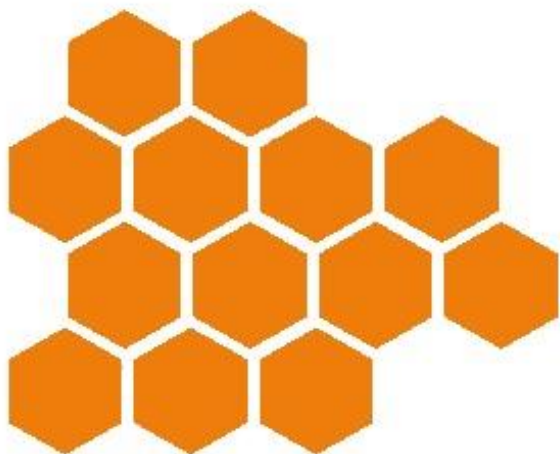


NEOPLASIE DELLA MAMMELLA

Informazioni per le pazienti

A cura di: *Alessia Levaggi*

27 maggio 2015



Gruppo di lavoro Linea Guida AIOM 2014 “Neoplasie della mammella”

Coordinatore: *Stefania Gori*

Oncologia Medica - Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria - Negrar (VR)

Segretario scientifico: *Alessia Levaggi*

Oncologia Medica - A.O.U. San Martino-IST - Genova

Estensori:

Laura Biganzoli

Oncologia Medica - Ospedale Asl 4 - Prato

Giuseppe Canavese

Senologia - Istituto Clinico Humanitas - Rozzano (MI)

Andrea De Censi

Oncologia Medica - Ospedali Galliera - Genova

Lucia Del Mastro

Oncologia Medica - A.O.U. San Martino-IST - Genova

Antonio Frassoldati

Oncologia Clinica - A.O.U. Arcispedale Sant'Anna - Ferrara

Filippo Montemurro

Onco-Ematologia - IRCC Candiolo - Candiolo (TO)

Fabio Puglisi

Oncologia - A.O.U. Santa Maria della Misericordia - Udine

Giuseppe Sanguineti

Radioterapia Oncologica - IFO Regina Elena - Roma

Revisori:

AIOM: *Francesco Boccardo, Saverio Cinieri, Francesco Cognetti, Pierfranco Conte*

AIRO: *Marina Guenzi, Luigia Nardone*

SICO: *Luciano Di Martino, Massimo Dessena*

ANISC: *Lucio Fortunato*

SIAPEC: *Anna Sapino*

Indice

Dati epidemiologici.....	4
Cenni di anatomia.....	4
Fattori di rischio.....	5
Fattori di rischio non modificabili	5
Fattori di rischio modificabili.....	6
La diagnosi precoce: è possibile?	6
I sintomi.....	7
Come viene posta la diagnosi?	7
Quali sono gli stadi del tumore?.....	8
Non invasivo: carcinoma duttale in situ (CDIS) o intraduttale.....	8
Invasivo: carcinoma infiltrante.....	9
Quali trattamenti?.....	10
Chirurgia	10
Possibili complicanze chirurgiche e rimedi	11
Radioterapia	12
Effetti collaterali e misure di prevenzione	13
La terapia medica.....	14
Chemioterapia.....	15
Effetti collaterali.....	15
Terapia ormonale.....	17
Terapia biologica	19
Follow up	20

Dati epidemiologici

Nel 2014 sono stati diagnosticati in Italia circa 48.000 nuovi casi di carcinomi della mammella femminile. Non considerando i carcinomi cutanei, 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, il cancro della mammella rappresenta il tumore più frequentemente diagnosticato tra le donne sia nella fascia d'età 0-49 anni (41%), sia nella classe d'età 50-69 anni (35%), sia in quella più anziana ≥ 70 anni (21%). Il carcinoma mammario ha rappresenta la prima causa di morte per tumore nelle donne, con 11.959 decessi nel 2011 (fonte ISTAT), al primo posto anche in diverse età della vita, rappresentando il 29% delle cause di morte oncologica prima dei 50 anni, il 23% tra i 50 e i 69 anni e il 16% dopo i 70 anni. Dalla fine degli anni Ottanta si osserva una moderata, ma continua tendenza alla diminuzione della mortalità per carcinoma mammario (-1,0%/anno), attribuibile ad una più alta sensibilità dei test e quindi all'anticipazione diagnostica ed anche ai progressi terapeutici.

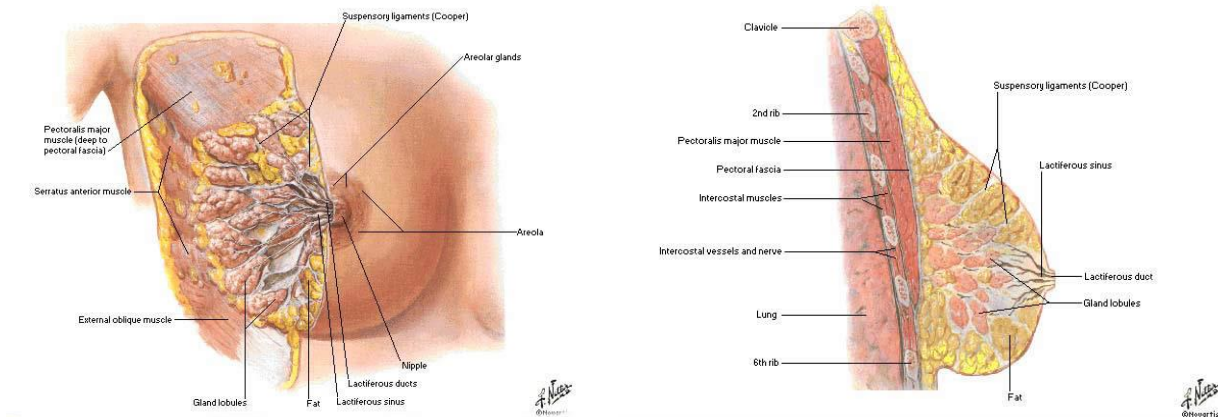
Cenni di anatomia

La mammella è una ghiandola formata da un complesso di strutture simili ad acini (lobi) le cui cellule sono deputate alla produzione di latte.

