DOTTORATO di RICERCA dell'UNIVERSITA' di CATANIA
XXI CICLO

" APPROCCIO ONCOLOGICO MULTIMODALE IN Età GERIATRICA"
Coordinatore Prof. Salvatore Berretta

Dott.ssa Rossella Fisichella

TESI di DIPLOMA di Dottorato

Carcinoma mammario in età geriatrica:

generalità su tumori e su screening nell'anziano;
ca. mammario in situ ed infiltrante;
modalità prelievo per riscontro istologico;
problematiche chirurgiche

Catania, 28 aprile 2009

Università di Catania

Az. Policlinico – Ed. 29

ARNAS Garibaldi (Catania)

GENERALITA' SU TUMORI MALIGNI IN ETA' GERIATRICA

Tumori maligni in età anziana : "una emergenza sociale"

- nell'anziano il rischio di ammalare di cancro è 40 volte superiore rispetto all'età giovane-adulta
- > 60% dei tumori maligni diagnosticato in età anziana
- *nella popolazione occidentale, anziani ed aspettativa di vita, entrambi in aumento*

GENERALITA' SU TUMORI MALIGNI IN ETA' GERIATRICA

Dopo 1 anno dalla diagnosi di cancro in età geriatrica, il rischio di morte è più alto (+ del doppio) rispetto a pazienti di età inferiore ai 65 anni :

- *x trattamenti subottimali*
- *x comorbilità*
- *x ritardo diagnostico*

CAUSE DEL RITARDO DIAGNOSTICO NEI TUMORI MALIGNI IN ETA' GERIATRICA

- *FATTORI legati ai pazienti :*
  - *riluttanza eseguire indagini diagnostiche*
  - *difficoltà nell'individuare sintomi*
  - *solitudine, depressione, rassegnazione*
  - *difficoltà logistiche nell'esecuzione degli esami diagnostici*
- *FATTORI legati al medico :*
  - *riluttanza a proporre esami di screening*
  - *mancanza linee guida x screening oncologico nell'anziano*
  - *difficoltà a riconoscere i sintomi e comorbilità che li mascherano*
  - *pregiudizi sulle capacità di sopportazione dell'anziano di indagini invasive e di cure aggressive, sia mediche che chirurgiche*

TUMORI MALIGNI NELL'ANZIANO:
linee guida di massima e misure di prevenzione

- indagini di screening e programma di prevenzione proponibili in soggetti con aspettativa di vita > 5 aa.

- necessità di eseguire campagne educative per gli anziani, per i parenti che li accudiscono e per i medici curanti

CAUSE TUMORI MALIGNI IN ETA' GERIATRICA

- MAGGIORE INSTABILITA' GENETICA e DETERIORAMENTO dei MECCANISMI di RIPARAZIONE dei DANNI del DNA INDOTTI dai CANCEROGENI
- PERSISTENZA e CUMULO nel TEMPO degli EFFETTI delle SOSTANZE CANCEROGENE
- FENOMENI di IMMUNOSENESCENZA

CARCINOMA DELLA MAMMELLA: **ruolo del fattore età**

Tassi incidenza aumentano in modo esponenziale con l'età:

– primo picco a 45 aa. con plateau fino a 55 aa.

– secondo picco dopo 60 aa. con incremento lento

L'andamento bimodale della curva lascia supporre che esistono due differenti malattie:

– premenopausale (correlata a fattori genetici, ormonali e riproduttivi

– postmenopausale (correlata a fattori dietetici ed endocrini)

SCREENING CARCINOMA MAMMARIO in ETA' GERIATRICA

- ESAME CLINICO
- AUTOPALPAZIONE
- MAMMOGRAFIA

Tecnicamente il rilievo del cancro è più facile nelle donne anziane, sia con l'esame obiettivo che con la mammografia:

- *ogni anormalità nella donna anziana ha maggiori probabilità di essere maligna*
- *con l'aumentare dell'età la mammella tende a diventare meno densa, per l'aumento della componente adiposa rispetto alla quota parenchimale*

ESAME CLINICO della MAMMELLA in ETA' GERIATRICA

Benchè la sensibilità dell'esame clinico della mammella oscilli intorno al 50%, in età geriatrica quest'esame è estremamente importante, perché le pazienti sono restie a sottoporsi ad altre indagini

SCREENING MAMMOGRAFICO in ETA' GERIATRICA

La mammografia di routine nelle donne tra i 50 – 75 aa. riduce la mortalità correlata al tumore del 25 – 30%

K MAMMARIO: *fattori ed indicatori di rischio in età menopausale*

Effetto protettivo

-Ovariectomia e menopausa precoce

-Presenza di osteoporosi (effetto protettivo indiretto perché esprime bassi livelli di ormoni sessuali)

Fattori di rischio

-Dieta occidentale ricca di zuccheri raffinati e di grassi saturi, povera di semi e di alimenti vegetali integrali

-Obesità

-Terapia ormonale sostitutiva (sia estrogeni che associazione estro-progestinica)

ISTOGENESI DEL K MAMMARIO DALL' UNITA' TERMINALE DUTTULO-LOBULARE

PRECURSORI del CARCINOMA della MAMMELLA
(Carcinoma in situ)

- Lobular Intrahepitelial Neoplasia (LIN)
  - Carcinoma Lobulare in situ (LCIS)
  - Iperplasia Lobulare Atipica (ALH)
- Carcinoma Duttale in situ (DCIS)

CIS lobulare *(richiede follow up e profilassi con Tamoxifene)*

- *diagnosi microscopica incidentale (2 - 8% delle biopsie)*
- *assenza di reperti probativi, occulto all'esame clinico ed alla mammografia ; 90% casi in premenopausa*
- *nel 10 - 30% dei casi evolve verso un carcinoma infiltrante non sempre del tipo lobulare*
- *Marker di rischio di cancerizzazione : 1% per ogni anno; 15% in 15 anni*
- *Marker istologico di multicentricità (60-80% multicentrico, 20-60% bilaterale)*

Cis-Duttale (DCIS)

- *3 forme di presentazione*
  - *microcalcificazioni;*
  - *massa palpabile;*
  - *reperto istologico incidentale nel contesto di lesioni displastiche asportate dal chirurgo*
- *evoluzione verso la f. invasiva non avviene sempre o avviene in tempi lunghi (financo decenni)*

CIS duttale o ca. intraduttale *(richiede t. chirurgica)*

- *nel 90% diagnosticato come lesione mammografica non palpabile (microcalcificazioni raggruppate); meno spesso palpabile (CIS esteso ed associato a pronunciata fibrosi periduttale)*
- *in aumento, in rapporto all'ampia diffusione dello screening mammografico (attualmente costituisce il 20% di tutti i ca. mammari)*
- *nelle forme di alto grado possibilità di focolai di ca. microinvasivo (nel 5% delle diagnosi di "CIS" duttale, positività mtst ascellare)*
- *secrezione dal capezzolo o Paget se coinvolti dotti I ordine*
- *multicentricità / bilateralità < 10%*

CARCINOMA MAMMARIO INFILTRANTE

• Ca. duttale	40-70% dei casi
• Ca. lobulare	5-15% dei casi
• Ca. tubulare	5% dei casi (prognosi favorevole)
• Ca. midollare	(sopravvivenza 80% a 5 aa.)
• Ca. metaplasico epidermoidale	forma molto aggressiva

