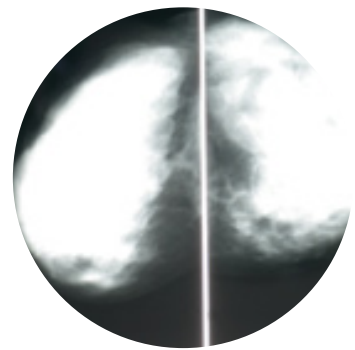
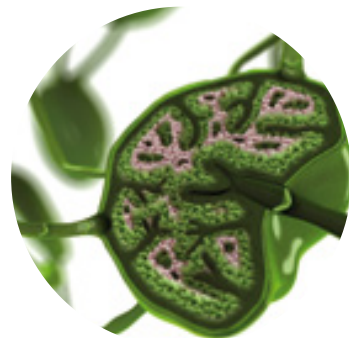
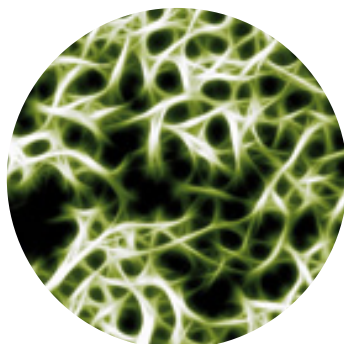
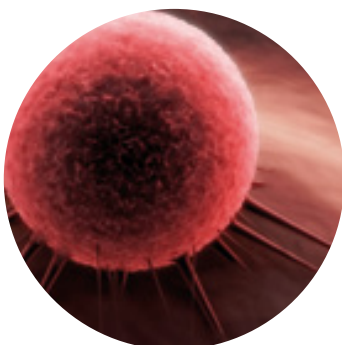


mamazone  
Frauen und Forschung gegen Brustkrebs  
Donne e ricerca contro il tumore al seno



## Tumore al seno – la malattia dalle mille sfaccettature





### Care lettrici,

il tumore al seno è la causa più frequente di tumore tra donne di tutto il mondo ed in Europa annualmente vi sono circa 421.000 nuove diagnosi a riguardo. In Italia le donne colpite annualmente sono circa 36.000 e in Alto Adige sono 400 le donne che ogni anno affrontano questa diagnosi.

Purtroppo per il 25% di queste donne la malattia è mortale, otto donne su dieci, però, superano la malattia. Nei tumori in uno stadio avanzato, negli ultimi dieci anni, il periodo di sopravvivenza è aumentato in media da 22 mesi a 58 mesi.

Grazie alla migliore diagnosi precoce ed alle possibilità terapeutiche innovative rispetto agli ultimi 20 anni, il numero delle morti per tumore al seno lentamente regredisce. Tuttavia le donne non possono e non debbono accontentarsi di questi dati.

**Nel prossimo decennio dobbiamo diminuire di almeno il 50% la percentuale di donne morte di tumore al seno!**

Di fronte a questa catastrofe femminile rappresentata dal tumore al seno non possiamo abbassare la guardia nel mese della lotta al cancro al



seno dichiarato a livello mondiale, ossia ottobre, e neppure coprirci gli occhi con i fiocchi rosa.

E' giunto il tempo di fare una sintesi dei risultati della ricerca, incredibilmente incoraggianti, e delle tecnologie degli ultimi 20 anni, e renderli accessibili a tutte le pazienti; è anche giunto il momento di sensibilizzare politici e i responsabili del settore sanitario.

Grazie alle numerose nuove terapie, tecniche e conoscenze acquisite dalla ricerca sul cancro al seno e soprattutto dai microbiologi negli ultimi anni, e grazie all'identificazione precoce di questa malattia, sempre più donne colpite possono contare su una guarigione duratura.

### **Capire il tumore al seno significa favorire a guarigione.**

Il tumore al seno interessa la mente, l'anima ed il corpo. Come i colori di un arcobaleno, in questa patologia s'intrecciano aspetti intellettuali, emozionali, spirituali, forse anche mentali che assumono forme concrete in questo nodulo sopra il seno. Non è ancora stato dimostrato in modo univoco quali siano le cause di questo disturbo della comunicazione intercellulare, in quale percentuale, per quale donna, ma diversi aspetti agiscono sull'insorgere di questa malattia. Il fenomeno del cancro al seno è silenzioso, variegato e molteplice. Il tumore al seno è così individuale come „l'oste“ che per anni o per decenni ha ospitato il tumore.

Questa piccola pubblicazione La vuole aiutare a capire forse un po' meglio il tumore al seno, forse il *Suo* tumore al seno. In questo modo si



fa strada nella Sua anima un po' di sicurezza e delle conoscenze che possono sostituirsi ad una vaga paura e forse anche a perplessità.

*Noi ce lo auguriamo di cuore e lo auguriamo anche a Lei.*

Ursula Goldmann-Posch

Fondatrice di mamazone – Frauen und Forschung gegen Brustkrebs e.V. e madrina di mamazone – Donne e ricerca contro il tumore al seno in Alto Adige

## **Diagnosi tumore al seno**

In Italia il cancro alla mammella è la forma tumorale più diffusa - ogni anno sono ca. 36.000 le donne alle quali viene diagnosticata questa grave malattia. Tuttavia c'è anche una buona notizia: le prospettive di sopravvivenza di chi è affetto da tumore mammario migliorano costantemente. Difatti, grazie a numerose nuove metodologie di trattamento, sviluppate negli ultimi anni dalla ricerca e grazie anche alla diagnosi precoce, pertanto alla scoperta tempestiva della patologia, sempre più donne possono contare su una guarigione permanente.

