

## La stadiazione della neoplasia mammaria

Recentemente si è assistito ad un rinnovato interesse nei confronti della stadiazione della neoplasia della mammella in fase iniziale. Due sono le ragioni sottese alla esigenza di rivedere le procedure di stadiazione: 1) razionalizzare la spesa sanitaria, cercando di ridurre gli interventi diagnostici non indispensabili; 2) evidenza clinica di una bassa incidenza di malattia metastatica alla diagnosi in pazienti asintomatiche in stadio precoce. Tuttavia, la necessità di razionalizzare gli interventi diagnostici si scontra con i limiti metodologici degli stessi: è noto infatti che parte dei dati relativi ai tentativi di razionalizzazione delle procedure di stadiazione proviene da indagini retrospettive. Da qui l'esigenza di studi prospettici randomizzati capaci di valutare l'impatto di differenti procedure di stadiazione sia sulla sopravvivenza attesa sia sulla qualità di vita delle pazienti.

### Staging of breast cancer

#### Summary

Recently there has been renewed interest in the staging of early phase breast cancer. There are two reasons underlying the need to revise staging procedures: 1) to rationalize health costs, by trying to reduce unessential diagnostic procedures 2) clinical evidence of a low incidence of metastatic disease in the diagnosis of asymptomatic patients at early stages. Nevertheless, the need to rationalize diagnostic procedures is in contrast with the methodological limits of the procedures themselves: it is in fact well known that part of the data relating to attempts at rationalizing staging procedures comes from retrospective trials. For this reason, randomized prospective trials to evaluate the impact of different staging procedures on expected survival and quality of life have become necessary.

Tassinari D, Polelli A, Pasini G, et al. Staging of breast cancer. *Trends Med* 2003; 3(1):49-56.

© 2003 Pharma Project Group srl

**Davide Tassinari, Antonio Polelli, Giuseppe Pasini, Maximilian Papi, Francesca Fochessati, Valentina Arcangeli, Giovenzio Genestreti, Barbara Poggi, Alberto Ravaioli**

Divisione di Oncologia, Ospedale "Infermi", Rimini

**Key words:**  
breast cancer  
staging  
micrometastasis  
bone marrow

  **Davide Tassinari**

Divisione di Oncologia  
Ospedale "Infermi"  
Via Settembrini n. 2  
47900 Rimini  
Tel/Fax: 0541-705567  
e-mail: dtassinari@rimini.com

**L**a stadiazione rappresenta un momento diagnostico fondamentale nella caratterizzazione prognostica della neoplasia mammaria: nella stadiazione convergono infatti informazioni provenienti sia dalla caratterizzazione biologica della malattia (stadiazione patologica, dati biologici di prognosi e predittività), sia dalla valutazione clinico-strumentale al momento della diagnosi. Tuttavia, se da un lato si assiste al progressivo incremento delle informazioni provenienti dalla caratterizzazione biologica delle neoplasie e ad una loro validazione in senso prognostico e predittivo<sup>1,2</sup>, dall'altro è sempre più sentita la necessità di ridurre e semplificare le procedure relative alla

stadiazione strumentale della neoplasia in fase iniziale<sup>3,4</sup>. Unitamente alla necessità di rivedere l'indicazione di alcuni degli esami strumentali tradizionalmente utilizzati nella stadiazione della neoplasia mammaria in fase iniziale, il sempre maggiore impiego di nuove procedure diagnostiche quali la Tomografia a Emissione di Positroni (PET) o la ricerca delle micrometastasi midollari, pone una serie di quesiti su come vada ridisegnata la strategia di stadiazione delle neoplasie mammarie. In questa rassegna presentiamo una revisione critica dei dati della letteratura volta a ridefinire il ruolo delle indagini strumentali nella stadiazione della neoplasia mammaria in fase precoce.