Più nel dettaglio la mammella è composta dalle seguenti strutture:

- tessuto ghiandolare, suddiviso in lobi, ognuno dei quali sbocca verso il capezzolo attraverso un sottile canale detto canale galattoforo;
- tessuto adiposo e tessuto fibroso che dividono e sostengono le ghiandole;
- capezzolo che si trova all'apice della mammella, è di forma conica e presenta gli sbocchi dei dotti galattofori, chiamati pori lattiferi;
- areola che rappresenta la regione circolare pigmentata che circonda il capezzolo, del diametro di circa 3-5 cm. Le piccole sporgenze dell'areola sono determinate dallo sbocco superficiale delle ghiandole sebacee.

In ciascuna mammella si intersecano inoltre vasi sanguigni e vasi linfatici; questi ultimi, che trasportano un fluido incolore denominato linfa, conducono a piccoli organi, i linfonodi. Le principali stazioni di drenaggio linfatico per la mammella sono localizzate nel cavo ascellare, nella regione retrosternale e sopra la clavicola, alla base del collo.



Lo sviluppo ed i cambiamenti della ghiandola avvengono principalmente sotto lo stimolo degli ormoni femminili, estrogeni e progesterone, con prevalenza del tessuto ghiandolare o del tessuto adiposo a seconda della fase ormonale e dell'età della donna. Generalmente la componente ghiandolare è molto rappresentata nelle donne giovani ed in pre-menopausa; al contrario in post-menopausa e con l'avanzare dell'età il tessuto adiposo della mammella tende ad aumentare.

Fattori di rischio

Fattori di rischio non modificabili

Età: la probabilità di ammalarsi aumenta con l'aumentare dell'età della donna, con una probabilità di sviluppo di cancro al seno del 2,3% fino a 49 anni (1 donna su 43), del 5,4% tra 50 e 69 anni (1 donna su 18) e del 4,5% tra 70 e 84 (1 donna su 22). Questa correlazione con l'età potrebbe essere legata al continuo e progressivo stimolo proliferativo endocrino che subisce l'epitelio mammario nel corso degli anni unito al progressivo danneggiamento del DNA.

Fattori riproduttivi: una lunga durata del periodo fertile, con un menarca precoce ed una menopausa tardiva e quindi con una più lunga esposizione dell'epitelio ghiandolare agli stimoli proliferativi degli estrogeni ovarici; la nulliparità, una prima gravidanza a termine dopo i 30 anni, il mancato allattamento al seno.

Familiarità ed ereditarietà: anche se la maggior parte di carcinomi mammari sono forme sporadiche, il 5%-7% risulta essere legato a fattori ereditari, 1/4 dei quali determinati dalla mutazione di due geni: BRCA-1 e BRCA-2. Nelle donne portatrici di mutazioni del gene BRCA-1 il rischio di ammalarsi nel corso della vita di carcinoma mammario è pari al 65% e nelle donne con mutazioni del gene BRCA-2 pari al 40%

Pregressa radioterapia (a livello toracico e specialmente se prima dei 30 anni d'età) e **precedenti displasie o neoplasie mammarie.**

Fattori di rischio modificabili

Fattori ormonali e metabolici: incremento del rischio nelle donne che assumono terapia ormonale sostitutiva durante la menopausa, specie se basata su estroprogestinici sintetici ad attività androgenica; aumentato rischio nelle donne che assumono contraccettivi orali. L'obesità è un fattore di rischio riconosciuto, probabilmente legato all'eccesso di tessuto adiposo che in postmenopausa rappresenta la principale fonte di sintesi di estrogeni circolanti, con conseguente eccessivo stimolo ormonale sulla ghiandola mammaria.

Fattori dietetici e stile di vita: una dieta ad alto apporto calorico ricca di grassi e di zuccheri raffinati o con frequente consumo di carni rosse e di alcol, aumenta il rischio di sviluppare un tumore al seno. Al contrario la dieta mediterranea, e più in generale un elevato consumo di frutta fresca e verdura, riducono il rischio. Anche il regolare esercizio fisico riduce il rischio di sviluppare un tumore al seno.

La diagnosi precoce: è possibile?

Il miglioramento delle indagini diagnostiche impiegate per la diagnosi precoce del tumore al seno ha fatto sì che possano essere rilevate tumori molto piccoli, che non sono apprezzabili alla palpazione o addirittura alterazioni che precedono la formazione della neoplasia. Il Servizio Sanitario Nazionale offre a tutte le donne di età compresa tra i 50 ed i 69 anni, la possibilità di eseguire ogni due anni una mammografia. Tale programma di screening ha portato a:

- una riduzione della mortalità per carcinoma mammario;
- una riduzione del numero di interventi demolitivi poiché il tumore viene individuato quando ancora è di piccole dimensioni;
- una prognosi migliore dei tumori individuati con lo screening, verosimilmente legata alla diagnosi precoce.
-

Nelle altre fasce d'età la mammografia andrebbe eseguita personalizzando la cadenza sulla base anche dei fattori di rischio quali la storia familiare e la densità del tessuto mammario.

Per quanto non abbia dimostrato efficacia nello screening non bisogna poi dimenticare l'importanza di eseguire periodicamente un auto-esame del seno che può consentire a ciascuna donna di conoscere la propria mammella e di apprezzarne gli eventuali cambiamenti che dovessero manifestarsi nel periodo di intervallo tra un esame ed il controllo successivo.

I sintomi

La maggior parte dei tumori del seno non dà segno di sé e non provoca dolore. È importante rivolgersi al medico quando alla vista o al tatto siano presenti:

- uno o più noduli della mammella (si intende per nodulo un indurimento circoscritto fisso o mobile o una parte di consistenza diversa rispetto al resto del seno) o della zona ascellare
- variazioni di forma o dimensioni della mammella
- secrezione di liquido dal capezzolo – il liquido può uscire spontaneamente (macchie sul reggiseno o sui vestiti) oppure quando il capezzolo viene toccato o spremuto, e può avere colori diversi (trasparente, giallo, verdastro, rosso vivo, rosso scuro)
- cambiamenti di aspetto della pelle, del capezzolo o dell'areola come infossamenti o retrazioni, gonfiori, arrossamenti, calore, screpolature.