CARCINOMA MAMMARIO INFILTRANTE

- *Ca. tubulare: si presenta ben differenziato, ricco di stroma; rarissime le metastasi e quand'anche, la prognosi rimane favorevole; positività dei recettori ormonali*
- *Ca. lobulare: incidenza in aumento per influenza dei trattamenti ormonali contraccettivi e per la terapia sostitutiva in menopausa. A differenza del duttale tende a dare mtst sierose (pleura-peritoneo), ovariche tipo Kruchemberg, meningee, oltre che ossee*

MODALITA' di PRELIEVO x RISCONTRO ISTOLOGICO

- Fine needle aspiration: per lesioni palpabili; studio citologico per cui può stabilire la natura infiltrativa del tumore solo in caso di agoaspirazione di linnodi metastasici;

  falsi neg. 2-20%, falsi positivi 1-2%

- Micro- Macro-Biopsie

  - needle core biopsy - NCB -: manualmente con aghi trancianti (tru cut); più accurata nello studio dei noduli che non delle microcalcificazioni

  - ecoguidate

  - guidate con mammografia stereotassica (mammotome); accuratezza diagnostica 80-100%; falsi neg. 4%

LOCALIZZAZIONE di LESIONI NON PALPABILI o di NODULI PICCOLI, PROFONDI

- Mammografico-guidata stereotassica o con repere metallico
- Ecoguidata

In ogni caso localizzata la lesione ed attuata l'exeresi della zona marcata, occorre la conferma con esame radiografico del pezzo asportato prima di inviarlo all'anatomopatologo

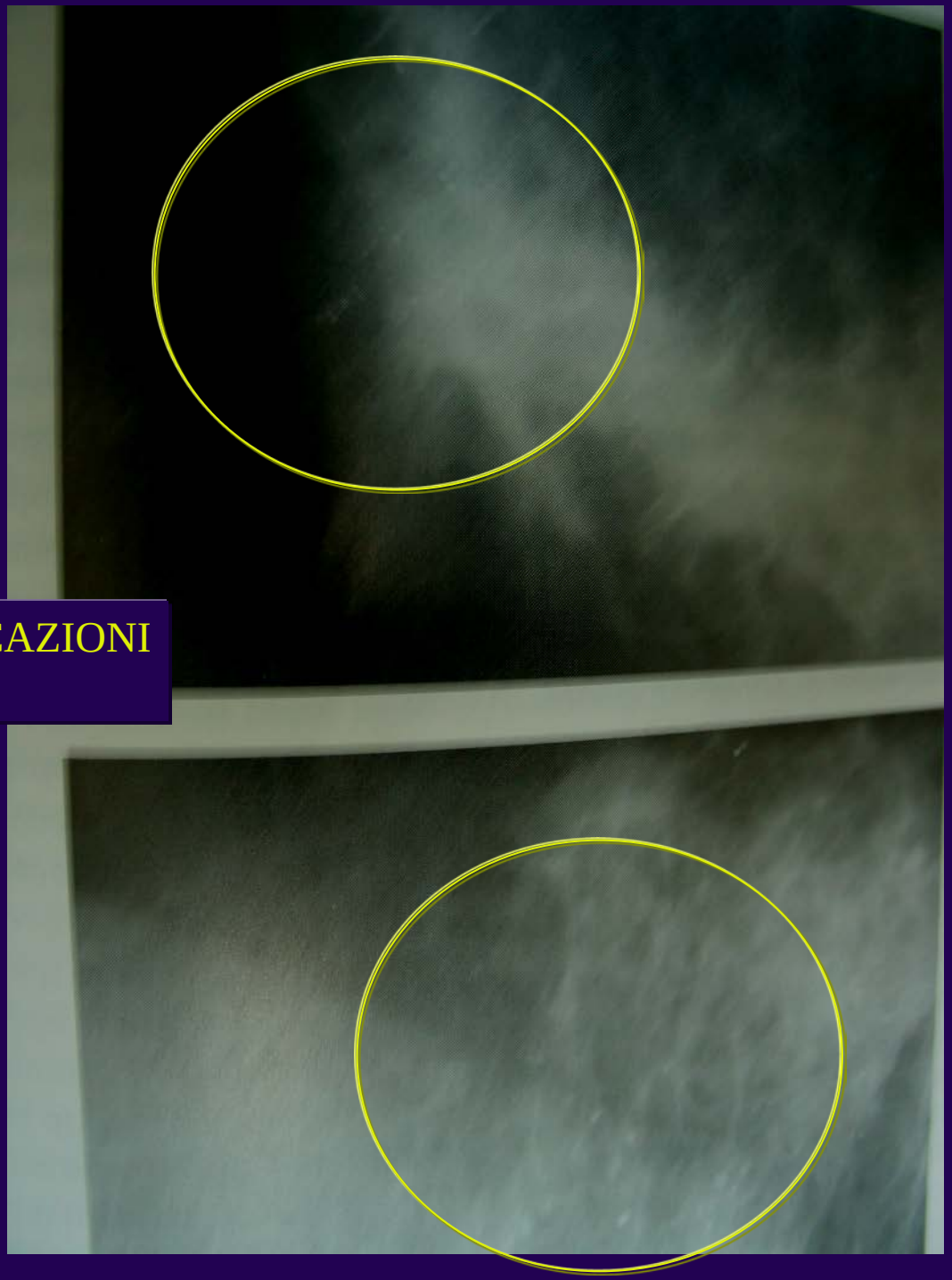
MICROCALCIFICAZIONI MAMMARIE

- *microcalcificazioni sono presenti nel 20% di tutti i carcinomi e nel 50% dei casi diagnosticati in fase preclinica*
- *sono sospette le microcalcificazioni di diametro < 0.1-1 mm., disposte irregolarmente ed a grappolo*
- *non sospette le calcificazioni grossolane, tondeggianti, isolate*
- *le microcalcificazioni si producono con 2 diversi meccanismi:*
  - *–meccanismo "attivo" (materiale vescicolare escreto dalle cellule nello spazio extracellulare, che induce la deposizione del calcio)*
  - *–meccanismo "passivo" per deposito di calcio su zone di necrosi (forme tumorali più aggressive)*

LA MAMMOGRAFIA NELLE LESIONI NON PALPABILI

REPERTI SOSPETTI

- *Asimmetria, sovvertimento strutturale*
- *Microcalcificazioni a grappolo*
- *Zone aumentata densità*



MICROCALCIFICAZIONI SOSPETTE

BIOPSIA DEL LINFONODO SENTINELLA *(BLS)*

La scelta tra biopsia del linfonodo sentinella (BLS) e dissezione ascellare completa (DA) è subordinata a diversi fattori, correlati alle dimensioni del tumore ed alle caratteristiche dei linfonodi:

-Tumori > 3 cm. richiedono DA

-Linfonodi ascellari palpabili richiedono DA

-Chemio neoadiuvante richiede DA

-Presenza di micrometastasi (diam. da 0.2 mm. a 2 mm.) richiede DA

-Presenza di cellule tumorali isolate (ITC) consente BLS (la DA sarebbe eccessiva perché lo stato ITC è equiparato ad N0)

BIOPSIA DEL LINFONODO SENTINELLA *(BLS)*

Controindicazioni:

- *Tumore > = 3 cm.*
- *Esame ascellare clinicamente sospetto (linfonodi palpabili)*
- *Precedente chemio neoadiuvante*