## La malattia metastatica alla diagnosi: indicazioni alla stadiazione perioperatoria

Ogni organo può essere sede di metastasi da neoplasia della mammella: segnalazioni della letteratura provenienti da casistiche autoptiche evidenziano nell'osso, nella cute, nei tessuti molli, nel fegato, nel polmone e nell'encefalo le sedi più frequentemente interessate al momento della diagnosi o nel corso della storia naturale della malattia<sup>5</sup>. La localizzazione preferenziale delle metastasi da neoplasia della mammella all'osso, al polmone ed al fegato ha favorito un programma di stadiazione perioperatoria comprendente la scintigrafia ossea, la radiografia del torace e l'ecografia addominale

il cui fondamento razionale rimane quantomeno controverso. Due le considerazioni che possono essere fatte preliminarmente:

- Quale è l'incidenza della malattia metastatica alla diagnosi, e quale sensibilità, specificità e valore predittivo positivo possono essere attribuiti rispettivamente a scintigrafia ossea, radiografia del torace ed ecografia addominale?
- Possono i dati della caratterizzazione biologica della malattia identificare categorie di pazienti a differente rischio di malattia metastatica alla diagnosi in cui attuare differenti approcci diagnostici di stadiazione?

Interessanti a questo proposito sono le numerose segnalazioni

della letteratura, di cui segue una rilettura critica.

## Scintigrafia ossea

Il ruolo della scintigrafia ossea è stato ampiamente studiato in letteratura; a tale proposito tre sono le considerazioni che possono essere fatte preliminarmente: 1) l'elevata incidenza delle metastasi ossee nel corso della storia naturale della malattia metastatica; 2) la bassa incidenza di metastasi ossea nella neoplasia in fase iniziale; 3) l'elevato costo della procedura.

La revisione della letteratura di Lee<sup>6</sup>, che analizzava retrospettivamente 18 lavori pubblicati tra il 1968 ed il 1978 per un totale di 2.535 pazienti, identificando una overall detection rate dell'11% (stadio I-III), ed una

**Tabella 1.** Studi relativi al ruolo della scintigrafia ossea nella stadiazione della neoplasia della mammella alla diagnosi.

Autore	Tipo indagine	Numero pazienti	Numero veri positivi (%)	Correlazione con stadio di malattia
Lee YN. <sup>6</sup>	Revisione letteratura	2535 (18 trials)	279 (11)	I: 6%; II: 10%; I-III: 11%
Monypenny IJ, et al. <sup>7</sup>	Retrospettiva	685	9 (1,3)	NR
Ciatto S, et al. <sup>8</sup>	Retrospettiva	3627	32 (0,9)	I: 0,18%; IIA: 0,78%; IIB: 1,46%; IIIA: 0,96%; IIIB: 1,33%;
Piffer S, et al. <sup>9</sup>	Retrospettiva	204	1 (0,5)	NR
Cox M, et al. <sup>10</sup>	Prospettiva	358	61 (17,1)	I-II: 0,9%; III: 16,2%;
Alcazar JL, et al. <sup>11</sup>	Retrospettiva	190	12	I-IIA: 0,83%; IIB-III: 10,2%;
Samant, et al. <sup>12</sup>	Retrospettiva	250	23 (9,2)	NR
Ravaioli A, et al. <sup>13</sup>	Retrospettiva	406	17 (4,2)	pT <sub>1</sub> -N <sub>0-1(1-3lnf)</sub> : 0,6%; pT <sub>2-3</sub> -N <sub>0-1(1-3lnf)</sub> : 1,4%; pT <sub>4</sub> -any pN, or anypT, pN <sub>1(&gt;3lnf)-2</sub> : 13,6%
Ravaioli A, et al. <sup>4</sup>	Retrospettiva	1218	37 (3,1)	pT <sub>1-3</sub> -N <sub>0-1(1-3lnf)</sub> : 1,1%; pT <sub>4</sub> -any pN, or anypT, pN <sub>1(&gt;3lnf)-2</sub> : 8,7%
Curigliano G, et al. <sup>14</sup>	Retrospettiva	765	4 (0,5)	I-II: 0,5%

NR: Non Riportato

detection rate del 6% e del 10% rispettivamente per gli stadi I e II, rappresenta il primo tentativo di identificare un ruolo della scintigrafia ossea nella stadiazione della neoplasia mammaria in fase iniziale. Se il lavoro di Lee conserva oggi interesse unicamente storico, essendo diverso il contesto sia tecnologico sia clinico in cui ci si trova ad operare, interessanti rimangono sia i dati sulla bassa detection rate della malattia metastatica a livello dell'osso in fase iniziale sia l'osservazione di una overall detection rate inferiore al 5% desumibile dagli studi eseguiti tra il 1977 ed il 1978, diminuzione verosimilmente dovuta ad un miglioramento della tecnologia sottesa all'utilizzo della metodica in quegli anni.