Come viene posta la diagnosi?

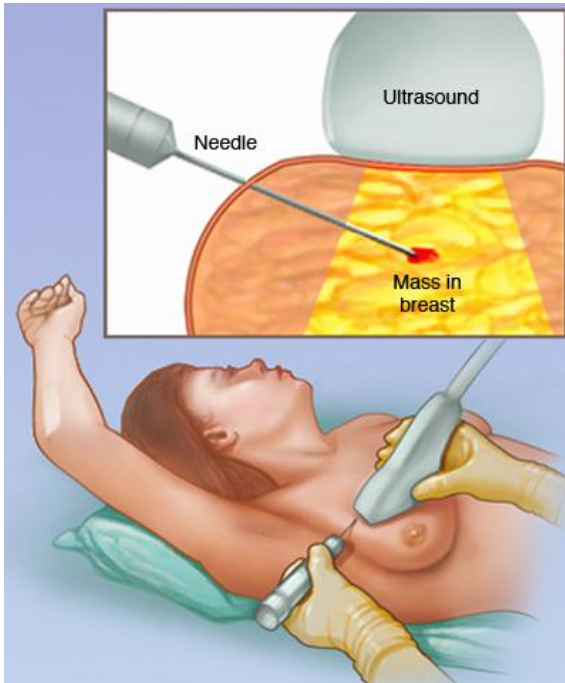
Gli esami di I livello che possono portare alla diagnosi di un carcinoma mammario sono **mammografia** e **ecografia mammaria**.

La mammografia è l'esame di elezione per la ricerca dei tumori al seno soprattutto nelle donne al di sopra dei 40 anni. Essa si basa sui raggi X che, attraversando il seno, imprimono l'immagine su una lastra (o nel computer) potendo così identificare la presenza di noduli, microcalcificazioni o altri segni indiretti di un tumore. La mammografia può avere dei limiti diagnostici sulla mammella densa, quale si registra nelle pazienti giovani e più in generale in età fertile. In questi casi lo studio viene completato con l'esecuzione di un'ecografia mammaria.

L'ecografia impiega ultrasuoni per rilevare la presenza di un nodulo e ne studia la consistenza, solida o liquida, definendone la natura benigna, dubbia, maligna.

La Risonanza Magnetica delle mammelle è un esame di II livello che viene impiegato a giudizio del radiologo o dello specialista, ad integrazione della mammografia e dell'ecografia nei casi dubbi o in presenza di un carcinoma accertato, per una migliore stadiazione locale. L'esame può dare degli esiti falsamente sospetti.

L'eventuale identificazione di noduli o formazioni sospette porta in genere il medico a consigliare un **agoaspirato** o una **agobiopsia**.



L'**agoaspirato** è un esame durante il quale si preleva con un ago sottile un campione di cellule da un nodulo mammario e si ottiene così un esame citologico che consente di stabilirne la natura.

L'**agobiopsia** è una tecnica che preleva un campione di tessuto da una zona o da un nodulo ritenuto sospetto, potendo ottenere un esame microistologico per identificare la natura e le caratteristiche biologiche del tessuto maligno.

In presenza di microcalcificazioni evidenziate dall'esame mammografico può essere eseguito il **mammotome**, una metodica che permette di effettuare in contemporanea più prelievi biotici di tessuto mammario da sottoporre ad esame istologico. È una procedura indolore che si esegue in anestesia locale, sotto guida mammografica (stereotassica).

Quali sono gli stadi del tumore?

La stadiazione consiste nella classificazione schematica della patologia tumorale secondo parametri che ne descrivono l'avanzamento. La conoscenza dello stadio della malattia è importante per fornire alla paziente le cure più appropriate, oltre che per formulare una prognosi.

Il sistema più usato è il sistema TNM dove T descrive le dimensioni del tumore, N lo stato dei linfonodi ed M indica se esiste malattia a distanza (metastasi); l'insieme di questi tre parametri identifica lo stadio.

Esistono due tipi di carcinoma mammario: non invasivo e invasivo.

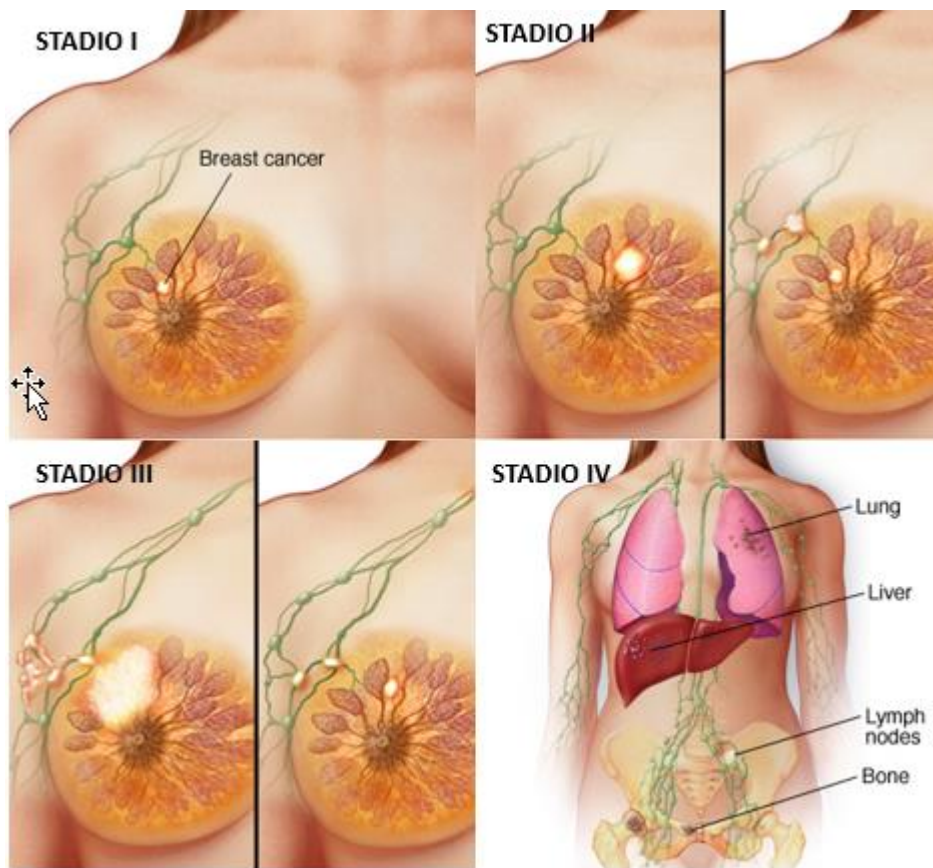
Non invasivo: carcinoma duttale in situ (CDIS) o intraduttale