Falsi negativi all'esame estemporaneo al criostato 3-15%

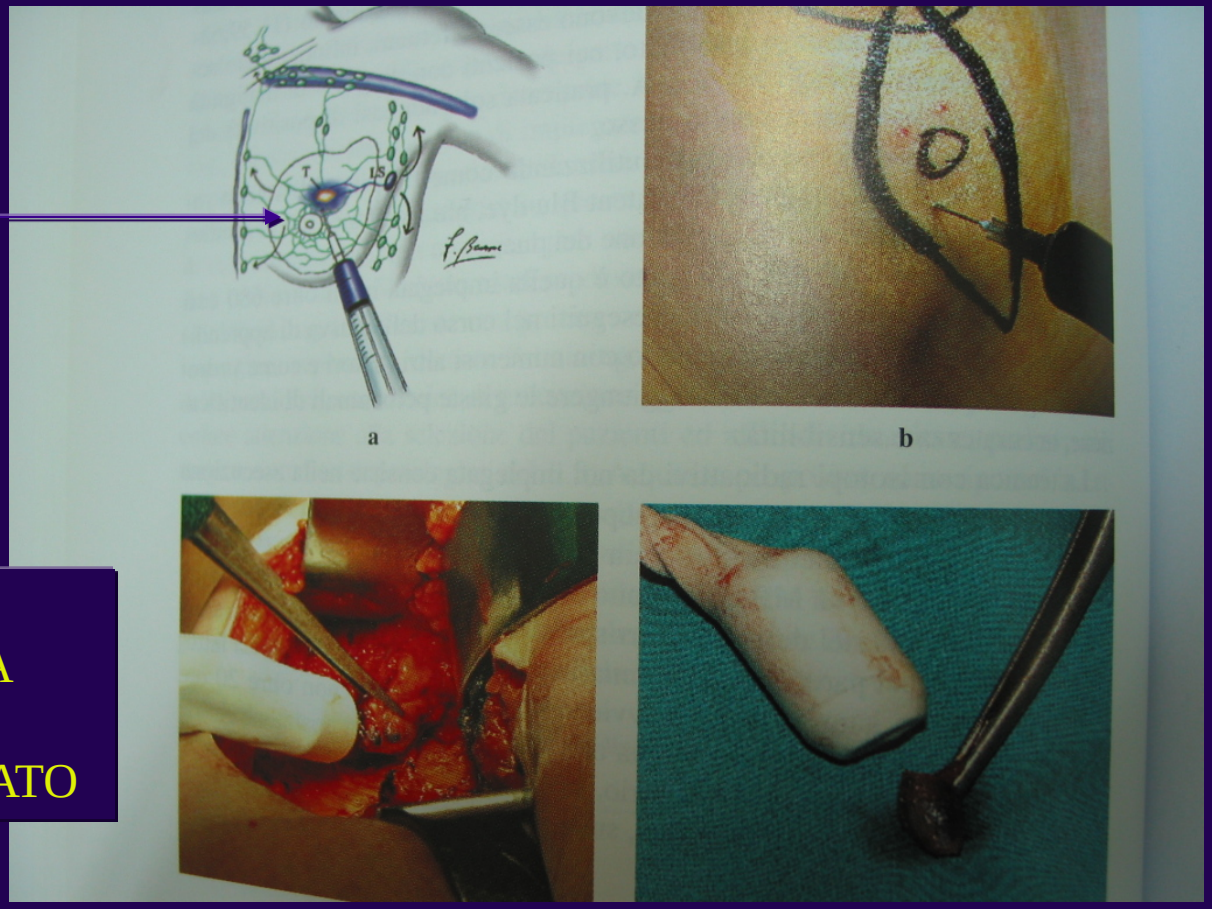
Skip metastasis 5 -10% per II livello; 0.4% per III livello

Tecnica:

- *Iniezione colorante pochi minuti prima*
- *Iniezione radiocolloide TC 99m 2-16 ore prima (della mappatura)*

