapia non ha nessun intento curativo.

25.0 Tumori a basso grado di malignità (border-line)

La maggior parte delle pazienti con tumori a basso grado di malignità ha la medesima sopravvivenza delle pazienti di eguale età sane; soltanto un piccolo sottogruppo ha una recidiva tardiva. La diagnosi di tumore borderline è postchirurgica, e si basa sui seguenti criteri anatomopatologici:

- assenza d'invasione stromale;
- multistratificazione epiteliale;
- attività mitotica;
- atipie nucleari.

L'incidenza di tale patologia è variabile e può arrivare sino al 20% di tutti i tumori ovarici; l'età d'insorgenza è di 10 anni inferiore rispetto a quella dei tumori maligni e sono riconosciuti i medesimi fattori di rischio.

Nell'80% dei casi l'istotipo è sieroso; nel 33-75% dei casi l'insorgenza è bilaterale. La presenza nella cavità addominale d'impianti (presenza di cellule tumorali senza invasione stromale) è più frequente nelle forme sierose, rispetto alle mucinose; in queste ultime la disseminazione intraperitoneale configura il quadro di uno "pseudomixoma peritonei".

Il trattamento prevede un'adeguata stadiazione anatomochirurgica, con un atteggiamento conservativo e rispettoso dell'apparato riproduttivo, qualunque sia la disseminazione peritoneale della neoplasia. Dati da studi retrospettivi suggeriscono che il rischio di recidiva in pazienti giovani sottoposte a terapia conservativa non differisce da quelle trattate con ovarsalpingectomia bilaterale. In caso di malattia monolaterale, la resezione cuneiforme della gonade controlaterale non è indicata e potrebbe essere una causa di sterilità secondaria.

Anche se l'esplorazione chirurgica del retroperitoneo è indispensabile per una corretta stadiazione, la sua influenza sulla prognosi è insignificante. La ristadiatione laparoscopica è utile per le pazienti dopo inadeguata chirurgia primaria.

Non ci sono prove che la terapia adiuvante migliori l'intervallo libero da malattia e la sopravvivenza, ad eccezione del caso delle pazienti che hanno localizzazioni peritoneali con carattere d'invasività.

Dai dati della letteratura non emergono prove certe che la gravidanza aumenti il rischio di progressione della malattia o di recidiva. Mentre nel monitoraggio è inutile un dosaggio del CA-125, stante la bassa specificità, l'esecuzione di un'indagine laparoscopica ad intervallo semestrale per il primo anno potrebbe essere indicata.

26.0 Follow-Up

Il follow-up della paziente asintomatica dopo terapia primaria dovrebbe prevedere, oltre all'esame clinico e all'esame obiettivo pelvico, la determinazione del CA-125 sierico.

Il CA-125 può essere considerato un valido metodo di monitoraggio per la diagnosi precoce di recidiva nelle pazienti che avevano elevati valori preoperatori. Tuttavia un valore negativo di CA-125 non esclude la ripresa neoplastica. L'associazione tra l'esame obiettivo generale e locale ed il CA-125 è un efficace mezzo diagnostico di recidiva nel 90% dei casi. Gli esami strumentali effettuati di routine non portano ad un miglioramento nella diagnosi di recidiva, e il loro utilizzo deve essere individualizzato. La cadenza dei controlli dovrebbe essere ogni 3-4 mesi per i primi 2 anni. Infatti, la ripresa tumorale è più frequente entro i primi 24 mesi dal termine della terapia, e la sede pelvica di recidiva rappresenta circa il 60% dei casi. Successivamente i controlli possono essere eseguiti ad intervalli maggiori.

26.1 Note generali

Nelle pazienti in premenopausa ed in postmenopausa, sottoposte da poco ad ovariectomia bilaterale, la terapia ormonale sostitutiva non è controindicata; vi sono anzi segnalazioni di un suo possibile beneficio in termini di sopravvivenza.

Nella maggioranza dei casi di recidiva, la terapia di salvataggio non è risolutiva, perciò il piano di trattamento di queste pazienti deve comprendere il concetto di qualità della vita. Sarebbe importante che il medico e la paziente potessero discutere le opzioni terapeutiche, che possono andare da un approccio aggressivo chirurgico e chemioterapico ad una semplice palliazione dei sintomi.