Rappresenta lo stadio più precoce, a volte chiamato Stadio 0. Non ha la capacità di estendersi oltre i dotti mammari e di dare metastasi a distanza.

Invasivo: carcinoma infiltrante

Ha la capacità di estendersi oltre i dotti ed arrivare ai linfonodi e ad altre parti del corpo. In circa l'80% dei casi è di tipo duttale, ma può essere anche lobulare, tubulare, mucinoso, ecc. Esso può essere suddiviso in vari stadi di seguito descritti in maniera semplificata:

- **Stadio I:** è un tumore in fase iniziale, con meno di 2 cm di diametro e senza coinvolgimento dei linfonodi dell'ascella.
- **Stadio II:** è un tumore in fase iniziale di meno di 2 cm di diametro con coinvolgimento dei linfonodi ascellari; oppure è un tumore di più di 2 cm di diametro senza coinvolgimento dei linfonodi.
- **Stadio III:** è un tumore localmente avanzato, di dimensioni variabili, ma che ha coinvolto anche i linfonodi sotto l'ascella, oppure che coinvolge i tessuti vicini al seno (per esempio la pelle).
- **Stadio IV:** è un tumore avanzato che ha coinvolto altri organi al di fuori del seno.



Quali trattamenti?

I tumori al seno sono un gruppo eterogeneo di malattie per le quali oggi abbiamo a disposizione un ampio ventaglio di opzioni terapeutiche tra loro alternative o complementari, che vanno dalla chirurgia alla radioterapia, dalla ormonoterapia alla chemioterapia.

La paziente che riceve una diagnosi di carcinoma della mammella sarà seguita da un team di medici specialisti composto da radiologo, chirurgo senologo, anatomo-patologo, oncologo, radioterapista e chirurgo plastico che valuterà sulla base dello stadio, delle caratteristiche biologiche del tumore e delle condizioni di salute della paziente, quale sia la strategia più efficace.

Chirurgia

Chirurgia conservativa

- Ampia exeresi: asportazione di una porzione di tessuto mammario comprendente il tumore con un margine non inferiore al centimetro di parenchima circostante macroscopicamente sano.
- Quadrantectomia: asportazione di un ampio settore di ghiandola mammaria con la cute soprastante e la fascia del muscolo grande pettorale.

Mastectomia

- Mastectomia totale: asportazione della ghiandola mammaria e di una losanga di cute soprastante comprendente areola-capezzolo.
- Mastectomia con risparmio di cute (Skin-sparing): asportazione della ghiandola mammaria con il complesso areola capezzolo.
- Mastectomia con risparmio del complesso areola-capezzolo (Nipple-sparing): asportazione della ghiandola mammaria con preservazione del complesso areola capezzolo.

La chirurgia per l'analisi dei linfonodi nell'ascella. La tecnica più diffusa è la **biopsia del linfonodo sentinella** che preleva il primo linfonodo che riceve la linfa dall'area del seno affetta da tumore e che per primo può essere interessato da cellule tumorali. Viene individuato iniettando nella mammella una sostanza radioattiva ed eseguendo poi una linfo-scintigrafia che permette di individuare il linfonodo che ha captato la sostanza iniettata. Se il linfonodo sentinella contiene cellule tumorali l'intervento può essere completato con **l'asportazione degli altri linfonodi ascellari.**

Possibili complicanze chirurgiche e rimedi

Sieroma: in sede di intervento ed in particolare al cavo ascellare può formarsi un gonfiore dovuto ad raccolta di siero che può durare anche qualche settimana dopo l'intervento per poi ridursi progressivamente.

Inizialmente può essere necessario aspirare il siero con una siringa; con il tempo il movimento contribuirà a ripristinare la circolazione linfatica e venosa, favorendo il riassorbimento del sieroma. Se il gonfiore si ripropone nel tempo, potrebbe essere utile sottoporsi a linfo-drenaggio manuale ad opera di fisioterapisti specializzati.

Linfedema: la rimozione chirurgica dei linfonodi del cavo ascellare può causare una rallentata circolazione linfatica dell'arto superiore che può tradursi, nei mesi successivi o anche dopo anni, in un gonfiore visibile al braccio o a parti di esso. Il gonfiore può inizialmente manifestarsi in una parte dell'arto (braccio, avambraccio, mano) e regredire spontaneamente. La manifestazione sporadica può, nel tempo, divenire permanente e l'arto essere stabilmente gonfio.

È importante che il linfedema venga curato precocemente, non appena compare, da personale specializzato. La terapia di elezione è rappresentata dal trattamento fisico decongestivo comprendente vari provvedimenti terapeutici che possono essere combinati tra loro come la mobilizzazione dell'arto, il linfo-drenaggio manuale, la pressoterapia, la contenzione elastica o il bendaggio multistrato linfo-logico. Una terapia farmacologica può essere utile solo se di supporto alla terapia fisica. Raramente vi è indicazione alla chirurgia che, comunque, non può prescindere dal trattamento fisico a lungo termine.

