



## **MAMMELLA**

### **Che cos'è**

Il tumore del seno (o carcinoma mammario) è una formazione di tessuto costituito da cellule che crescono in modo incontrollato e anomalo all'interno della ghiandola mammaria. La neoplasia in stadio iniziale si riferisce al cancro confinato nel tessuto adiposo del seno (Stadio 1). Il tumore si può in seguito diffondere nelle immediate vicinanze (Stadio 2, localmente avanzato), estendere ai tessuti sottostanti della parete toracica (Stadio 3, localmente avanzato) e quindi ad altre parti del corpo (Stadio 4, tumore al seno metastatico o avanzato).

Sia la prognosi che il trattamento sono influenzati dallo stadio in cui la neoplasia si trova al momento della diagnosi. Esistono inoltre diversi tipi di cancro della mammella, con tassi di crescita e risposta alle terapie differenti; ciò significa che il tessuto tumorale dovrebbe essere sempre sottoposto a test per determinare il tipo di neoplasia.

### **Fattori di rischio**

Le cause del tumore del seno non sono ancora ben conosciute. In generale, sono stati associati alla malattia diversi fattori di rischio come: età (la maggior parte dei casi viene diagnosticata in donne di età superiore a 50 anni), prima gravidanza dopo i 30 anni, menarca prima dei 12 anni, menopausa dopo i 50 anni, non aver avuto figli, presenza di altri casi di tumore in famiglia. Circa il 10% delle donne con tumore del seno ha più di un familiare malato (soprattutto nei casi giovanili). Vi sono anche alcuni geni che predispongono a questo tipo di tumore: sono il BRCA-1 e il BRCA-2. Le mutazioni di questi geni sono responsabili del 50% circa delle forme ereditarie di cancro del seno.

Ulteriori fattori di rischio sono rappresentati da sovrappeso e obesità, stile di vita sedentario, fumo, abuso di alcol, dieta povera di frutta e verdura.

### **Numeri**

Nel 2012 in Italia si sono registrati circa 46.000 nuovi casi (di cui solo l'1% nei maschi). Il carcinoma mammario è la neoplasia più diagnosticata nelle donne, in cui circa un tumore maligno ogni tre (29%) è un tumore mammario. Considerando le frequenze nelle varie fasce d'età, i tumori della mammella sono diagnosticati prevalentemente sia nella fascia d'età compresa tra 0-49 anni (41%), sia in quella 50-69 anni (35%), sia in quella più anziana  $\geq 70$  anni (21%).

La sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi, indipendentemente da altre patologie, è in moderato e costante aumento da molti anni (81% dal 1990 al 1994, 85% dal 1995 al 1999, 87% dal 2000 al 2004) in relazione a diverse variabili, tra cui l'anticipazione diagnostica (screening) e il miglioramento delle terapie.

### **Prevenzione**

Tutti gli studi confermano l'importanza di seguire un'alimentazione sana e corretta. E soprattutto di tenere sotto controllo la bilancia: la correlazione tra obesità e incidenza del cancro del seno è infatti dimostrata, soprattutto dopo la fine dell'età fertile. Diverse ricerche hanno rivelato che questo tipo di neoplasia è maggiormente diffuso presso le popolazioni che seguono una dieta ricca di grassi, mentre gli alimenti tipici della dieta mediterranea (olio d'oliva, pesce azzurro, frutta, verdura, cereali) hanno un'efficacia preventiva. L'attività fisica può ostacolare la formazione del tumore. Le donne che svolgono regolarmente sport presentano una riduzione del rischio di ammalarsi di circa il 15-20%. Questi effetti sono più evidenti in post-menopausa, ma praticare sport fin dall'adolescenza è in grado di diminuire l'incidenza di tumori che poi si svilupperebbero al termine dell'età fertile.



Le mamme sono più protette: sembra incidere favorevolmente sia il numero di figli sia l'età della gravidanza (prima avviene, più basso è il rischio). Il cancro del seno è meno frequente nelle donne che hanno avuto il primo bambino prima dei 21 anni, mentre si considera un fattore di rischio partorire per la prima volta oltrepassati i 30 anni. L'allattamento al seno esercita inoltre un ulteriore effetto protettivo, perché consente alla cellula mammaria di maturare e completarsi, e la rende quindi più resistente.

### **Prevenzione secondaria: lo screening**

La mammografia può diagnosticare un carcinoma mammario in uno stadio precoce, quando il trattamento può essere più efficace e molto elevata la possibilità di guarigione. La diffusione su larga scala in Italia dei programmi di screening mammografico, dalla seconda metà degli anni '90, ha contribuito a determinare una riduzione della mortalità, con una diminuzione degli interventi di mastectomia. È indicata in tutte le donne a partire dai 50 anni con cadenza biennale. Nella fascia di età tra i 40 e 50 anni andrebbe eseguita personalizzando la cadenza sulla singola paziente in base anche a fattori di rischio quali la storia familiare e la densità del tessuto mammario. Nelle donne ad alto rischio per storia familiare di carcinoma mammario o perché portatrici di mutazione del gene BRCA-1 e/o BRCA-2, i controlli dovrebbero essere iniziati all'età di 25 anni o 10 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane, nonostante la bassa sensibilità della mammografia in questa popolazione. La risonanza magnetica mammaria è raccomandata, in aggiunta alla combinazione di mammografia annuale, per le pazienti con mutazione di BRCA-1 e/o BRCA-2.