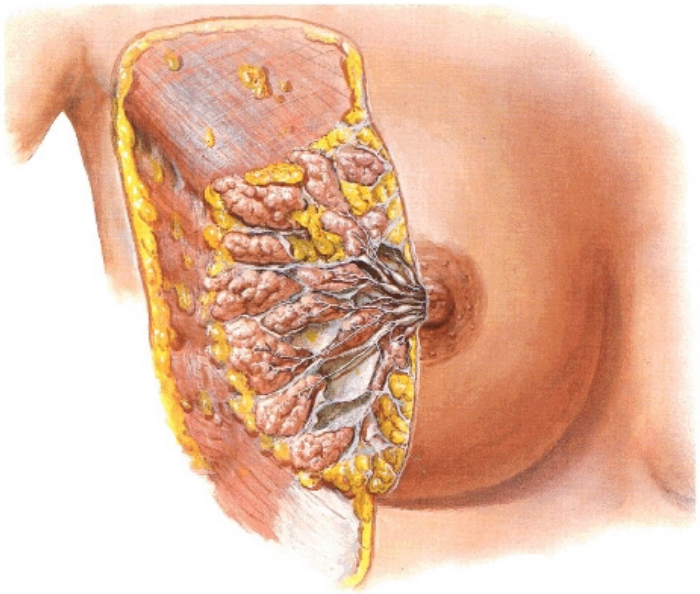
BLS

MIGRAZIONE
COLORANTE VITALE

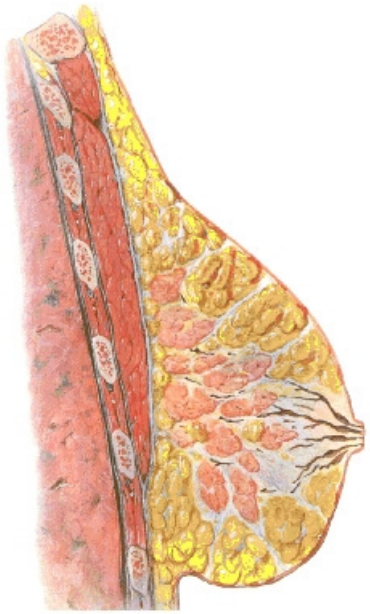


REPERIMENTO DEL LS
CON SONDA E CONFERMA
DELLA RADIOATTIVITA'
SUL LINFONODO ASPORTATO

Anterolateral Dissection



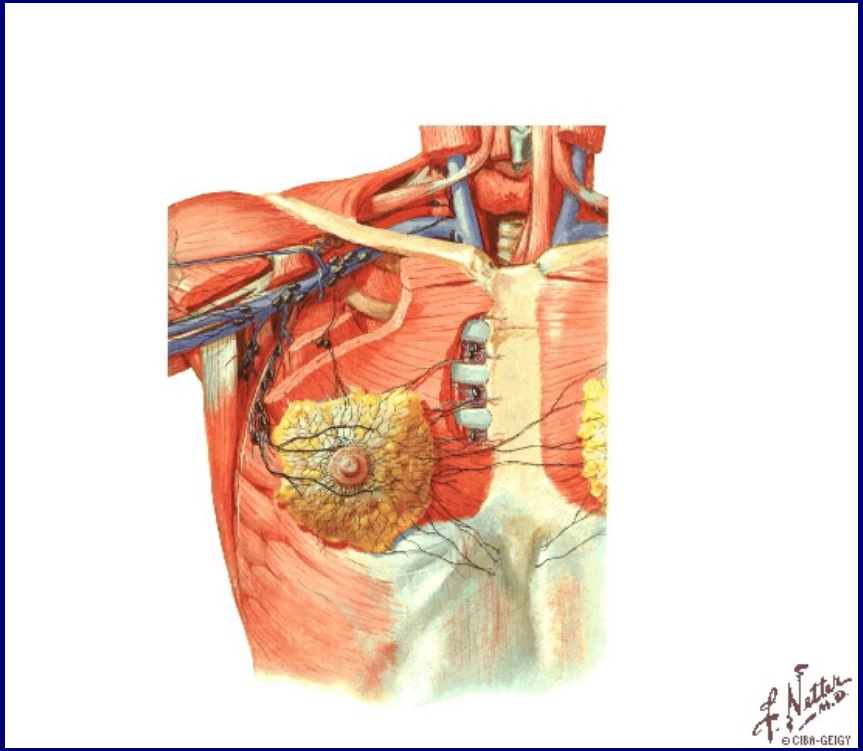
Sagittal Section

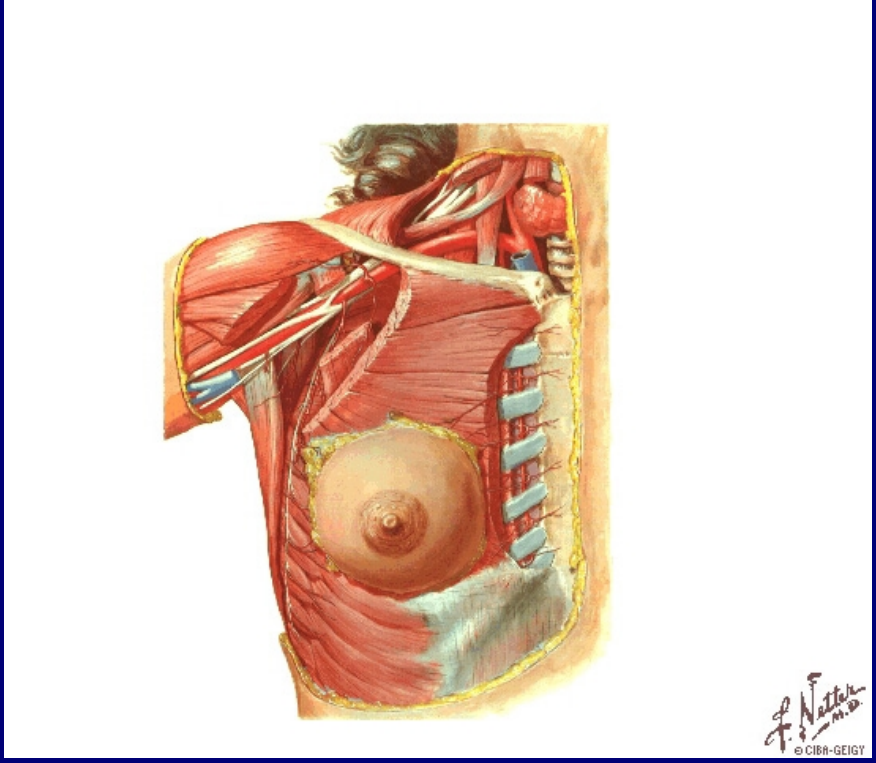


DISSEZIONE ASCELLARE *(DA)*

Incidenza di metastasi ascellari è proporzionale alle dimensioni del tumore primitivo

- Tumori T1		*5%*
- Tumori T1a	*(0.1 – 0.5 cm.)*	*10-15%*
- Tumori T1b	*(0.5 - 1 cm.)*	*15%*
- Tumori T1c	*(1 - 2 cm.)*	*30%*


F. Netter M.D.
© CIBA-GEIGY


F. Netter M.D.
© CIBA-GEIGY

BIOPSIA ESCISSIONALE / TUMORECTOMIA

Nel caso di lesioni non palpabili la biopsia escissionale va preceduta dal posizionamento del repere metallico.

Per repertare lesioni mammarie non palpabili si può anche ricorrere a tecniche radioguidate (ROLL – Radioguided Occult Lesion Localization)

Attenzione! Nel 5% si verifica la mancata asportazione della lesione evidenziata con la mammografia per cui è importante la verifica rx del pezzo asportato

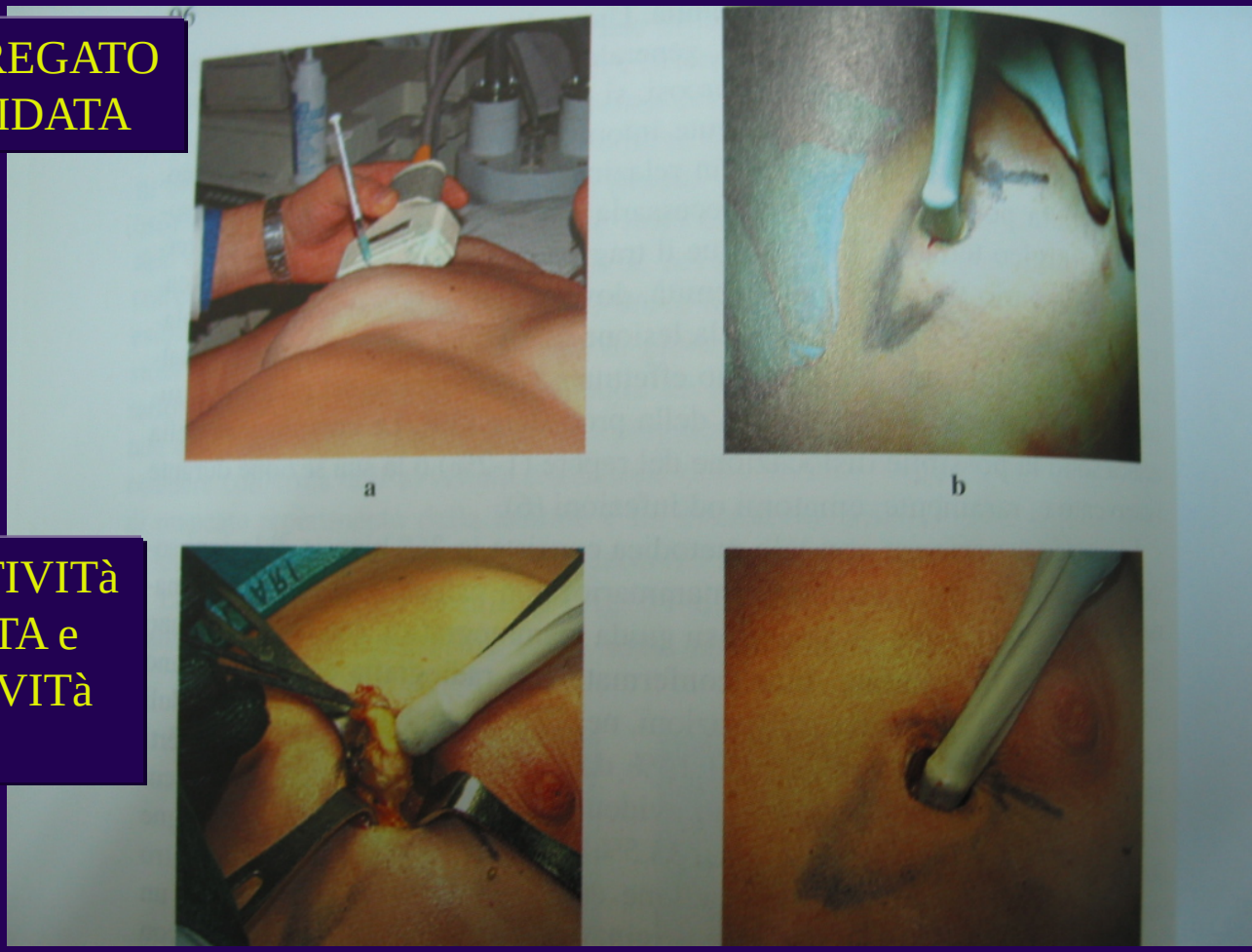
MICROCALCIFICAZIONI DELLA MAMMELLA.