Linfangite: il linfedema e la rallentata circolazione linfatica possono predisporre l'arto a processi infiammatori o e infettivi che si manifestano con arrossamento della cute, dolore, calore, febbre ed aumento del volume dell'arto. Gli episodi di linfangite possono essere causati da qualche evento traumatico per l'arto come punture di insetti, piccole ferite, sforzi prolungati, scottature.

È necessario rivolgersi tempestivamente al proprio medico. La cura consiste in una terapia farmacologica a base di antibiotici ed antinfiammatori.

Lesioni nervose: durante l'intervento chirurgico potrebbero essere lesi alcuni rami nervosi come quelli del nervo muscolo-cutaneo con comparsa di sintomi quali senso di pesantezza, formicolii, senso di goccia d'acqua fredda che scende lungo il braccio, bruciore, insensibilità di un'area del braccio vicino all'ascella (sensazione riferita è di "un cuscinetto sotto l'ascella"). Tali sintomi tendono a diminuire progressivamente fino a scomparire non appena le fibre nervose si rigenerano, in un tempo che va da qualche settimana ad un anno. Questi disturbi non dovranno interferire con la normale attività di tutti i giorni e con gli esercizi fisioterapici consigliati che andranno iniziati nella 1° settimana dopo l'intervento chirurgico.

Con minor frequenza potrebbe verificarsi la lesione di un nervo tale da rendere più difficoltosi i movimenti di elevazione del braccio e provocare una sporgenza della scapola detta scapola alata. Può essere necessario programmare un periodo di riabilitazione per una rieducazione posturale e la messa in atto di esercizi specifici.

Alterazioni della cicatrice: dopo l'intervento potrebbe verificarsi la formazione di aderenze cicatriziali con retrazione e tessuti e fastidio.

Fin da subito può essere utile massaggiare quotidianamente la cicatrice utilizzando apposite creme elasticizzanti in vendita nelle farmacie. Il corretto massaggio consiste in un movimento circolare sulla cute sovrastante la cicatrice, attraverso i polpastrelli delle dita, senza provocare arrossamenti della zona. Tale pratica può essere proseguita anche per mesi dopo l'intervento.

Consigli per prevenzione del linfedema

- Evitare attività che possano provocare sforzi muscolari intensi (e.g. portare sacchetti della spesa) o movimenti ripetitivi prolungati con l'arto operato (e.g. usare il mouse/tastiera, stirare, pulire le finestre senza interruzioni per lunghi periodi). Anche le borse dovrebbero essere portate dal lato opposto.
- Evitare di indossare bracciali, orologi, indumenti che stringano l'arto
- Evitare prelievi o infusioni di farmaci soprattutto se è stata effettuata un dissezione ascellare
- È possibile praticare attività sportive purché non comportino sollecitazioni eccessive
- Evitare ferite da graffio o morso di animali, punture di insetto, ferite con taglienti o aghi, scottature. Al fine di ridurre il rischio, è consigliabile usare guanti protettivi nelle attività domestiche o di giardinaggio; nelle zone infestate da zanzare o altri insetti usare opportuni repellenti o abiti con maniche lunghe; evitare di usare bagnarsi con acqua troppo calda e l'esposizione prolungata al sole in particolare nelle ore più calde; evitare cerette o rasoi per la depilazione ed evitare di togliere pellicine profonde durante la manicure.

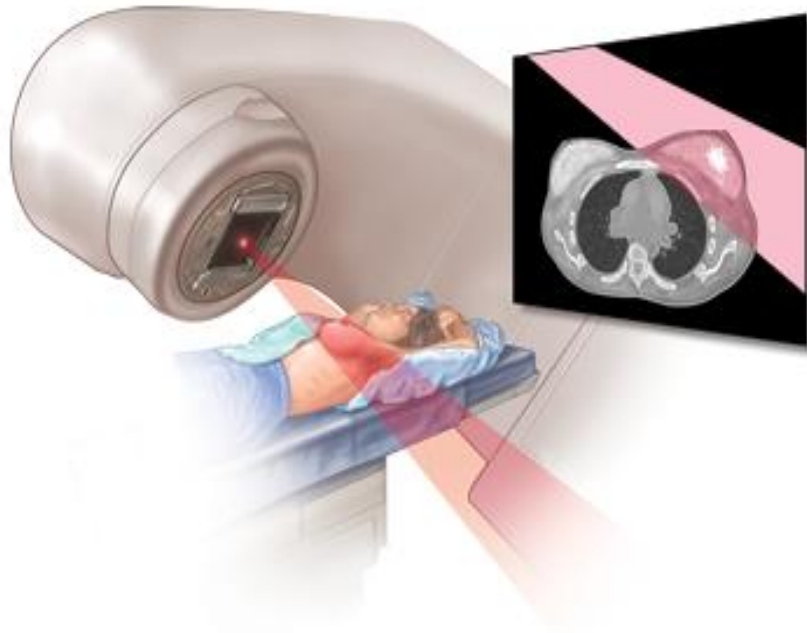
Radioterapia

Nelle pazienti affette da neoplasia mammaria, la radioterapia viene generalmente utilizzata dopo la chirurgia per eliminare eventuali cellule tumorali residue e ridurre pertanto il rischio di una recidiva loco-regionale. La radioterapia è in genere raccomandata:

- in caso di una chirurgia conservativa come la quadrantectomia
- in caso di mastectomia se il tumore ha un diametro maggiore di 5 centimetri
- in ogni caso, quando le cellule neoplastiche sono presenti in molti linfonodi.

L'irradiazione, a seconda dei casi, può quindi riguardare la mammella residua, la parete toracica e le stazioni linfonodali di drenaggio.

La radioterapia è preceduta da un centraggio mediante TAC senza mezzo di contrasto che permette di localizzare la sede da irradiare e di delimitarla attraverso puntiformi tatuaggi sulla cute.