### **Come si affronta**

Le opzioni terapeutiche attualmente disponibili includono la chirurgia, la radioterapia, la chemioterapia, l'ormonoterapia e le terapie biologiche. Queste si possono usare da sole o in combinazione, in base allo stadio di avanzamento della malattia.

#### *Chirurgia*

La chirurgia nel tumore della mammella ha compiuto progressi notevolissimi, passando dai primi interventi mutilanti a quelli cosiddetti "conservativi", che mirano cioè a eliminare solo la massa tumorale preservando il più possibile il muscolo, soprattutto se dall'esame citologico il linfonodo sentinella risulta negativo. I progressi in questo campo consentono inoltre di ricostruire il seno già durante la mastectomia, evitando alla paziente lo stress di un nuovo intervento e garantendo un miglior recupero. È l'opzione terapeutica principale per le pazienti il cui tumore non si è ancora diffuso ad altre parti del corpo (ad esempio alla parete toracica o ai polmoni) e si può attuare in combinazione con la radioterapia o la chemioterapia. La chirurgia può essere inoltre un'opzione per le pazienti con cancro diffuso in altre parti del corpo.

#### *Radioterapia*

La terapia con radiazioni, o radioterapia, è spesso usata in combinazione con la chirurgia e la chemioterapia per ridurre la possibilità che il tumore recidivi. Questo tipo di terapia (ad esempio dopo l'intervento chirurgico) è definita terapia adiuvante. La radioterapia può essere eseguita anche in combinazione con la chemioterapia, prima dell'intervento chirurgico (terapia neoadiuvante), per rimpicciolire il tumore, migliorando così il risultato della chirurgia. Infine, la radioterapia può essere utilizzata nelle pazienti con cancro alla mammella metastatico in stadio avanzato, per alleviare i sintomi.



### *Chemioterapia*

La chemioterapia può essere somministrata prima della chirurgia con l'obiettivo di ridurre le dimensioni del tumore, in modo da non rendere l'intervento chirurgico molto esteso. Può essere somministrata anche dopo l'intervento chirurgico per ridurre la probabilità che il tumore recidivi. Quando il cancro si è diffuso in altre parti del corpo, la chemioterapia può essere utilizzata per ridurre i sintomi, migliorare la qualità di vita e prolungare il più possibile la sopravvivenza. I farmaci chemioterapici possono essere somministrati per via endovenosa (direttamente nel sangue) o per via orale.

### *Ormonoterapia*

La terapia ormonale consiste nella somministrazione di farmaci che bloccano l'attività degli ormoni estrogeni, che si ritiene siano coinvolti nell'insorgenza e nello sviluppo di almeno un terzo dei tumori mammari. I meccanismi d'azione sono principalmente tre:

- impedire alla cellula tumorale di essere influenzata dagli ormoni prodotti dall'organismo attraverso la somministrazione di un antiestrogeno;
- inibire la produzione degli estrogeni bloccando l'azione di un enzima, aromatasi, che trasforma gli androgeni in estrogeni (inibitori dell'aromatasi)
- inibire la produzione degli estrogeni prodotti dalle ovaie utilizzando gli analoghi dell'LHRH (ablazione o soppressione ovarica).

La possibilità di essere sottoposte alla terapia ormonale dipende dalla presenza di recettori estrogenici e/o progestinici sulle cellule tumorali, dalla presenza o meno di controindicazioni al trattamento e/o di altre patologie associate.

Il meccanismo di azione degli antiestrogeni consiste nell'impedire che l'estrogeno si combini con le cellule tumorali e ne stimoli la crescita. Possono essere utilizzati sia nelle donne che non hanno raggiunto la menopausa (stato pre-menopausale) sia alle donne che sono già in menopausa (stato post-menopausale).

Gli inibitori dell'aromatasi, indicati per le donne già in menopausa, riducono la quantità di estrogeni in circolo nell'organismo e di conseguenza la quantità di ormoni che raggiungono le cellule tumorali nel seno.

Nelle donne in età pre-menopausale l'ablazione ovarica permette di abbassare i livelli di estrogeni e di indurre una menopausa temporanea, contribuendo quindi a bloccare la crescita delle cellule tumorali.

La terapia ormonale si può attuare in sequenza dopo la chemioterapia oppure da sola nei casi in cui rappresenti il trattamento più indicato.

### *Terapie biologiche*

Le terapie biologiche (definite anche terapie mirate) sono rivolte contro le vie che controllano la crescita e la diffusione del cancro, modulando specifici processi molecolari e cellulari che partecipano allo sviluppo e alla progressione della malattia. La terapia biologica può includere gli anticorpi monoclonali, i vaccini e le terapie genetiche. Poiché le terapie biologiche sono mirate ai processi specifici del cancro, si differenziano notevolmente da altri tipi di terapie (come la chemioterapia o la radioterapia). Attualmente esistono diversi tipi di terapie biologiche per la cura del tumore della mammella. Vengono somministrate come monoterapia, o in combinazione con altri tipi di trattamento in varie fasi di avanzamento della malattia (in base alle loro indicazioni



approvate). In particolare un anticorpo monoclonale che agisce sui carcinomi della mammella che presentano in eccesso un recettore chiamato HER 2 è in grado di ridurre il rischio di recidiva dopo il trattamento chirurgico.

Anche se viene asportata tutta la lesione tumorale visibile durante l'intervento, l'oncologo può decidere di attuare una radioterapia, chemioterapia o ormonoterapia postoperatoria per eliminare eventuali cellule neoplastiche residue.