Pezzo operatorio sottoposto a verifica radiografica, prima di eseguire l'esame istologico

ROLL : radio occult lesion localization

RICERCA ZONA DI RADIOATTIVITà

INIEZ.ne MACROAGGREGATO di ALBUMINA, ECOGUIDATA



CONTROLLO RADIOATTIVITà SU ZONA CHE SI ASPORTA e VERIFICA AREA DI ATTIVITà RESIDUA

EXERESI DEI DOTTI GALATTOFORI

Si attua in caso di secrezione dal capezzolo, previa iniezione del colorante nel dotto galattoforo

MASTECTOMIA SEMPLICE “come indagine diagnostica”

Si attua in casi selezionati di microcalcificazioni sospette, multiple e diffuse

ESORDIO CLINICO DEL CANCRO DELLA MAMMELLA

- *Lesione non palpabile rilevata con screening mammografico*
- *In età anziana il segno iniziale più frequente (90%) è il nodulo mammario indolente o l'ispessimento ghiandolare (condizioni entrambe rilevate nel 90% dei casi mediante autoesame oppure con esame clinico)*
- *Segni tardivi, espressione di lesione localmente avanzata: retrazione capezzolo, buccia d'arancia, ulcerazione, edema*
- *Possibilità di esordio come MUO (metastasi d'origine sconosciuta)*

PECULIARI QUADRI CLINICI DEL CA. DELLA MAMMELLA

- **CA. di PAGET:** ***prurito, ulcerazione del capezzolo; ritardo diagnostico perchè confuso con Dermatite Eczematosa; il più delle volte prodotto da ca. duttale invasivo.***

- **MASTITE CARCINOMATOSA:** ***rubor, calor, tumor, dolor, edema (prodotto da massiva ostruzione dei linfatici)***

RECETTORI ORMONALI DEL CANCRO DELLA MAMMELLA

RE	+ 2/3 dei casi	
	positivi sovente	> 50 aa.
	negativi sovente	< 50 aa.
RPg	+ 1/2 dei casi	

I recettori vanno rivalutati nelle eventuali sedi di metastasi

Recettori ormonali e recettori per EGF

RH (recettori ormonali)

- Assenza di espressione dei recettori ormonali è elemento prognostico sfavorevole
- 70-80% paz. con positività di uno o entrambi i RH, risponderà favorevolmente alla terapia
- Il carcinoma mammario con RH negativi è più sensibile alla chemioterapia

HER2 (cerb-B2) *(Human EGF Receptor)*

- l'iperespressione ha valore prognostico negativo ma è indicativa di risposta alla terapia con anticorpi anti-HER2 e di sensibilità alla ormonoterapia con antiaromatasi

Mutazione geni BRCA1 e 2

- Nelle pazienti con familiarità per carcinoma della mammella è buona norma eseguire un consulto genetico per lo screening delle mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2
- La mutazione BRCA 1 ha la probabilità del 50% di sviluppare un carcinoma mammario; ancor di più la mutazione BRCA2
- Pazienti con mutazioni dei geni BRCA devono essere sottoposte a stretta sorveglianza oppure, *in alternativa, a mastectomia profilattica*

CLASSIFICAZIONE DEL CA. DELLA MAMMELLA
TNM (1997) - Parametro T

TX	*Il tumore primitivo non può essere definito*		
TO	*Non segni del tumore primitivo*		
Tis	*Ca. in situ: DCIS , LCIS, Paget*		
	T1a	*tra*	*0,1 - 0,5 cm.*
T1	*T1b*	*tra*	*0,5 - 1 cm.*
	T1c	*tra*	*1 - 2 cm.*
T2	*> 2 < 5 cm.*		
T3	*> 5 cm.*		
T4	*Tumore di qualsiaisi dimensione con estensione diretta a parete toracica o a cute.*		

CLASSIFICAZIONE DEL CA. DELLA MAMMELLA
TNM (1997) - Parametro N

NX	*I lnf. regionali non possono essere definiti*
N0	Non mts. nei lfn. regionali
N1	*Mts. nel/i lfn/i ascellare/i omolaterale/i mobile/i.*
N2	*Mts. nel/i lfn/i ascellare/i omolaterale/i fissi tra di loro o ad altre strutture.*
N3	*Mts. nel/i lfn/i mammario/i interno/i omolaterale/i.*

Importanza del numero di linfonodi metastasici dopo *DA*

p N1 a	da 1 a 3 linfonodi metastasici
p N2 a	da 4 a 9 linfonodi metastasici
p N3 a	> 10 linfonodi metastasici

K MAMMELLA: CLASSIFICAZIONE PER STADI

- STADIO 0..... Tis, N0, M0
- STADIO I..... T1, N0, M0
- STADIO IIa..... T0, N1, M0 / T1, N1, M0
  T2, N0, M0
- STADIO IIb.... T2, N1, M0 / T3, N0, M0
- STADIO IIIa.... T0, N2, M0 / T1, N2, M0
  T2, N2, M0 / T3, N1-2, M0
- STADIO IIIb.... T4, ogni N, M0
- STADIO IV..... ogni T, N3, M0 / M1 ogni T, ogni N

PROGNOSI DEL CA. DELLA MAMMELLA IN RAPPORTO ALLO STADIO

• STADIO I	sopravviv. a 5 aa.		80-90%
• STADIO II	N-	“	70%
• STADIO II	N+	“	40%
• STADIO III		“	20%