Gli anni successivi sono stati caratterizzati da un susseguirsi di studi volti a confermare quanto Lee aveva osservato: tutti gli studi maggiori hanno evidenziato sia un basso indice di detection rate sia una indicazione limitata all'utilizzo della scintigrafia ossea nella stadiazione della

neoplasia mammaria in fase iniziale<sup>4,7-14</sup>. Le caratteristiche salienti di questi studi sono riassunte in tabella 1. Due sono le considerazioni che possono essere fatte alla luce dei dati dei maggiori studi della letteratura:

- basso indice di veri positivi nei vari studi (0,5%-17,1%)
- scarsa correlazione tra stadiazione patologica e rischio di malattia metastatica alla diagnosi (0,18%-16,2%).

### Ecografia addominale

L'ecografia addominale ed epatica rappresenta al momento l'indagine di scelta per la identificazione della malattia metastatica a livello addominale. Analogamente a quanto osservato per la scintigrafia ossea, anche per l'ecografia addominale esistono diverse segnalazioni della letteratura che evidenziano la necessità di una razionalizzazione al suo utilizzo nella stadiazione in fase perioperatoria<sup>4,8,12,13,15</sup>. In tabella 2 sono illustrate le caratteristiche salienti di questi studi che, ad eccezione di quello di

Bruneton e collaboratori<sup>15</sup>, analizzano il problema della stadiazione nel suo complesso, dedicando alle singole metodiche una specifica sotto-analisi. Contrariamente a quanto riscontrato per la scintigrafia ossea, in cui l'incidenza dei veri positivi alla diagnosi risultava significativa per alcune particolari condizioni di rischio<sup>4,6,10,13</sup>, nel caso dell'ecografia addominale e delle metastasi epatiche l'incidenza dei veri positivi riscontrata in tutti i lavori rimane estremamente bassa e tale da non giustificare un utilizzo sistematico nella stadiazione della malattia in fase iniziale.

Interessanti a tal proposito sono le considerazioni fatte da Samant e collaboratori<sup>12</sup> nel loro lavoro di revisione sul ruolo dell'ecografia epatica e della scintigrafia ossea nella stadiazione della malattia in fase iniziale: al dato patologico essi affiancano il ruolo della valutazione clinica quale criterio di selezione delle pazienti da sottoporre a stadiazione con ecografia epatica o scintigrafia ossea, riscontrando

**Tabella 2.** Studi che hanno analizzato il ruolo dell'ecografia addominale nella stadiazione della neoplasia della mammella alla diagnosi.

Autore	Tipo indagine	Numero pazienti	Numero veri positivi (%)	Correlazione con stadio di malattia
Ciatto S, et al. <sup>8</sup>	Retrospettiva	3627	2 (0,0005)	I: NR IIA: 0,42%; IIB: NR; IIIA: NR; IIIB: 0,85%;
Samant, et al. <sup>12</sup>	Retrospettiva	250	23 (9,2)	NR
Ravaioli A, et al. <sup>13</sup>	Retrospettiva	406	6 (1,5)	$pT_{1-2-3} - N_{0-1(1-3lnf)}$ : 0,6%; $pT_{4-any} pN, or anypT$ , $pN_{1(>3lnf)-2}$ : 3,9%
Ravaioli A, et al. <sup>4</sup>	Retrospettiva	1218	10 (0,8)	$pT_{1-3'} - N_{0-1(1-3lnf)}$ : 0,2%; $pT_{4-any} pN, or anypT$ , $pN_{1(>3lnf)-2}$ : 2,6%
Bruneton JN, et al. <sup>15</sup>	Retrospettiva	6649	34 (0,51)	NR