Tra le modalità più frequenti di radioterapia troviamo le seguenti:

Trattamento standard: consiste nell'irradiazione dell'intera mammella associata ad un eventuale sovra-dose successiva sulla zona del letto operatorio. Il trattamento viene effettuato dilazionando la dose di radiazioni in **5 o 6 settimane** (25 o 30 sedute giornaliere). La durata della singola seduta è di pochi minuti.

Ipfrazionamento accelerato: consiste nell'irradiazione dell'intera mammella associata ad un eventuale sovra-dose concomitante sulla zona del letto operatorio. Questa modalità permette di **accorciare la durata del trattamento** che viene effettuato dilazionando la **dose di radiazioni in 3 settimane** (15 sedute giornaliere). I risultati sono sovrapponibili a quelli del trattamento standard in termini efficacia e tollerabilità.

Radioterapia intraoperatoria (o IORT): particolare tecnica in cui una singola, alta dose di radiazioni è somministrata nel corso dell'intervento chirurgico, permettendo l'irradiazione del letto tumorale direttamente dopo l'asportazione del tumore. Può essere associata alla radioterapia a fasci esterni. Ha il vantaggio di ridurre la durata del trattamento, di accrescere la precisione dell'irradiazione, proteggendo dalle radiazioni i tessuti sani vicini ed evitando anche di estendere l'irradiazione a tutta la mammella, favorendo al tempo stesso il controllo della malattia.

Effetti collaterali e misure di prevenzione

Durante la radioterapia può comparire un arrossamento più o meno intenso della cute a seconda della sensibilità individuale; tale effetto in genere si manifesta dopo qualche seduta e si attenua progressivamente dopo la fine del trattamento. Può comparire un senso di stanchezza e calo di appetito che, generalmente,

cessa spontaneamente qualche settimana dopo la fine delle sedute. Talvolta può manifestarsi un aumento di volume della mammella (edema), causato dal rallentamento della circolazione linfatica della zona irradiata ed allo stato infiammatorio indotto dalle radiazioni. Nel tempo la cute irradiata può diventare più scura e si possono verificare modifiche della consistenza del tessuto sottocutaneo della mammella che diventa maggiormente denso traducendosi talvolta in una diminuzione del volume.

Durante la radioterapia è opportuno usare saponi non aggressivi; è fondamentale idratare quotidianamente e con costanza la cute irradiata attraverso creme consigliate dal personale sanitario; evitare i reggiseni e gli indumenti troppo stretti ed i tessuti sintetici; evitare l'esposizione al sole durante e per almeno tre mesi e successivamente esporsi con moderazione applicando creme ad alta protezione.

La terapia medica

Dopo un intervento chirurgico al seno per la rimozione di un tumore, anche se le possibilità di averlo sconfitto sono molto elevate, non è possibile offrire una garanzia assoluta. Pertanto molto spesso si consiglia alla paziente, dopo l'intervento chirurgico, di seguire una cura definita "adiuvante" con l'obiettivo di consolidare nel tempo il buon risultato dell'operazione chirurgica, dando quindi una maggiore garanzia di una completa guarigione. Tre sono i trattamenti adiuvanti, chemioterapia, ormonoterapia e terapia biologica, proposti alle pazienti dopo aver valutato le caratteristiche del tumore riportate nell'esame istologico (tabella 1), le sue condizioni fisiche e non da ultimo i suoi desideri e le sue necessità.

Tabella 1: **Dati contenuti nell'esame istologico**

- il tipo istologico (duttale, lobulare, ecc.);
- le dimensioni del tumore (T);
- il grado (G1, 2, 3);
- la presenza o meno di cellule tumorali nei capillari sanguigni che circondano il tumore (invasione vascolare);
- la presenza o assenza di recettori ormonali e la loro percentuale (estrogeni e progestinici);
- la presenza o meno di cellule tumorali nei linfonodi ascellari (N);
- la percentuale di proliferazione, in pratica la velocità di crescita delle cellule tumorali, indicata con la sigla Ki67 o MIB-1;
- la positività o negatività di un test chiamato Her2 o c-erbB2, che caratterizza ulteriormente le cellule tumorali.

Chemioterapia

La chemioterapia consiste nell'impiego di farmaci, che, attraverso il circolo sanguigno, possono raggiungere le cellule tumorali in ogni parte dell'organismo. I farmaci chemioterapici sono somministrati tipicamente per via endovenosa e in alcuni casi in compresse. La loro somministrazione avviene attraverso cicli di trattamento a cadenza variabile (settimanale, trisettimanale) la cui durata può variare (da minuti a ore) a seconda dei farmaci utilizzati e di solito non richiede il ricovero.

La finalità del trattamento varia in funzione della fase della malattia:

- **malattia in fase iniziale:** la chemioterapia a scopo adiuvante ha lo scopo di ridurre il rischio di ripresa della malattia a livello locale e generale. Non tutte le pazienti con malattia in fase iniziale necessitano di chemioterapia. L'opportunità di effettuare o meno tale trattamento sarà definita tenendo conto del potenziale beneficio, dei possibili effetti collaterali secondari al trattamento e delle preferenze della paziente. Convenzionalmente si utilizzano regimi di associazione contenenti antracicline e/o taxani prolungati per circa 6 mesi.

Le pazienti con tumore operabile non suscettibile di chirurgia conservativa (ad esempio per le dimensioni della neoplasia) possono essere avviate ad un trattamento chemioterapico preoperatorio allo scopo di ridurre le dimensioni del tumore e offrire la possibilità di essere sottoposte a una procedura conservativa.

- **malattia in fase localmente avanzata:** se la malattia non risulta operabile in prima battuta la chemioterapia è il trattamento d'elezione al fine di raggiungere l'operabilità.

Effetti collaterali

Le reazioni alla chemioterapia variano da soggetto a soggetto e in funzione dei farmaci utilizzati. Alcuni effetti collaterali si manifestano durante o subito dopo la chemioterapia, altri possono verificarsi a distanza di tempo. Nella maggior parte dei casi gli effetti collaterali sono comunque controllabili con specifici trattamenti e in genere reversibili.