27.0 Direzioni future

Miglioramento della diagnostica tramite nuove tecniche di imaging e ricerca di nuovi marcatori sierici;

- identificazione e ruolo di marcatori di aggressività biologica e/o di chemioresistenza; conferma di osservazioni preliminari che hanno messo in luce un potenziale ruolo per ploidia, proliferazione cellulare, alterazioni nell'espressione di oncogeni, protooncogeni e geni oncosoppressori (*c-erbB-2/neu*, *bcl2*, *p53*) e di enzimi di detossificazione (GST);
- definizione dei benefici del trattamento con estroprogestinici (chemioprevenzione) per ridurre il rischio di neoplasia ovarica;
- identificazione dei soggetti a rischio genetico e prosecuzione delle ricerche nel campo dell'

epidemiologia molecolare;

- identificazione dei migliori regimi polichemioterapici includenti nuovi farmaci e loro vie di somministrazione;
- studi clinici che valutino l'influenza delle terapie adiuvanti sulla sopravvivenza negli stadi precoci;
- ruolo della terapia di consolidamento in pazienti in risposta patologica completa dopo terapia primaria;

CARCINOMA INVASIVO DEL COLLO DELL'UTERO

28.0 Epidemiologia

Il carcinoma invasivo del collo dell'utero ha in Italia un'incidenza di 10 casi ogni 100.000 donne. Per quanto riguarda le forme di neoplasia intraepiteliale, l'incidenza derivata però da programmi di screening internazionali è attorno ai 10 casi ogni 1.000 donne, e in particolare l'incidenza della CIN III (la displasia grave/carcinoma in situ) è circa di 3 casi ogni 1.000 donne. In Italia, i dati più recenti sono quelli rilevati da uno screening nella città di Torino: indicano un'incidenza di 3 casi ogni 1.000 donne per tutti i gradi di displasia. L'età mediana d'insorgenza è 51 anni per le forme invasive, mentre scende a 32 anni per le forme intraepiteliali.

29.0 Fattori di rischio

I fattori di rischio certi sono il basso livello socioeconomico, la precocità d'inizio dell'attività sessuale, associata ad un elevato numero di partner, e la multiparità.

Per quanto concerne i fattori esogeni, la letteratura non è univoca sui contraccettivi orali. Probabilmente il loro ruolo come fattori promoventi è di per sé trascurabile, almeno per i carcinomi squamosi. Secondo alcuni autori, gli estrogeni potrebbero essere coinvolti nello sviluppo delle lesioni adenocarcinomatose.

Negli ultimi anni si è pure definito il ruolo favorente del fumo di tabacco sull'insorgenza del carcinoma della cervice.

Sembra inoltre consolidato il ruolo dell'infezione da papillomavirus (HPV), in particolar modo di alcuni tipi come il 16 ed il 18; più recentemente sono stati identificati altri tipi, il 31, il 33 ed il 35, coinvolti nella cancerogenesi del collo dell'utero.

Per quanto concerne la protezione, l'unica raccomandazione possibile è di modificare lo stile di vita al fine di ridurre i fattori di rischio, sottolineando in parallelo l'utilità di sottoporsi a sistematiche misure di

sorveglianza (esame colpo citologico, eventuale colposcopia) in grado di rilevare le lesioni preinvasive.

30.0 Sintomi di allarme

La sintomatologia, almeno nelle forme iniziali, può essere assente o sfumata. I sintomi sono spesso aspecifici e nella maggior parte dei casi tardivi:

- perdite ematiche postcoitali;
- perdite ematiche intermestruali o in menopausa;
- perdite maleodoranti vaginali;
- dolori pelvici;
- sciatalgia (in genere tardiva).

In queste situazioni cliniche è consigliabile un controllo specialistico.

31.0 Diagnosi

La procedura diagnostica consigliata nelle pazienti che presentano uno o più dei sintomi elencati è la seguente:

- visita clinica;
- esame colpocitologico;
- esame colposcopico con biopsia mirata per la tipizzazione istologica della lesione.

In caso di esami citologici positivi ripetuti, con negatività colposcopica, è indicata l'esecuzione di un controllo dell'endocervice e dell'endometrio mediante una cervicoisteroscopia o mediante un raschiamento frazionato. La conizzazione diagnostica (lama fredda, ansa diatermica, laser) è indicata nei casi ad invasività dubbia: tale procedura richiede requisiti di adeguatezza per l'esecuzione e per la processazione del pezzo da parte dell'anatomopatologo.

32.0 Stadiazione e classificazione

La classificazione clinica e la stadiazione seguono le regole dettate dalla FIGO a Montreal nel 1994. L'ultima versione della suddivisione in stadi delle forme invasive del cervicocarcinoma è riportata di seguito.