NR: Non Riportato

**Tabella 3.** Studi relativi al valore della radiografia del torace nella stadiazione della neoplasia della mammella.

Autore	Tipo indagine	Numero pazienti	Numero veri positivi (%)	Correlazione con stadio di malattia
Ciatto S, et al. <sup>8</sup>	Retrospectiva	3627	11 (0,003)	I: 0,11% IIA: 0,24%; IIB: NR; IIIA: 0,75; IIIB: 1,2%;
Vestergaard A, et al. <sup>18</sup>	Retrospectiva	263	1 (0,3)	I 0,3%
Logager V, et al. <sup>19</sup>	Retrospectiva	280	3 (1,1)	II: 1,1%
Ravaioli A, et al. <sup>13</sup>	Retrospectiva	406	4 (1,0)	pT <sub>1</sub> -N <sub>0-1(1-3lnf)</sub> : 0,0% pT <sub>2-3</sub> -N <sub>0-1(1-3lnf)</sub> : 0,2%; pT <sub>4</sub> -any pN, or any pT, pN <sub>1(&gt;3lnf)-2</sub> : 0,8%
Ravaioli A, et al. <sup>4</sup>	Retrospectiva	1218	8 (0,6)	pT <sub>1-3</sub> , N <sub>0-1(1-3lnf)</sub> : 0,2%; pT <sub>4</sub> -any pN, or any pT, pN <sub>1(&gt;3lnf)-2</sub> : 0,4%
Chen A, et al. <sup>17</sup>	Retrospectiva	1494	3 (0,5)	I-II

NR: Non Riportato

che 23 delle 25 pazienti con malattia metastatica alla diagnosi (92%) erano sintomatiche. L'osservazione di Samant è particolarmente significativa, identificando nella valutazione clinico-laboratoristica un criterio aggiuntivo di valutazione del rischio da affiancare al dato patologico nella stadiazione di malattia.

### Radiografia del torace

La ricerca della malattia metastatica a livello polmonare con la radiografia del torace, se concettualmente non si discosta da quanto già osservato per l'ecografia addominale o la scintigrafia ossea, merita comunque una serie di considerazioni aggiuntive. E' noto infatti come la radiografia del torace rappresenta una indagine ritenuta particolarmente significativa nella valutazione complessiva del performance cardiaco e respiratorio, e come tale esame venga sovente eseguito routinariamente quale valutazione anestesiológica preoperatoria per qualsiasi tipo di intervento chirurgico in ane-

stesia generale. Tuttavia l'impiego della radiografia del torace quale indagine a supporto della valutazione anestesiológica preoperatoria in pazienti asintomatiche, si fonda principalmente su un'abitudine clinica piuttosto che su una reale evidenza di efficacia valutata dal punto di vista metodologico<sup>16</sup>. Anche nel caso della radiografia del torace inoltre, vi sono in letteratura numerose analisi retrospettive, ognuna delle quali evidenzia valori di detection rate tali da non giustificare l'utilizzo routinario per la ricerca di eventuale malattia metastatica polmonare al momento della diagnosi<sup>4,8,13,17-19</sup>. In tabella 3 sono riportate in dettaglio le caratteristiche riassuntive degli studi che hanno analizzato il ruolo della radiografia del torace nella stadiazione preoperatoria della neoplasia mammaria in fase iniziale. La percentuale di veri positivi, variabile tra lo 0,003% e l'1%, appare estremamente suggestiva nel limitare le indicazioni della radiografia del torace ai soli pazienti sintomatici, data la proba-

bilità estremamente bassa di trovare una metastasi in pazienti asintomatiche e con stadio patologico precoce. A tale proposito, le esperienze del nostro gruppo sembrano le sole a suggerire una differente strategia a seconda dello stadio patologico; anche nel nostro caso tuttavia, la revisione critica della casistica suggerisce che l'indicazione alla radiografia del torace in pazienti asintomatiche è procedura forzata dal punto di vista strettamente metodologico, anche in pazienti ad alto rischio di malattia metastatica alla diagnosi<sup>4,8</sup>.

### Ricerca delle micrometastasi midollari (pM1<sub>(ii)</sub>)

Se le considerazioni relative al ruolo della stadiazione strumentale della malattia in fase iniziale sembrano suggerire la necessità di una revisione dell'approccio diagnostico nella stadiazione della malattia per gli stadi patologici precoci, ben altro peso hanno i lavori relativi al ruolo della ricerca delle micrometasta-

si midollari nella stadiazione e nella caratterizzazione prognostica della malattia in fase iniziale. A tale proposito, interessanti sono le considerazioni fatte da numerosi Autori che sembrano attribuire alla presenza di micrometastasi midollari un significato prognostico negativo indipendente dai fattori prognostici validati e già in uso<sup>20-25</sup>. Pur essendo i dati relativi alle micrometastasi midollari (pM1<sub>(0)</sub>) estremamente suggestivi riguardo ad un loro possibile ruolo quale fattore prognostico

indipendente negli stadi I-III della neoplasia mammaria, controversa rimane la loro indicazione nella stadiazione della neoplasia mammaria in fase iniziale.