I disturbi più comuni possono essere rappresentati da:

nausea e vomito: possono comparire il giorno stesso e/o i giorni immediatamente successivi all'infusione; si possono prevenire o ridurre con la somministrazione di antiemetici in concomitanza alla chemioterapia e a domicilio; in alcuni casi la nausea ed il vomito hanno una componente psicologica, causando il vomito anticipatorio (presente prima della terapia). Al fine di prevenirne l'insorgenza è utile:

- Masticare bene e lentamente per favorire la digestione.
- Bere piccole quantità di liquidi lontano dai pasti, frequentemente
- Evitare sapori troppo forti e fastidiosi.
- Prediligere cibi secchi (crackers, grissini) all'insorgere dei primi sintomi di nausea
- Evitare cibi troppo dolci, fritti o grassi, bibite gassate

alterazione dei valori dell'emocromo: riduzione dei globuli rossi con conseguente anemia e aumentato senso di stanchezza e talvolta difficoltà respiratoria o battito cardiaco accelerato; riduzione delle piastrine con possibile sanguinamento (dal naso,dalle gengive); riduzione dei globuli bianchi con conseguente possibile aumento del rischio di infezione; per tale motivo se in corso di chemioterapia la temperatura dovesse essere superiore a 38°C è bene contattare il suo medico di riferimento. Inoltre è sempre consigliabile evitare la vicinanza con persone che hanno infezioni in atto (ad es. febbre, raffreddore) ed evitare luoghi affollati o dotati di impianti di aria condizionata.

Prima di ogni seduta di chemioterapia è previsto un prelievo di sangue per controllare i valori dell'emocromo. In caso di alterazioni potrebbe essere necessario rinviare il trattamento di qualche giorno;

caduta dei capelli: è un effetto transitorio. A seconda del farmaco utilizzato potrà verificarsi gradatamente o nell'arco di pochi giorni. Contemporaneamente a quella dei capelli, potrebbe verificarsi la caduta dei peli in tutte le parti del corpo. In genere si consiglia un taglio corto permette di gestire meglio la pettinatura e provare un minor fastidio quando inizierà la perdita di capelli;

stomatite: alcuni chemioterapici possono provocare l'infiammazione del cavo orale, irritazione, comparsa di piccole ulcere o placche biancastre (mughetto). È consigliabile evitare colluttori contenenti alcool e ed affettuare sciacqui con acqua e bicarbonato dopo i pasti principali;

stipsi, diarrea e dolori addominali;

modificazioni del gusto e diminuzione dell'appetito: i cibi potrebbero assumere un sapore diverso, talvolta metallico. Scompaiono alla conclusione del trattamento;

colorazione delle urine: La presenza di una colorazione rossa/ arancio nella giornata della somministrazione di antracicline, è un evento normale, e dura di solito 24 ore;

stanchezza, dolori ossei, articolari o muscolari: la stanchezza potrebbe essere determinata dai farmaci e dall'anemia ma non sempre è individuabile una causa specifica; pertanto, non potendo proporre un rimedio sempre adeguato, è consigliabile riposare ogni volta se ne avverta la necessità;

alterazioni cutanee: si manifestano con iperpigmentazione o desquamazione della cute o delle unghie che tendono a solcarsi; tali alterazioni regrediscono al termine del trattamento. La cute diventa più sensibile al sole e pertanto in caso di esposizione solare, per evitare scottature o macchie, è opportuno proteggersi con una crema ad alto fattore di protezione e comunque evitare l'esposizione diretta nelle ore più calde;

disturbi neurologici: si manifestano con formicolii e prurito a mani e piedi talora associati a diminuita sensibilità e raramente a difficoltà ad eseguire movimenti fini come abbottonare una camicia e migliorano di solito lentamente dal termine del trattamento. Sarà opportuno informare il medico di riferimento che potrà valutare se modificare la terapia in atto;

alterazioni della funzionalità epatica: Il trattamento chemioterapico può indurre un'alterazione (in genere reversibile) dei parametri di funzionalità epatica. Per tale motivo durante la chemioterapia può essere utile non assumere cibi grassi, molto conditi o elaborati e alcool;

reazioni allergiche localizzate o generalizzate durante l'infusione dei farmaci;

alterazioni della funzionalità cardiaca;

stravaso del farmaco chemioterapico dalla vena in cui viene infusa la terapia; dal momento che lo stravaso può causare danni tissutali è fondamentale avvertire subito l'infermiera in caso di bruciore, dolore, sensazione di freddo o caldo o arrossamento del sito di iniezione;

alterazioni del ciclo mestruale la chemioterapia può interferire con il normale ciclo mestruale, che potrebbe quindi modificarsi (diventare irregolare o scomparire). Per pazienti più giovani, quest'effetto è temporaneo, ma per le pazienti prossime alla menopausa potrebbe essere irreversibile. L'assenza di mestruazioni durante la chemioterapia non si associa sempre a infertilità pertanto è opportuno ricorrere a metodi contraccettivi dal valutare insieme al medico.

Terapia ormonale

L'ormonoterapia, o terapia ormonale, consiste nella somministrazione di farmaci in grado di interferire con l'attività e la produzione degli ormoni ritenuti coinvolti nell'insorgenza e nello sviluppo di almeno due terzi dei tumori mammari. L'ormonoterapia è efficace e quindi viene prescritta soltanto nelle pazienti con tumori definiti ormono-dipendenti per la presenza di recettori per l'estrogeno e/o il progesterone sulla superficie delle cellule tumorali. Esistono tre tipologie di farmaci:

- tamoxifene
- inibitori dell'aromatasi
- LHRH analoghi.

Questi farmaci possono essere usati da soli, in sequenza o in combinazione sulla base delle caratteristiche della paziente, della malattia e dello stato menopausale.