*Classificazione **FIGO** (1994) per il carcinoma del collo dell'utero*

- **Stadio 0:** Carcinoma in situ
- **Stadio I:** Tumore confinato all'utero

Stadio Ia Lesione rilevabile solo all'esame microscopico

Stadio Ia1 Invasione stromale minima: = 3 mm; diffusione orizzontale: = 7 mm

Stadio Ia2 Profondità d invasione > 3 mm; estensione superficiale > 7 mm

Stadio Ib Lesioni maggiori di Ia2, confinate all utero

Stadio Ib1 Lesioni: = 4 cm

Stadio Ib2 Lesioni > 4 cm

- **Stadio II:** Tumore che si è diffuso oltre l utero ma non è arrivato alla parete pelvica od al terzo inferiore della vagina

Stadio IIa Tumore che non coinvolge il parametrio ma solo i 2/3 superiori della vagina

Stadio IIb Tumore che coinvolge il parametrio senza raggiungere la parete pelvica

- **Stadio III:** Lesione estesa al terzo inferiore della vagina e/o alla parete pelvica; e/o presenza d idronefrosi o linfonodi positivi

Stadio IIIa Lesione estesa al terzo inferiore della vagina

Stadio IIIb Lesione estesa alla parete pelvica o presenza d idronefrosi - ogni T con linfonodi regionali positivi

- **Stadio IV:**

Stadio IVa Tumore che ha invaso vescica e/o retto o è diffuso fuori dalla pelvi

Stadio IVb Presenza di metastasi a distanza

Tale stadiazione è indispensabile per valutare l estensione della neoplasia e per programmare una corretta strategia terapeutica.

La neoplasia allo stadio Ia (microinvasivo), avuta la conferma istologica, non richiede esami aggiuntivi di stadiazione, a parte un ecografia transvaginale a completamento dell esame clinico. Per quel che riguarda le forme invasive (stadi superiori od uguali a Ib) sono consigliati i seguenti esami:

- esame obiettivo generale e ginecologico (opzionale in narcosi);
- radiografia del torace;
- ecografia transvaginale e addominale;
- urografia;
- TC, o in alternativa RM;
- cistoscopia;
- rettoscopia.

Il livello di approfondimento diagnostico con gli esami strumentali va modulato in base all estensione della neoplasia, al tipo di strategia terapeutica programmata e alle caratteristiche generali della paziente, con particolare riguardo all eventuale presenza di comorbilità pregressa o in atto.

La stadiazione chirurgica non è una pratica clinica corrente nel cervicocarcinoma: in condizioni del tutto particolari, soprattutto in presenza di stadi avanzati, può essere indicata una valutazione chirurgica (laparoscopica o laparotomica) dell'estensione intra o retroperitoneale della neoplasia.

33.0 Fattori prognostici

L'elemento prognostico più significativo è lo stadio della neoplasia. Gli altri parametri strettamente legati alla prognosi sono:

- volume tumorale;
- stato linfonodale;
- istotipo;
- grado citoistologico.

L'esame del pezzo operatorio permette inoltre di rilevare altri parametri di rischio che sono:

- diffusione neoplasica negli spazi capillariosimili sul versante sia ematogeno sia linfatico;
- percentuale di stroma cervicale invaso dalla neoplasia;
- estensione della neoplasia al corpo dell'utero;
- margini di resezione interessati dalla neoplasia.

Il potenziale significato prognostico e di relativo indirizzo terapeutico dei parametri di caratterizzazione biologica è in fase di studio. Vanno inoltre tenuti presenti altri determinanti per la pianificazione terapeutica, quali l'età della paziente, il *performance status*, l'eventuale patologia pregressa o in atto, le condizioni psicologiche e sociali.

34.0 Anatomia patologica

Il carcinoma squamocellulare è la neoplasia maligna più frequente della cervice uterina (circa il 90% dei casi). In base all'entità dell'invasione stromale, si distingue il carcinoma invasivo dal microinvasivo.

La definizione attuale del carcinoma microinvasivo prevede che l'invasione dello stroma cervicale sia contenuta entro un massimo di 3 millimetri, misurati a partire dalla membrana basale dell'epitelio squamoso, con un'estensione in superficie della neoplasia non superiore ai 7 millimetri. Una lesione di questo volume presenta infatti un rischio molto basso di diffusione metastatica linfonodale (0,5%). È inoltre opportuno identificare con la diagnosi di "carcinoma microinvasivo con minima invasione stromale" la neoplasia che infila lo stroma non oltre il millimetro. All'infiltrazione degli spazi vascolari, rilevata con frequenza molto variabile, è attribuito un significato peggiorativo, ma di tale dato è ancora controverso il peso prognostico. Va sottolineato che la diagnosi di carcinoma microinvasivo è esclusivamente istologica e richiede che la lesione sia esaminata nella sua interezza.