Due le considerazioni metodologiche che possono essere fatte: 1) contrariamente a quanto osservato negli studi volti a definire il ruolo delle indagini strumentali nella stadiazione della neoplasia mammaria, gli studi finalizzati alla validazione della ricerca del pM1<sub>(0)</sub> sono studi prospettici o metanalisi, le cui con-

clusioni hanno un peso sicuramente maggiore rispetto alle valutazioni degli studi retrospettivi già descritti per scintigrafia ossea, radiografia del torace ed ecografia addominale<sup>3-4, 6-19</sup>; 2) la numerosità del campione ed il disegno statistico degli studi rendono le argomentazioni a favore di un utilizzo del pM1<sub>(0)</sub> quale fattore prognostico indipendente estremamente interessanti. In tabella 4 sono illustrate le caratteristiche salienti dei principali studi relativi alla ricerca del pM1<sub>(0)</sub> quale fattore prognosti-

**Tabella 4.** Ruolo del pM1<sub>(0)</sub> quale fattore prognostico indipendente nella stadiazione della neoplasia mammaria in fase iniziale.

<b>Autore</b>	<b>Tipo indagine</b>	<b>Numero pazienti</b>	<b>Stadio di malattia</b>	<b>Conclusioni</b>
Funke I, <i>et al.</i> <sup>20</sup>	Metanalisi	2.494	I-III	Il ruolo della ricerca di pM1 <sub>(0)</sub> nella caratterizzazione prognostica della neoplasia mammaria agli stadi I-III rimane a tutt'oggi controverso e non può essere raccomandato come indagine routinaria.
Braun S, <i>et al.</i> <sup>21</sup>	Prospettico	150	pN <sub>0</sub>	La positività del pM1 <sub>(0)</sub> è inversamente correlato con l'intervallo libero da malattia e con la sopravvivenza di pazienti pN <sub>0</sub> .
Braun S, <i>et al.</i> <sup>22</sup>	Prospettico	552	I-III	La positività del pM1 <sub>(0)</sub> è inversamente correlata all'intervallo libero da malattia e alla sopravvivenza delle pazienti allo stadio I-III.
Molino A, <i>et al.</i> <sup>23</sup>	Prospettico	125	I-II	La positività del pM1 <sub>(0)</sub> è inversamente correlata con l'intervallo libero da malattia e col numero di recidive a distanza nell'unità di tempo, ma non è correlata con la sopravvivenza globale.
Ikeda N, <i>et al.</i> <sup>24</sup>	Prospettico	117	I-III	La positività del pM1 <sub>(0)</sub> è inversamente correlata con l'intervallo libero da malattia, ma non è correlata con la sopravvivenza globale.
Mansi JL, <i>et al.</i> <sup>25</sup>	Prospettico	350	I-III	La positività del pM1 <sub>(0)</sub> è inversamente correlata all'intervallo libero da malattia ed alla sopravvivenza delle pazienti allo stadio I-III.

co nella neoplasia mammaria operata.

### **Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) e Risonanza Magnetica Nucleare (NMR)**

Recentemente, l'impiego sempre più ampio della NMR e della PET nella valutazione iniziale e nel follow up di numerose neoplasie, ha imposto una rivisitazione delle casistiche esistenti al fine di giustificarne l'impiego anche nella stadiazione della neoplasia mammaria operata. Pur essendo indiscusso il ruolo della PET e della NMR nella stadiazione della neoplasia mammaria, sia in fase preoperatoria (valutazione non invasiva del cavo ascellare) sia in fase postoperatoria e di follow up (esclusione di eventuale ripresa di malattia o di un eventuale residuo di malattia in fase biologicamente attiva), la loro indicazione rimane ridotta; ciò sia in ragione dei costi estremamente elevati in rapporto ai benefici ottenuti, e non ottenibili eventualmente con metodiche diagnostiche per immagini tradizionali, sia a condizioni particolari di difficoltà diagnostiche<sup>26-38</sup>.