TRATTAMENTO DEL CANCRO DELLA MAMMELLA

CHIRURGIA

conservativa

demolitiva

CHEMIOTERAPIA *adiuvante, neoadiuvante*

ORMONOTERAPIA

RADIOTERAPIA

CHIRURGIA DEMOLITIVA del CA. MAMMARIO

MASTECTOMIA PROFILATTICA *(nella mutaz. BRCA)*

MASTECTOMIA SEC. MADDEN

MASTECTOMIA skin sparing / nipple sparing

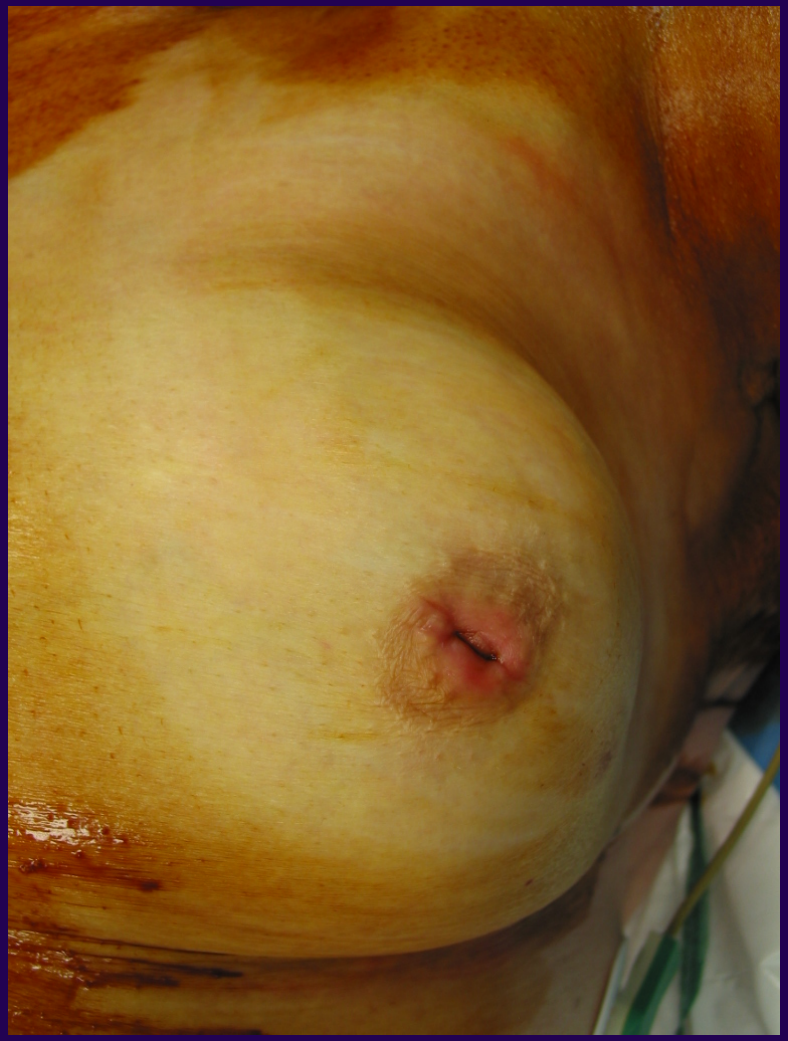
MASTECTOMIA semplice *(casi selezionati,anche in anest. locale)*

Mastectomia sec. Patey (in casi selezionati, quando è presente un massivo coinvolgimento linfonodale)

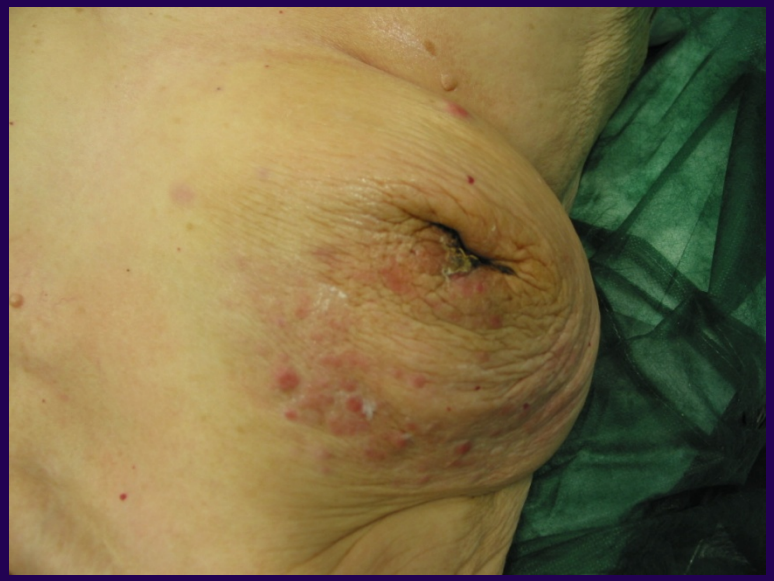
Mastectomia sec. Halsted (ormai abbandonata)

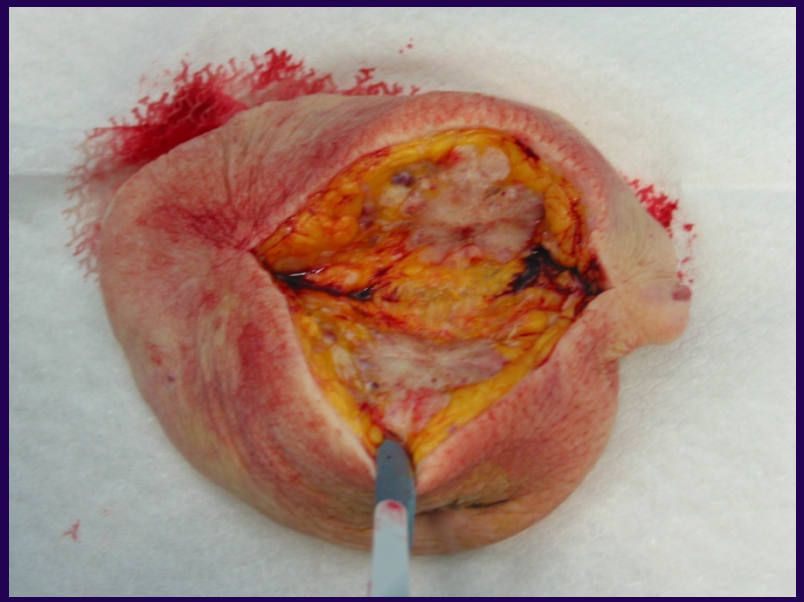
NODULO MAMMARIO > 3 CM.

Ancor'oggi (2008), il carcinoma mammario viene talvolta diagnosticato in questo stadio !



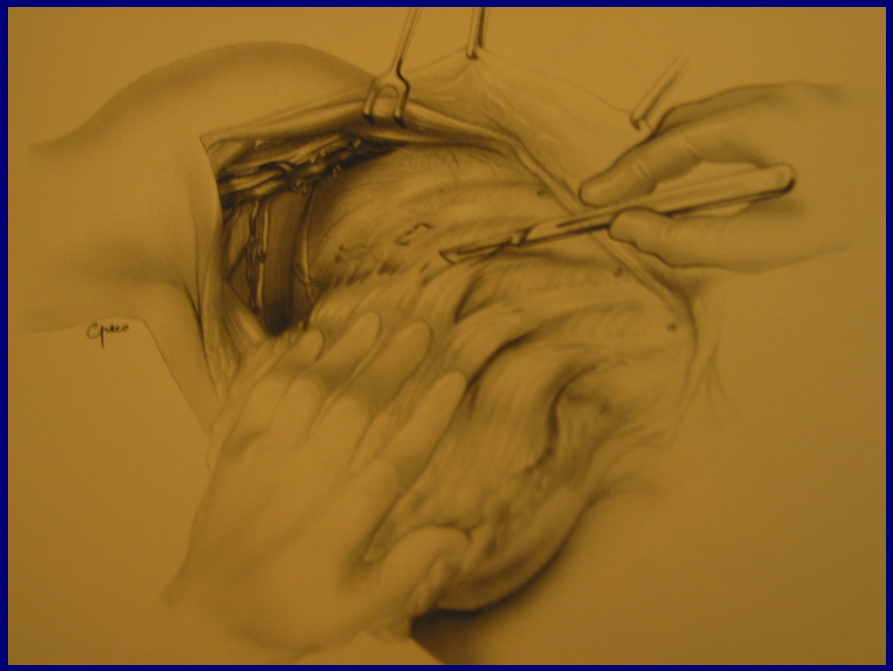
CAPEZZOLO RETRATTO DA CARCINOMA DUTTALE
DELLA REGIONE PERIAREOLARE (eseguita mastectomia sec. Madden)