Il carcinoma squamocellulare può essere suddiviso in sottotipi e livelli di grading. L'approccio attuale

prevede la distinzione in un sottotipo a grandi cellule cheratinizzanti e uno a grandi cellule non cheratinizzanti. Il valore prognostico di questa classificazione è controverso.

Il più raro carcinoma a piccole cellule (circa il 10%) è attualmente considerato un istotipo diverso, e ad esso viene attribuita una prognosi sensibilmente peggiore.

La suddivisione del carcinoma squamocellulare in tre gradi istologici di differenziazione si basa sulla presenza o sull'assenza di cheratinizzazione. Nonostante le forme poco differenziate, cioè non cheratinizzanti, abbiano la prognosi peggiore, occorre ricordare che il grading è poco riproducibile per la soggettività della lettura.

Come detto, i fattori più significativi nell'esame istologico del pezzo operatorio sono, a parità di stadio, il volume tumorale e l'entità dell'invasione dello stroma cervicale, espressa in millimetri e rapportata allo spessore della cervice del singolo caso.

Un altro elemento prognostico significativo è l'invasione vascolare neoplastica. La modalità di infiltrazione e la reazione flogistica peritumorale sono, invece, elementi prognostici di incerto significato. La ploidia tumorale, l'espressione di oncogeni e le loro mutazioni sono ancora nella fase sperimentale di valutazione.

Stadio e compromissione linfonodale (pN) sono tuttora i fattori prognostici più significativi.

Una rara variante a buona prognosi del carcinoma squamocellulare è il carcinoma verrucoso, caratterizzato dalla spiccata cheratinizzazione e dalla crescita lenta e prevalentemente esofitica.

Il gruppo eterogeneo dell'adenocarcinoma cervicale raccoglie circa il 10% delle neoplasie cervicali invasive e si suddivide prevalentemente nei sottotipi mucinoso, endometrioidale e a cellule chiare. Fra gli istotipi più rari, merita ancora di essere ricordato il carcinoma adenosquamoso.

I fattori prognostici sono gli stessi già ricordati per il carcinoma squamocellulare. Sebbene vi siano alcune indicazioni di una prognosi più grave per l'adenocarcinoma rispetto ai carcinomi squamosi, ciò non può dirsi affatto dimostrato se la valutazione è fatta a parità di fattori di rischio.

35.0 Modalità terapeutiche

I trattamenti più frequentemente impiegati per il carcinoma della cervice uterina sono la chirurgia, la radioterapia e la chemioterapia.

Queste diverse procedure sono talvolta usate singolarmente, ma più spesso sono tra loro integrate per ottenere il massimo effetto terapeutico, cercando di minimizzare la tossicità iatrogena.

Nel testo figurano più volte, come indicazioni terapeutiche, i termini radioterapia e/o chirurgia radicale. Si tratta di espressioni molto vaghe che possono prestarsi a interpretazioni diverse, cui corrispondono contenuti clinici molto differenti in termini di risultati e di conseguenze; è perciò importante chiarire i requisiti minimi per la definizione dei diversi trattamenti.

35.1 Chirurgia

L'intervento di riferimento, quando si parla di chirurgia radicale nel carcinoma della cervice uterina, è l'isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica sistematica. In casi selezionati la linfadenectomia può essere estesa alle stazioni lomboaortiche. In particolare, la chirurgia può essere indicata nelle pazienti in premenopausa e nell'adenocarcinoma in stadio iniziale (1b-IIa).

Questo intervento richiede un certo numero di casi (almeno 12 all'anno), una tradizione operatoria, ed un training lungo e multidisciplinare, associato a una serie di competenze indispensabili. In particolare, all'unità operatoria deve essere assicurata la disponibilità di:

- esami strumentali e di diagnostica per immagini;
- valutazione perioperatoria patologica (esame estemporaneo);
- consulenze extraginecologiche (urologiche, vascolari, di chirurgia generale);
- rianimazione e terapia semintensiva postoperatoria;
- presidi di riabilitazione.

35.2 Radioterapia

Considerate le evidenti carenze di strutture radioterapiche nel nostro Paese, è necessario descrivere sommariamente che cosa s'intende per radioterapia nelle situazioni cliniche riferite nel testo.