### **Esami di laboratorio e markers tumorali**

Anche riguardo al ruolo degli esami laboratoristici, ed in particolare dei markers tumorali, i dati della letteratura sono estremamente controversi: se da un lato infatti alcune segnalazioni della letteratura sembrerebbero identificare nella valutazione clinica e laboratoristica una via alternativa all'esecuzione degli esami strumentali a tappeto per la ricerca di un'eventuale malattia metastatica<sup>4,12,17</sup>, dall'altro ridotte sono le indicazioni all'uti-

lizzo del laboratorio, ed in particolare dei markers tumorali (CEA e CA15.3) nella stadiazione della malattia in fase iniziale<sup>39,40</sup>. Interessante rimane la già citata esperienza di Samant e collaboratori<sup>12</sup> o quella del nostro gruppo<sup>4,13</sup>, in cui la valutazione clinico-laboratoristica potrebbe essere identificata quale fattore discriminante aggiuntivo alla stadiazione patologica nella identificazione di differenti sottoclassi di rischio di malattia metastatica.

### **Discussione**

Il dibattito sulle modalità di esecuzione della stadiazione perioperatoria della neoplasia mammaria, così come quello relativo alle modalità del follow up, si fonda su una serie di considerazioni che meritano di essere sottolineate. La necessità di una razionalizzazione delle strategie di intervento si basa essenzialmente sulla necessità di razionalizzare i costi legati all'esecuzione di una serie di indagini laboratoristico-strumentali capaci di selezionare le pazienti metastatiche alla diagnosi, da quelle a basso o alto rischio di recidiva nel tempo ma libere da malattia al momento della diagnosi stessa. Oltre all'indubbio significato terapeutico che può avere l'identificazione di una malattia metastatica alla diagnosi, interessanti sono le considerazioni che possono essere fatte riguardo all'impatto sulla sopravvivenza risultante dall'identificazione precoce delle metastasi in pazienti asintomatiche. In modo particolare, interessanti risultano le considerazioni su come cambierebbe un approccio terapeutico qualora fosse noto, già alla diagnosi, lo stato di malattia metastatica alla luce degli attuali orientamenti in

materia di terapia adiuvante post operatoria<sup>1</sup>.

Non esistono a tale proposito dati in letteratura in grado di rispondere al quesito relativo alle differenze nell'approccio terapeutico qualora fosse nota la condizione di malattia metastatica; soprattutto non esistono studi capaci di correlare l'una o l'altra scelta terapeutica ad un impatto sulla durata di vita attesa in relazione al tipo di trattamento adottato. In modo particolare non è noto se dietro ad un ritardo diagnostico o ad un misconoscimento di una malattia metastatica alla diagnosi esista una reale diminuzione della attesa di vita o un peggioramento della qualità della vita e la carenza di questo dato non consente, a nostro parere, un superamento dei limiti legati ad una "stadiazione a tappeto" di tutte le pazienti. A questo dato, di indubbio significato assistenziale, va aggiunto quello relativo alla bassa incidenza di malattia metastatica alla diagnosi, specie negli stadi patologici precoci, come illustrato nelle tabelle 1, 2, e 3. Questo dato, ed in particolare la necessità di dedicare programmi di stadiazione differenziata sulla base dello stadio patologico della malattia è quanto emerge dalla letteratura presentata nella nostra revisione critica. I dati disponibili non sono univoci, elemento che potrebbe essere interpretato sia come secondario alla eterogeneità delle casistiche presentate sia alle differenti modalità di stadiazione. A nostro parere, le dimensioni del tumore (pT4 *vs* pT1-3) e le caratteristiche dell'interessamento linfonodale (pN2 *vs* pN0-1; più o meno di 3 linfonodi interessati in pazienti con pN+) rappresentano, in attesa della validazione di ulteriori parametri biologici, gli uni-

ci dati utili nella selezione di pazienti a rischio elevato o basso di malattia metastatica alla diagnosi e meritevoli di una stadiazione strumentale completa<sup>4</sup>. Contrariamente a quanto da noi precedentemente riportato<sup>4, 13</sup>, la revisione dei dati della letteratura e delle nostra casistica suggerirebbe come potenzialmente utile la scintigrafia ossea a tutte le pazienti pT4, o pN2, o con più di 3 linfonodi anche se asintomatiche, riservando l'ecografia epatica e la radiografia del torace unicamente alle pazienti sintomatiche per sospetta malattia metastatica. Il dato, che indubbiamente presenta una base di ragionevolezza clinica, presenta tuttavia un chiaro limite metodologico: tutte le segnalazioni della lettera-