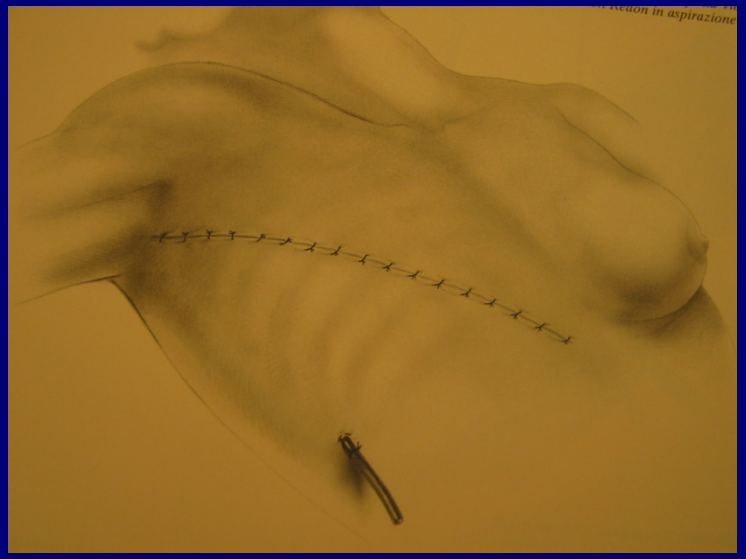




MASTECTOMIA sec. MADDEN x carcinoma > 3cm con infiltrazione capezzolo

MASTECTOMIA RADICALE SEC. HALSTED
in voga fino agli aa. ’80 del secolo scorso





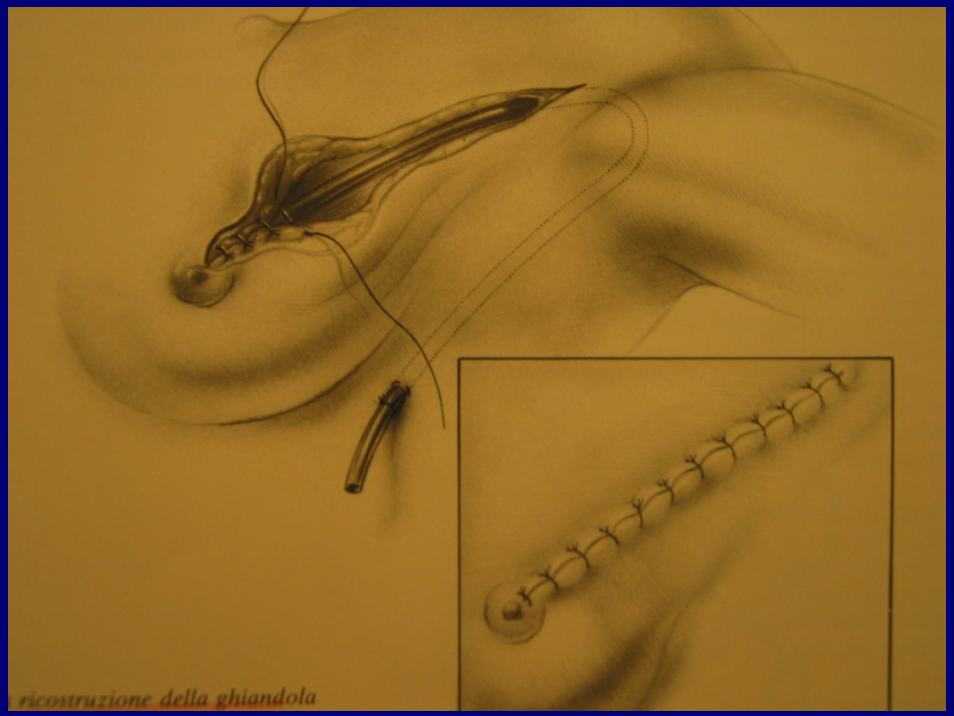
DALLA CHIRURGIA MUTILANTE E DEMOLITIVA ALLA CHIRURGIA CONSERVATIVA RISPETTOSA DELLE FUNZIONI, GRAZIE ALLA DIAGNOSI PRECOCE ED AI MODERNI TRATTAMENTI ONCOLOGICI CHEMIO E RADIOTERAPICI

CHIRURGIA CONSERVATIVA

Fattori di selezione:

- Dimensioni del tumore
- Dimensioni della mammella
- Età della paziente, stato socio-economico e disponibilità a sottoporsi a RT postoperatoria

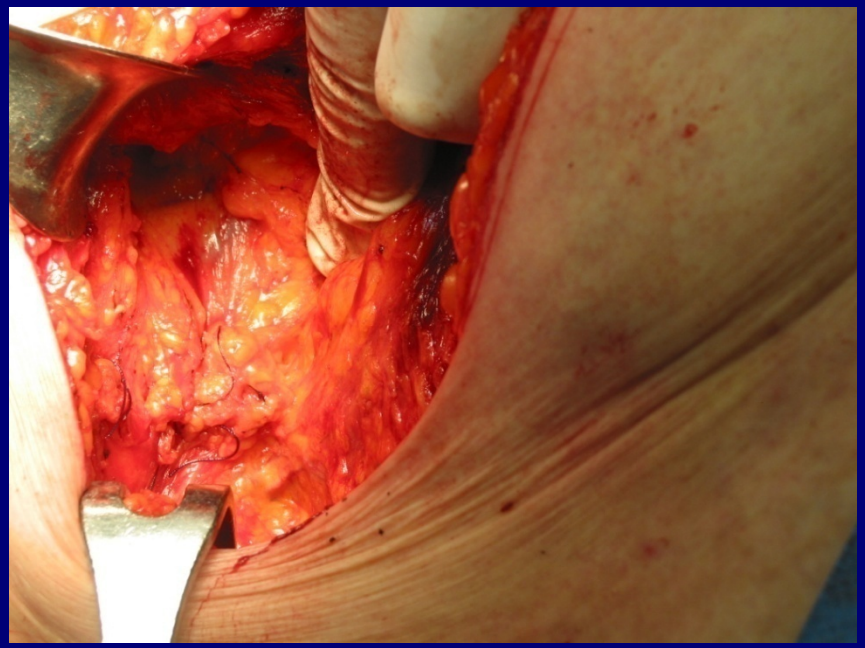
- *Margini di resezione del tumore*
- *Distanza tra il tumore ed il margine indenne*
- *Istotipo e grading*

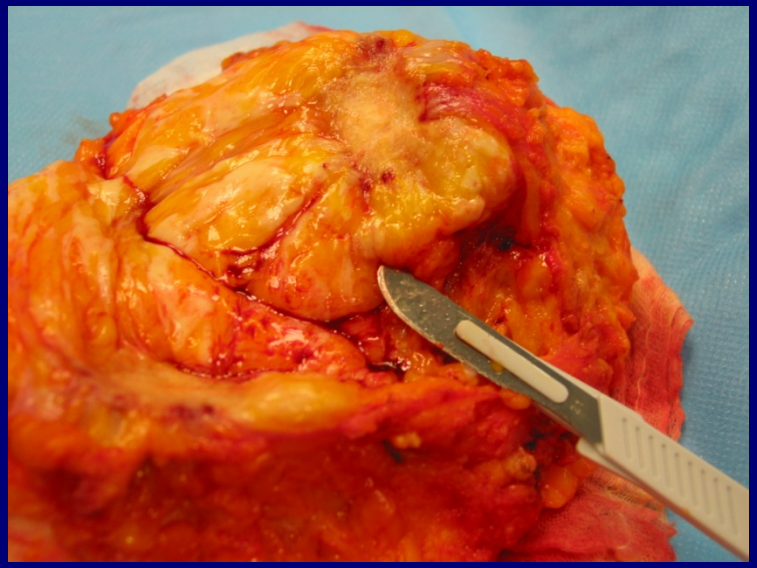


Intervento di quadrantectomia per carcinoma della mammella e linfadenectomia ascellare.