Livello organizzativo

La radioterapia richiede un complesso organizzativo in termini di organico e apparecchiature, senza i quali la probabilità di successo diventa irrilevante. Vi è un rapporto critico tra dimensioni dell'organico, complessità delle dotazioni e risultati.

Strumenti

Gli strumenti con i quali è attuata la radioterapia sono:

- simulatore;
- adeguato corredo di strumenti per la dosimetria;
- unità di calcolo previsionale (TPS);
- laboratorio per la costruzione di accessori per le procedure di immobilizzazione, di schermi personalizzati e di filtri compensatori;
- accesso a una TC adatta a fornire dati digitali al TPS;
- acceleratore di elettroni di energia ≥ 6 MeV o almeno unità di cobaltoterapia con DSP ≥ 80 cm (con ricorso a tecniche multiportali);
- unità di curieterapia *after-remote loading low dose-rate* (LDR).

Ovviamente in un campo in continuo progresso sono prevedibili competenze e soluzioni tecniche più avanzate: il futuro potrà avvalersi dell'impiego del planning a tre dimensioni, della radioterapia conformazionale, dell'utilizzo di radioisotopi (*targeted radiotherapy*) dell'uso in casi selezionati di fasci di adroni. È in fase avanzata di sperimentazione clinica la curieterapia *high dose-rate* (HDR) o pulsata, i

cui vantaggi devono essere ancora chiariti.

Dal punto di vista radiobiologico, restano da sperimentare nuove modalità di frazionamento della dose, come i frazionamenti multipli giornalieri, che in altri campi della radioterapia oncologica hanno ampiamente dimostrato la loro efficacia.

L'organizzazione nazionale della radioterapia non consente ai pochi reparti dotati di un livello di complessità europeo di svolgere un orario di lavoro per 12-15 ore al giorno per 7 giorni ogni settimana.

È bene sottolineare che l'irradiazione caratterizzata da elementi non compresi nell'elenco sopra riportato (per esempio uso di unità di cobaltoterapia a corta focale, mancanza di accurate valutazioni dosimetriche, adozione di schemi di ipofrazionamento o di tecniche rudimentali, trattamento di una sola porta al giorno) comporta il pericolo di gravi danni per le pazienti.

35.3 Chemioterapia

Attualmente la chemioterapia ha finalità e ruoli differenti:

- trattamento integrato con la chirurgia nei casi localmente avanzati (neoadiuvante);
- trattamento elettivo nei casi a malattia metastatica o in caso di recidiva;
- trattamento adiuvante alla chirurgia primaria nei casi ad alto rischio nell'ambito di studi clinici controllati.

Il farmaco più attivo è il cisplatino, usato sia in monochemioterapia sia in associazione.

36.0 Strategie terapeutiche

Tutti gli elementi clinici e patologici descritti condizionano la scelta della strategia terapeutica, che deve essere rapportata all'estensione della neoplasia, alle condizioni cliniche della paziente e alle risorse disponibili.

È comunque indispensabile che tali terapie vengano eseguite in unità che abbiano maturato una larga esperienza in questo settore, e che dispongano delle necessarie competenze multidisciplinari (chirurgia, radioterapia, chemioterapia, riabilitazione).

La chirurgia è la terapia elettiva del carcinoma del collo dell'utero microinvasivo. Più specificamente, la conizzazione è il trattamento di scelta per lo stadio Ia1, sostituibile dall'isterectomia extrafasciale in caso di patologia associata od in caso di difficoltà tecniche all'esecuzione della conizzazione.

Nelle lesioni allo stadio Ia2, l'intervento di scelta è l'isterectomia extrafasciale; in alcuni casi molto selezionati (donne giovani desiderose di prole, con facilità di accesso al follow-up) si può eseguire una conizzazione, eventualmente associata ad una linfadenectomia pelvica classica o extraperitoneale oppure laparoscopica. In questa stessa categoria di pazienti può essere eseguita un'isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica.

Il carcinoma microinvasivo può essere trattato adeguatamente, senza differenze in termini di controllo

della malattia, anche con una brachiterapia nelle pazienti non eleggibili per un trattamento chirurgico.