tura, ad eccezione di quella di Cox<sup>10</sup> sono analisi retrospettive, le cui conclusioni hanno quindi limitato valore di evidenza scientifica<sup>41</sup>; ne consegue che, pur di fronte a numeri estremamente suggestivi (oltre 17.000 pazienti analizzate nelle casistiche presentate in questa revisione), rimane la esigenza di valutazioni prospettiche con studi randomizzati volti a chiarire definitivamente il ruolo di una strategia diagnostica "interventiva" o "non-interventiva". In definitiva, pur di fronte ad una mole impressionante di dati a sostegno di un approccio differenziato nella stadiazione della neoplasia mammaria in fase iniziale, le conclusioni riportate dagli Autori poggiano su un limite metodologico intrinseco

che le rende suggestive ma non definitive. L'oncologia moderna ha bisogno di studi prospettici randomizzati capaci di ridefinire le strategie di stadiazione e follow up delle principali neoplasie; a tale proposito ci si augura che, nel prossimo futuro, siano disponibili procedure capaci di superare i limiti metodologici ancora esistenti ed integrare i risultati di una valutazione strumentale differenziata con quelli provenienti dalla caratterizzazione biologica della malattia tumorale, sia in fase iniziale sia in fase avanzata. **TLM**

## Ringraziamenti

*Questo articolo è stato supportato da Istituto Oncologico Romagnolo (IOR).*

## Bibliografia

1. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, *et al*. Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19 (18): 3817-3827.
2. Ravaioli A, Bagli L, Zucchini A, *et al*. Prognosis and prediction of response in breast cancer: the current role of the main biological markers. *Cell Prol* 1998; 31: 113-126.
3. Ravaioli A, Tassinari D, Panzini I, *et al*. Staging of breast cancer: it is time to break with tradition and initiate the evidence-based-medicine age. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1234.
4. Ravaioli A, Pasini G, Polselli A, *et al*. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. *Breast Cancer Research and Treatment* 2002; 72: 53-60.
5. Winer EP, Morrow M, Osborne CK, *et al*. Malignant tumors of the breast. In DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. VI Edition. Lippincott-Williams & Wilkins 2001; 1651-1716.
6. Lee YN. Bone scanning in patients with early breast carcinoma: should it be a routine staging procedure? *Cancer* 1981; 47: 486-495.
7. Monypenny IJ, Grieve RJ, Howell A, *et al*. The value of serial bone scanning in operable breast cancer. *Br J Surg* 1984; 71: 466-468.
8. Ciatto S, Pacini P, Azzini V, *et al*. Preoperative staging of primary breast cancer. A multicentric study. *Cancer* 1988; 61:1038-1040.
9. Piffer S, Amichetti M, Valentini A. Skeletal scintigraphy and physical examination in the staging of early breast cancer. *Acta Oncol* 1988; 27:21-23.
10. Cox MR, Gilliland R, Odling Smee GW, *et al*. An evaluation of radionuclide scanning and liver ultrasonography for staging breast cancer. *NZ J Surg* 1993; 32:550-555.
11. Alcazar JL, Rolle A, Murcia JM. Bone scanning in preoperative staging of early breast cancer patients: should it be a routine procedure? *Breast Dis* 1995; 8:7-11.
12. Samant R, Ganguly P, Israel PZ. Staging investigation in patients with breast cancer: the role of bone scan and liver imaging. *Arch Surg* 1999; 134:551-554.
13. Ravaioli A, Tassinari D, Pasini G, *et al*. Staging of breast cancer: what standards should be used in research and clinical practice? *Ann Oncol* 1998; 9 (11):1173-1178.
14. Curigliano G, Ferretti G, Colleoni M, *et al*. Bone scan has no role in the staging of 765 consecutive operable T<sub>1,2</sub>,N<sub>0,1</sub> breast cancer without skeletal symptoms. *Ann Oncol* 2001; 12:724-725.
15. Bruneton JN, Balu-Maestro C, Raffaelli C, *et al*. Indication for hepatic ultrasonography in breast cancer staging and follow up. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 37: 115-121.
16. Tape TG, Mushlin AI. How useful are routine chest X-rays of preoperative patients at risk for postoperative chest disease? *J Gen Intern Med* 1998; 15-20.
17. Chen EA, Carlson GA, Coughlin BF, *et al*. Routine chest roentgenography is unnecessary in the work-up of stage I and II breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3503-3506.
18. Vestergaard A, Herrested J, Thomsen HS, *et al*. The value of early chest X-ray in patients with