Tamoxifene

Il tamoxifene appartiene alla classe degli antiestrogeni e agisce impedendo che gli estrogeni si combinino con le cellule tumorali e ne stimolino la crescita. Il farmaco si assume per bocca tutti i giorni all'incirca alla stessa ora. Gli effetti collaterali, in genere di lieve entità, variano da persona a persona e possono includere:

- vampate di calore e sudorazione
- aumento di peso, ritenzione idrica
- secchezza vaginale
- insonnia
- sbalzi di umore e depressione.

Nelle donne in postmenopausa, il tamoxifene accresce leggermente il rischio di sviluppare tumore dell'endometrio, trombosi agli arti inferiori e ictus. Fortunatamente si tratta di evenienze molto rare, la cui incidenza può essere ulteriormente ridotta controllando gli altri fattori a rischio e riferendo tempestivamente al medico la presenza di sanguinamenti vaginali.

Inibitori dell'aromatasi

Gli inibitori dell'aromatasi sono farmaci che riducono la quantità di estrogeni in circolo nell'organismo e di conseguenza la quantità di ormoni che possono stimolare la crescita di eventuali cellule tumorali. Questi farmaci sono riservati alle donne già in menopausa in cui la produzione di estrogeni non avviene più da parte delle ovaie ma nei muscoli, nel fegato e nel tessuto adiposo attraverso l'enzima aromatasi. Il farmaco si assume per bocca tutti i giorni all'incirca alla stessa ora e gli effetti collaterali più comuni sono:

- vampate di calore
- stanchezza
- dolori articolari
- secchezza vaginale
- nausea.

Il trattamento prolungato con gli inibitori dell'aromatasi potrebbe indurre osteoporosi e ipercolesterolemia, motivo per cui l'oncologo potrebbe ritenere opportuno effettuare un controllo basale della densità ossea e periodico dei livelli ematici di colesterolo e trigliceridi.

LHRH analoghi

Sono sostanze che inibiscono la produzione degli estrogeni da parte delle ovaie con conseguente blocco reversibile del ciclo mestruale e ottenimento di una menopausa temporanea. Vengono pertanto usati nelle donne in età pre-menopausale in associazione con un altro antiestrogeno o con un inibitore dell'aromatasi. La prima somministrazione, per via sottocutanea o intramuscolare a seconda del tipo di farmaco, deve avvenire il primo giorno delle mestruazioni e le successive devono avvenire puntualmente ogni 28 giorni. È possibile che la prima somministrazione non blocchi subito flusso mestruale, che potrebbe presentarsi come normale o alterato per uno o due mesi. Gli effetti collaterali del trattamento sono simili a quelli della menopausa fisiologica e comprendono vampate di calore e sudorazione, diminuzione della libido, ritenzione di liquidi cefalea e sbalzi d'umore.

Terapia biologica

Negli ultimi anni sono stati studiati farmaci (anticorpi monoclonali) capaci di colpire solo le cellule tumorali, agendo su un bersaglio contenuto esclusivamente o prevalentemente su di esse. Gli anticorpi monoclonali sono simili agli anticorpi che ci difendono dalle infezioni ma hanno la caratteristica di essere stati creati in laboratorio per raggiungere ed eliminare determinate cellule tumorali riconosciute attraverso la presenza di recettori specifici.

Alla classe degli anticorpi monoclonali utilizzati nel trattamento dei tumori mammari appartiene trastuzumab (Herceptin) che agisce unicamente sulle cellule che esprimono sulla loro superficie grandi quantità di un recettore chiamato Her 2 (tumori Her 2 positivi). Questo farmaco, utilizzato in combinazione con la chemioterapia, ha contribuito ad aumentare la sopravvivenza delle pazienti.

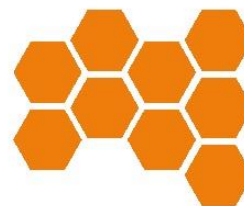
Si somministra per via endovenosa o sottocutanea ogni 3 settimane esclusivamente in ambito ospedaliero. È un farmaco ben tollerato ma in alcuni casi può produrre un danno cardiaco, di solito di lieve entità e reversibile dopo la sospensione del trattamento. È pertanto raccomandato durante tale trattamento un periodico monitoraggio della funzionalità cardiaca.

Follow up

Dopo la chirurgia e la chemioterapia, se effettuata, inizia una fase definita per convenzione *follow up* in cui vengono effettuati periodici controlli clinico-strumentali. In questa fase la visita clinica andrebbe eseguita ogni 3-6 mesi nei primi tre anni dal trattamento, ogni 6-12 mesi nei successivi 2 anni e poi ogni anno. È consigliabile una mammografia ad un anno dopo la mammografia che ha diagnosticato la neoplasia (nelle donne sottoposte a chirurgia conservativa, una mammografia dopo almeno 6 mesi dalla fine della radioterapia), poi una volta all'anno. È consigliabile eseguire visita, ecografia ginecologica e Pap-test regolarmente.

Nel caso di assunzione di tamoxifene è importante riferire al medico ogni episodio di "sanguinamento" vaginale. Nel caso di assunzione di inibitori dell'aromatasi è aumentato il rischio di ipercolesterolemia di fratture ossee. Per tali è consigliabile un controllo annuale dei livelli ematici di colesterolo e trigliceridi e un controllo della densitometria ossea basale: in caso di osteopenia/osteoporosi potranno essere messi in atto un trattamento specifico e un monitoraggio periodico della densità minerale ossea.

In assenza di sintomi sono "sconsigliati" esami strumentali più approfonditi come RMN della mammella, TC encefalo-torace-addome, TC-PET, con FdG; esami del sangue; radiografia del torace, ecografia addominale, scintigrafia ossea e determinazione dei marcatori tumorali (CEA, CA 15.3, CA 125 ecc.).



Via Enrico Nöe, 23 - 20133 Milano
I piano

Telefono: +39 02 26 68 33 35

Email: fondazioneaiom@fondazioneaiom.it



Via Enrico Nöe, 23 - 20133 Milano
IV piano

Telefono: +39 02 70 63 02 79

Fax: +39 02 23 60 018

Email: aiom.segretario@aiom.it