Per quanto concerne il carcinoma invasivo, la chirurgia e la radioterapia offrono risultati equivalenti sia in termini di controllo della malattia sia di complicanze indotte. Negli stadi Ib1 e IIa (con iniziale interessamento del fornice), la chirurgia radicale esclusiva e la radioterapia esclusiva conseguono gli stessi risultati in termini di sopravvivenza (80-90% a 5 anni). Le complicanze, seppure qualitativamente differenti, hanno una prevalenza sovrapponibile nelle due diverse opzioni terapeutiche.

Dopo chirurgia radicale, possono essere individuati i fattori di rischio per la ripresa di malattia: allo stato attuale delle conoscenze non vi è certezza sull'utilità di terapie adiuvanti in questi casi. Come terapia adiuvante viene di solito impiegata la radioterapia: ci sono dati preliminari che sostengono il ricorso anche alla chemioterapia da sola o in associazione alla radioterapia. È ovvio che ogni integrazione terapeutica ha un costo in termini di complicanze.

Negli stadi Ib2 e IIa con volume tumorale superiore ai 40 mm o con esteso coinvolgimento vaginale, la chirurgia radicale o la radioterapia esclusiva rimangono le terapie generalmente adottate (sopravvivenza a 5 anni del 70-80%). In alcune serie controllate prospettiche è stato da poco introdotto l'impiego di una chemioterapia che precede la chirurgia (neoadiuvante) o di integrazioni chemioradioterapiche concomitanti o sequenziali.

Per quanto riguarda il ricorso a eventuali terapie adiuvanti postchirurgiche, valgono gli stessi criteri e le stesse considerazioni riportate per gli stadi Ib1-IIa.

Negli stadi in cui la neoplasia si estende al parametrio o al tratto distale della vagina (stadi IIb, IIIa, b) la terapia standard è la radioterapia. Anche in queste pazienti è stato recentemente proposto l'impiego di una chemioterapia neoadiuvante, seguita da chirurgia radicale.

I risultati in termini di sopravvivenza a 5 anni hanno un'ampia variabilità, andando dal 30 al 70%.

Per quel che riguarda gli stadi IVa e IVb va sottolineato che sono piuttosto rari, con caratteristiche cliniche molto varie; la terapia deve essere pertanto personalizzata in base alla diffusione della neoplasia. La prognosi è sfavorevole, con una sopravvivenza intorno al 10% a 5 anni.

Particolare attenzione va rivolta anche alla terapia palliativa antalgica e di supporto.

37.0 Recidive e follow-up

Le recidive del cervicocarcinoma sono di solito precoci, e compaiono in oltre il 70% dei casi entro 24 mesi dal trattamento primario.

La sede di recidiva è legata allo stadio della malattia, alla terapia primaria eseguita e alla presenza di fattori di rischio, con particolare attenzione alla presenza di eventuali metastasi linfonodali. La localizzazione delle recidive è prevalentemente locoregionale, sebbene non siano rare le ripetizioni di malattia solo a distanza (30%).

La terapia delle recidive è in funzione principalmente della sede, della terapia primaria e delle condizioni generali della paziente. È pertanto indispensabile personalizzare la terapia. Va comunque sottolineato che

sopravvivenze a lungo termine sono episodiche.

Il follow-up deve essere orientato al riconoscimento precoce della recidiva e al monitoraggio e trattamento delle eventuali complicanze e sequele della terapia.

In considerazione del tempo di ricaduta e dell'intervallo di comparsa delle complicanze, le scadenze del follow-up raccomandate sono ogni 3 mesi per i primi 2 anni e quindi ogni 6 mesi.

Nel corso dei controlli si esegue un esame obiettivo generale e ginecologico, ed eventualmente ogni altro approfondimento ritenuto utile sulla base della sintomatologia clinica riferita dalla paziente o riscontrata all'esame obiettivo.

38.0 Complicanze

Le complicanze del trattamento del cervicocarcinoma sono legate al tipo di terapia eseguita e alle condizioni generali della paziente. Gli apparati più interessati sono l'urinario, il gastroenterico (in particolare il rettosigma ed il tenue), il genitale e più raramente il vascolare.

Per quanto concerne il tempo di comparsa, bisogna tener presente che le complicanze legate ai trattamenti chirurgici tendono a comparire precocemente (tempo mediano di comparsa: 6 mesi dalla terapia primaria), mentre quelle legate alla radioterapia sono più tardive (tempo mediano intorno ai 24 mesi).

Bisogna inoltre tener conto che oltre il 50% delle complicanze osservate hanno una media gravità, con tendenza però alla cronicizzazione, e condizionano negativamente la qualità di vita delle pazienti.