- stage I breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:687-689.
19. **Logager V, Vestergaard A, Herrested J, et al.** The limited value of routine chest X-ray in the follow up of stage II breast cancer. *Eur J Cancer* 1990; 26:553-555.
  20. **Funke I, Schraut W.** Meta-analyses of studies on bone marrow micrometastases: an independent prognostic impact remains to be substantiated. *J Clin Oncol* 1998; 16 (2):557-566.
  21. **Braun S, Cevatli BS, Assemi C, et al.** Comparative analysis of micrometastasis to the bone marrow and lymph nodes of node negative breast cancer patients receiving no adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2001; 19 (5):1468-1475.
  22. **Braun S, Pantel K, Muller P, et al.** Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II or III breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 342 (8):525-533.
  23. **Molino A, Pelosi G, Micciolo R, et al.** Bone marrow micrometastases in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 58 (2):123-130.
  24. **Ikeda N, Miyoshi Y, Motomura K, et al.** Prognostic significance of occult bone marrow metastases of breast cancer detected by quantitative polymerase chain reaction for cytokeratin 19 mRNA. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91 (9):918-924.
  25. **Mansi JL, Gogas H, Bliss JM, et al.** Outcome of primary breast cancer patients with micrometastases: a long term follow up study. *Lancet* 1999; 354 (9174):197-202.
  26. **Bombardieri E, Crippa F.** PET imaging in breast cancer. *Q J Nucl Med* 2001; 45 (3):245-256.
  27. **Greco M, Crippa F, Agresti R, et al.** Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron-emission tomography clinical evaluation and alternative management. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93 (8):630-635.
  28. **Adler LP, Bakale G, Schnur KC, et al.** PET in breast cancer. *Semin Nucl Med* 1998; 28 (4):290-302.
  29. **Wahl RL.** Overview of the current status of PET in breast cancer imaging. *Q J Nucl Med* 1998; 42 (1):1-7.
  30. **Kim TS, Moon WK, Lee DS, et al.** Fluorodeoxyglucose positron emission for detection of recurrent or metastatic breast cancer. *World J Surg* 2001; 25 (7):829-834.
  31. **Noh DY, Yun IJ, Kim JS, et al.** Diagnostic value of positron emission tomography for detecting breast cancer. *World J Surg* 1998; 22 (3):223-227.
  32. **Yap CS, Seitzer MA, Schiepers C, et al.** Impact of whole body 18F-FDG PET on staging and managing patients with breast cancer: the referring physician perspective. *J Nucl Med* 2001; 42 (9):1334-1337.
  33. **Ohta M, Tokuda Y, Saitoh Y, et al.** Comparative efficacy of positron emission tomography and ultrasonography in preoperative evaluation of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Breast Cancer* 2000; 7 (1):99-103.
  34. **Schirrmester H, Kuhn T, Guhlmann A, et al.** Fluorine 18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med* 2001; 28 (3):351-358.
  35. **Avril N, Rose CA, Schelling M, et al.** Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18-fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol* 2000; 18 (20):3495-3502.
  36. **Baker DR.** Magnetic resonance imaging of occult breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2000; 1 (1):66-67.
  37. **Jochelson M.** Breast cancer imaging: the future. *Semin Oncol* 2001; 28 (32):221-228.
  38. **Bombardieri E, Crippa F, Maffioli L, et al.** Nuclear medicine approaches for the detection of axillary lymph node metastases. *Q J Nucl Med* 1998; 42 (1):54-65.
  39. **Clinical Practice Guidelines** for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:2843-2877.
  40. **Hayes D.** Serum (circulating) tumor markers for breast cancer. In *American Society of Clinical Oncology. Educational Book*. 1997; 228-233.
  41. **Tassinari D, Sartori S, Ravaioli A.** Staging of breast cancer. Is the evidence so evident? *Ann Oncol* 2001; 12:1653.