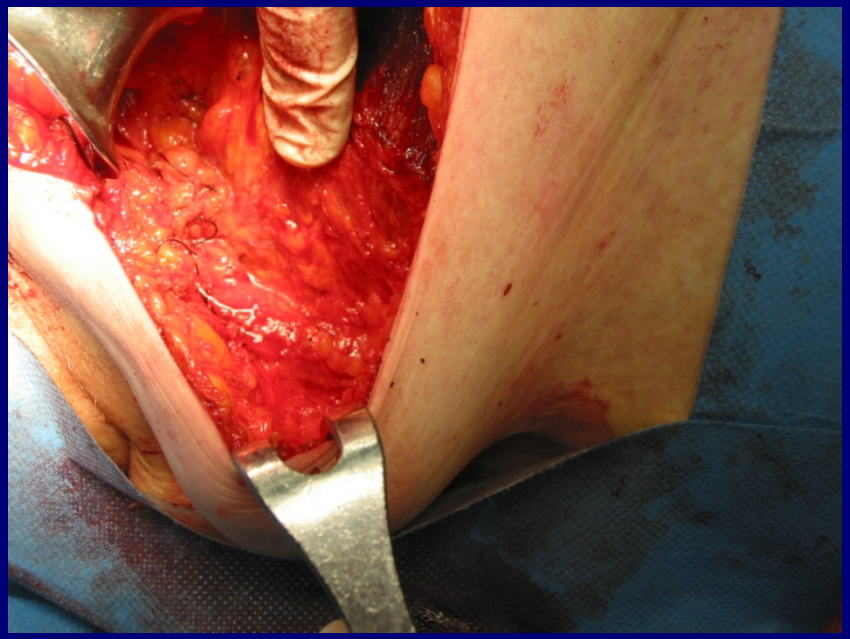
La successiva evoluzione prevede exeresi più limitate rispetto al quadrante e la ricerca del linfonodo sentinella

Quadrantectomia sup-esterna dx





DISSEZIONE ASCELLARE CLASSICA



RECIDIVA LOCALE DI CA. DUTTALE

RECIDIVA LOCALE DI CA. DUTTALE

FATTORI DI RISCHIO DI RECIDIVA LOCALE DOPO TRATTAMENTO CONSERVATIVO:

-Età e stato menopausale costituiscono indicatori di rischio :

tanto + giovane la paziente, tanto maggiore il rischio di ripresa locale

-Diametro del tumore (in relazione diretta con il rischio di recidiva)

-Grading (rischio aumenta in misura proporzionale)

-Indennità dei margini e distanza tra tumore e margine di resezione

CONCLUSIONI

Il comportamento ed trattamento del ca. mmmario in età geriatrica è sostanzialmente diverso che nel ca. premenopausale :

-Differente stato recettoriale

-Differente stadio al momento della diagnosi: nodulo palpabile anzicchè lesione non palpabile (frutto screening mammografico)

-Comorbilità (in ogni caso nelle scelte terapeutiche deve valere il criterio dell'età biologica e non già anagrafica, per cui assume un ruolo fondamentale la corretta valutazione geriatrica di ogni paziente. Attualmente la migliore stima della riserva funzionale individuale dell'aspettativa di vita è fornita dal

"Comprensive Geriatric Assessment" (CGA)

che tiene conto di : performance status, activities of daily living, geriatric depression scale, multinutrizional assessment

CONCLUSIONI

"Comprensive Geriatric Assessment" (CGA) tiene conto di :

-performance status

-activities of daily living

-instrumental activities of daily living

-multinutrizional assessment

-Folstein's minimental status (indice delle capacità cognitive)

-geriatric depression scale

-sindromi geriatriche (demenza, delirio, fratture spontanee, ecc..)

-comorbilità

-numero ed appropriatezza dei farmaci usati e rischio di interazioni

Lo screening e la diagnosi precoce del carcinoma della mammella

1999

LA PREVENZIONE IN ONCOLOGIA

Carcinoma della mammella

NON ESISTONO ADEGUATE MISURE DI PREVENZIONE PRIMARIA

ESISTONO ADEGUATE MISURE DI PREVENZIONE SECONDARIA

(DIAGNOSI PRECOCE)

LA PREVENZIONE IN ONCOLOGIA

La diagnosi precoce

del carcinoma della mammella si avvale:

1. ***programma di screening delle donne asintomatiche in età a rischio > 40 aa.***

2. ***monitoraggio delle condizioni patologiche a rischio***

Diagnosi precoce

- ***Esame clinico***
- ***Autoesame***
- ***Mammografia***
- ***Ecografia***
- ***Esame citologico su agoaspirato***
- ***Esame istologico su microbiopsia***

Diagnosi precoce carcinoma mammario

RUOLO DELLA MAMMOGRAFIA

- **Screening pazienti asintomatiche**

* ***Individuazione*** *lesioni non palpabili --> 50-70% benigne*

--> 30-50% cis duttale

* *Sensibilità della mammografia supera il 90% , scende all'80% nelle mammelle più dense*

- **Valutazione pazienti con nodulo palpabile**

Diagnosi precoce carcinoma mammario

Ruolo dell'ecografia

- *Non è la tecnica di prima scelta ai fini della diagnosi precoce*
- *Utile dopo la mammografia:*
  - ***nei casi di addensamento asimmetrico***
  - ***nei casi di piccole opacità***
- *Impiego per la biopsia ecoguidata*

Diagnosi precoce carcinoma mammario

<u>Lo screening “mediterraneo”</u> rispetto all’iter diagnostico tradizionale prevede:

- ***Esame clinico e mammografia contestuali***
- ***Personalizzazione dell’iter e dei controlli successivi***
- ***Maggiore utilizzo dell’ecografia complementare alla mammografia***

Diagnosi precoce carcinoma mammario

Screening "mediterraneo"

Vantaggi clinici

- ***riduzione tasso di carcinomi di intervallo***
- ***maggiore tranquillità alle donne invitate e risultate sane***
- ***maggiore sensibilità diagnostica del 7-10%***
- ***maggiore accuratezza; riduzione numero dei richiami***
- ***migliore contributo umano ed informativo***

Carcinoma della mammella

CLASSIFICAZIONE ANATOMOPATOLOGICA

INFILTRANTE

* DUTTALE, M.PAGET
* LOBULARE
* COMEDOCARCINOMA
* PAPILLIFERO
* F. RARE: APOCRINO, TUBULARE, MIDOLLARE, ADENOIDOCISTICO

NON INFILTRANTE

* CIS-LOBULARE
* CIS-DUTTALE
* PAPILLIFERO

Carcinoma della mammella

ESAMI DIAGNOSTICI

ESAME CLINICO-SEMEIOLOGICO

ECOGRAFIA

MAMMOGRAFIA

RX TORACE

SCINTIGRAFIA SCHELETRICA

TAC ADDOME / ECO EPATICA

AGOASPIRATO

BIOPSIA ESCISSIONALE

Es. Laboratorio, Markers, Recettori ormonali, Idrossiprolinuria

Carcinoma della mammella

APPROCCIO DIAGNOSTICO

LESIONE PALPABILE	**** ECOGRAFIA*** **** MAMMOGRAFIA*** **** AGOASPIRAZIONE*** **** MICROBIOPSIA***
LESIONE NON PALPABILE	**** SCREENING MAMMOGRAFICO***
SECREZIONE DAL CAPEZZOLO	**** CITOLOGIA*** **** SANGUE OCCULTO*** ****GALATTOGRAFIA*** **** MAMMOGRAFIA*** **** AGOASPIRAZIONE; BIOPSIA***