39.0 Direzioni future

- Ruolo dell'integrazione chemiochirurgica nei tumori di grande volume;
- definizione della terapia adiuvante nei tumori ad alto rischio sottoposti a chirurgia radicale come trattamento primario;
- ruolo delle integrazioni chemioradioterapiche (concomitanti, sequenziali);
- programmi di "dose-escalation" della radioterapia, attraverso il ricorso a schemi di frazionamento non convenzionale (iperfrazionamenti accelerati) ed a programmi di planning a tre dimensioni e di radioterapia conformazionale;
- definizione del ruolo di tecniche di irradiazione particolari, quali la curieterapia pulsata, la radioterapia intraoperatoria (IORT), la radioisotopoterapia, l'adroterapia;
- possibilità di individualizzare il trattamento radiante nel singolo paziente attraverso la caratterizzazione di parametri biologici predittivi della risposta (cinetica proliferativa, radiosensibilità intrinseca, ipossia).

Bibliografia di riferimento

Carcinoma dell'endometrio

1. *Annual report on the results of treatment in gynecological cancer*
Int. J. Gynecol. Obstet., 28: 189-193, 1989..
2. Sall S., Sonnenblick B., Stone M.L.
Factors affecting survival of patients with endometrial adenocarcinoma
Am. J. Obstet. Gynecol., 107: 116-123, 1970. [PubMed](#)
3. Barhurn M., Stein M., Ronsenblatt E., Dale J., Kuten A.
Pathological stage I endometrial carcinoma: the role for adjuvant radiotherapy
Tumori, 79: 405-409, 1993. [PubMed](#)
4. Belinson J.L., Lee K.R., Badger G.J., Pretorius B.G., Jarrel M.A.
Clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium Analysis of recurrences and the potential benefit of staging lymphadenectomy
Gynecol. Oncol., 44: 17-23, 1992. [PubMed](#)
5. Boronow R.C., Morrow C.P., Creasman W.T., DiSaia P.J., Silverberg S.G., Miller A., Blessing J.A.
Surgical staging in endometrial cancer: clinical pathologic findings of a prospective study
Obstet. Gynecol., 63: 825-832, 1984. [PubMed](#)
6. Calais G., Descamps P., Vitu L., Body G., Lansac J., Bougnoux P., Le Floch O.
Is lymphadenectomy useful in the treatment of endometrial carcinoma?
Gynecol. Oncol., 38: 71-75 1990. [PubMed](#)
7. De Palo G., Mangioni C., Del Vecchio M., Marubini E.
Treatment of FIGO (1971) stage I endometrial carcinoma with intensive surgery, radiotherapy and hormonetherapy according to pathological prognostic group. Long-term results of a randomised multicentric study
Eur. J. Cancer, 29A: 1133-1140, 1993. [PubMed](#)
8. Fanning J., Evans M.C., Peters A.J., Samuel M., Harmon E.R. Bates J.S.
Endometrial adenocarcinoma histologic subtypes: clinical and pathologic profile
Gynecol. Oncol., 32: 288-291, 1989. [PubMed](#)
9. Glassburn J.R.
Cancer of the endometrium (Abs)
American Cancer Society National Conference, Gynecological Cancer, 1980.

Tumori epiteliali dell'ovaio

1. Advanced Ovarian Trialists Group: *Chemotherapy in advanced ovarian cancer: An overview of*

randomised clinical trials.

Br. Med. J., 303: 884-893, 1991.

2. Bolis G., Colombo N., Pecorelli S., Torri V., Marsoni S., Bonazzi C., Chiari S., Favalli G., Mangili G., Presti M., et al.

Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica.

Ann. Oncol., 6: 887-893, 1995. [PubMed](#)

3. Eisenhauer E.A., ten Bokkel Huinink W.W., Swenerton K.D., Gianni L., Myles J., van der Burg M.E., Kerr I.,

Vermorken J.B., Buser K., Colombo N., et al.

European-Canadian randomised trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: High-dose versus low-dose and long versus short infusion

J. Clin. Oncol., 12: 2654-2666, 1994. [PubMed](#)

4. *Longterm results of a randomized trial comparing cisplatin and cyclophosphamide with cisplatin, cyclophosphamide, and adriamycin in advanced ovarian cancer. GICOG (Gruppo Interregionale Cooperativo Oncologico Ginecologia), Italy.*

Gynecol. Oncol., 45: 115-117, 1992. [PubMed](#)

5. Mangioni C., Bolis G., Pecorelli S., Bragman K., Epis A., Favalli G., Gambino A., Landoni F., Presti M., Torri W., et al.

Randomized trial in advanced ovarian cancer comparing cisplatin and carboplatin

J. Natl. Cancer Inst., 81: 1464-1471, 1989. [PubMed](#)

6. McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F., Kucera P.R., Partridge E.E., Look K.Y., Clarke-Pearson D.L., Davidson M.

Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer (see comments)

N. Engl. J. Med., 334: 1-6, 1996. [PubMed](#)

7. Thigpen J.T., Blessing J.A., Ball H., Hummel S.J., Barrett R.J.

Phase II trial of paclitaxel in patients with progressive ovarian carcinoma after platinum-based chemotherapy: A Gynecologic Oncology Group study.

J. Clin. Oncol., 12: 1748-1753, 1994. [PubMed](#)

8. Trimble E.L., Adarns J.D., Vena D., et al.:

Paclitaxel for platinum-refractory ovarian cancer: Results from first 1,000 patients registered to National Cancer Institute Treatment Referral Center 9103

J. Clin. Oncol., 11: 2405-2410, 1993. [PubMed](#)

9. Van der Burg M., van Lent M., Buyse M., Kobierska. A., Colombo N., Favalli G., Lacave A.J., Nardi M., Renard J., Pecorelli S.

The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial

ovarian cancer

N. Engl. J. Med., 332: 629-634, 1995. [PubMed](#)

Carcinoma della cervice uterina

1. Hoskins W.J., Perez CA, Young R.C. (Eds.).

Gynecologic Oncology, Philadelphia: J.B. Lippincott Company, Cap. 27, 1992.

2. Burghardt E, Monaghan J.M., Winter R.

Cervical cancer. In: Burghardt E. (Ed.). Surgical gynecologic oncology.

New York: Georg Thieme Medical Publisher, Cap.6, 1993.

3. Piver M. S., Rutledge F., Smith J.P.

Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer

Obstet. Gynecol., 44: 265-272, 1974. [PubMed](#)

4. Chassagne D., Sismondi P, Horiot J.C., Sinistrero G., Bey P, Zola P, Pernot M., Gerbeaulet A., Kuncler J., Michel G.

A glossary for reporting complications of tretment in gynecological cancers

Radiother. Oncol., 26: 195-202, 1993. [PubMed](#)

5. Coia L., Won M., Lanciano R., Marcial V.A., Martz K., Hanks G.

The patterns of care. Outcome study for cancer of the uterine cervix

Cancer, 66: 2451-2456, 1990. [PubMed](#)

6. Burghardt E., Pickel H., Haas J., Lahousen M.

Prognostic factors and operative treatment of stages IB to IIB cervical cancer

Am. J. Obstet. Gynecol., 156: 988-996, 1987. [PubMed](#)

7. Vermorken J.B.

The role of chemotherapy in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a review

Int. J. Gynecol. Cancer 3: 129-142, 1993.

8. Kim D.S., Moon H., Hwang Y.Y., Cho S.H.

Preoperative adjuvant chemotherapy in the treatment of cervical cancer stage Ib, IIa and IIb with bulky turnor

Gynecol. Oncol., 29: 321-322, 1988. [PubMed](#)

9. Benedetti Panici P., Scambia G., Greggi S., Di Roberto P., Baiocchi G., Mancuso S.

Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer: prognostic factors for response and survival

Obstet. Gynecol. 71: 344-348, 1988. [PubMed](#)

Tattersall M.H.N., Ramirez C, Coppleson M.

A randomized trial of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy in stage Ib-IIa cervical cancer patients with pelvic lymph node metastases

Gynecol. Oncol., 46: 176-181, 1992. [PubMed](#)

GioFil

IL PORTALE DELL'INFORMAZIONE SANITARIA FARMACEUTICA

[Chi è GioFil](#)

[Iscrizione](#)

[Email](#)

[Archivi](#)

Banca Dati Sanitaria Farmaceutica

[MEDICI](#)

[FARMACISTI](#)

[CLIENTI](#)

[ACCESSO LIBERO](#)



GioFil.TV e TG Sanità

[PRESENTAZIONE](#)

[ACCESSO TG SANITÀ](#)

[ACCESSO GioFil TV](#)



ECM-Formazione a distanza

[PRESENTAZIONE](#)

[ACCESSO DIRETTO](#)



GioFil-Altri progetti

[EnDiaMet-Lazio](#)

[Federfarma Abruzzo](#)

[Federfarma Molise](#)

[A.O.O.I.](#)



[Il Mio Sito](#)