Il fenomeno „tumore al seno“ sta a significare che nella mammella si è formato un tumore maligno, chiamato anche carcinoma mammario. Quali siano esattamente le cause che lo provocano non è ancora spiegato scientificamente. Si sa, però, che vi sono una serie di concause che provocano l'insorgenza di questa patologia.

Infatti determinati fattori di rischio possono addirittura agevolare l'insorgenza del cancro alla mammella. Tra questi ve ne sono alcuni non influenzabili, quali p.es. quelli di natura genetica; tuttavia l'ereditarietà del fattore tumorale è responsabile unicamente di ca. il 10% di tutte le malattie concernenti il tumore al seno. Vi sono poi altri fattori che svolgono un ruolo importante, quali: uno stile di vita carico di eccessi (alcol, sovrappeso, contatto con sostanze tossiche), lo stile procreativo (p.es. il primo parto dopo i 30 anni d'età) assieme ad una molteplicità di fattori ormonali (p.es. l'assunzione della „pillola“, la terapia ormonale

sostitutiva durante la menopausa, la presenza di sostanze ormonali negli alimenti o nell'ambiente).

## **Insorgenza e decorso della malattia**

### **Cancro al seno: il massimo impazzimento della cellula**

Un tumore maligno insorge quando le cellule sane nei dotti galattofori o nel tessuto ghiandolare (lobi ghiandolari) non ubbidiscono più alle ferree leggi della scissione cellulare, sconfinando in una sorta di “impazzimento” per poi moltiplicarsi in modo sfrenato. La rapidità con la quale il tumore mammario si crea campo libero per proliferare incontrollato dipende da una serie di fattori, tra i quali l'intensità con la quale le cellule tumorali reagiscono agli ormoni oppure ad altri trasmettitori, che ne stimolano la crescita.

Le patologie connesse al tumore mammario si suddividono in *diversi stadi* ed è in relazione a questi ultimi che dipende l'ulteriore valutazione, concernente il rischio di recidiva o la possibilità di guarigione. Ogni singolo stadio risulta dal grado di *diffusione*, di *malignità* (grading) e dalla presenza di altri fattori di rischio, cosiddetti *molecolari*, iscritti nel „biglietto da visita“ di un carcinoma mammario. Se il tumore è ancora circoscritto localmente e non ha ancora dato vita ad insediamenti di cellule tumorali in zone dell'organismo più distanti dal tumore primario, si tratta di un cancro restato in loco, del cosiddetto *CDIS* ovvero „carcinoma duttale in situ“. Durante questa fase ancora piuttosto precoce sono più elevate le prospettive di guarigione.

Quando il nodo raggiunge una certa dimensione le cellule tumorali si diffondono – a seconda di dov'è ubicato il tumore – nel tessuto mammario circostante attraverso le vie linfatiche o sanguigne, raggiungendo così i nodi linfatici.

Si parla di tumore mammario metastatizzato nel caso di una patologia tumorale avanzata, ovvero quando le cellule tumorali si sono insediate anche in altri organi distanti dal focolaio tumorale iniziale.

Quasi sempre in questi casi vengono aggrediti per primi i nodi linfatici ascellari. In un secondo tempo il tumore al seno si diffonde anche nelle ossa, nel polmone, nel cervello o nel fegato.

Sono possibili tuttavia anche formazioni di metastasi altrove, ad esempio nella tiroide o nelle ovaie.

## **Procedura diagnostica**

### **Come scopro un tumore mammario ?**

Nonostante lo screening mammografico a tappeto introdotto di recente e previsto per tutte le donne, in età compresa tra i 50 e i 69 anni, oltre il 30% di donne riesce a palpare personalmente la presenza di noduli nel proprio seno. Questa scoperta attraverso l'autopalpazione – tuttavia - non è pari ad una diagnosi precoce, bensì ad una diagnosi „ritardata“. La situazione migliore si ha quando il tumore maligno presenta una dimensione inferiore ad 1 cm e viene scoperto tramite diagnostica per immagini e non a seguito di autopalpazione.

Oltre ai noduli palpabili vi sono altri sintomi che denotano la presenza e i sintomi della malattia: ad esempio retrazione e variazioni nell'aspetto e

nella forma del capezzolo, o retrazioni del capezzolo stesso. Esistono però anche tumori, che non sono riconoscibili e che non spiccano esteriormente a seguito dei fenomeni succitati (variazioni nell'aspetto e nella forma del capezzolo, o retrazioni del capezzolo stesso) come p.es. i già menzionati CDIS, ovvero carcinomi duttali in situ.

Le procedure d'indagine mediante diagnostica per immagini sono: la mammografia digitale, l'ecografia ad alta risoluzione e la tomografia a risonanza magnetica. Se nasce un sospetto concreto sull'eventuale presenza di tumore maligno, con l'aiuto della succitata strumentazione per la diagnostica ad immagini si preleva un campione di tessuto (biopsia) e lo si fa esaminare in laboratorio.

**E' di fondamentale importanza che sino a questo momento così incisivo per la vita della paziente essa abbia potuto fare in tutta tranquillità ogni esame ed ogni ricerca necessaria alla pianificazione „logistica“ dell'intervento al seno avendo pertanto predisposto tutto il necessario.**

Per poter scegliere il trattamento giusto, è necessario che lo stadio della malattia venga definito con la maggior precisione possibile, mediante esami preliminari. Sia nello stadio precoce, che in quello avanzato il tumore verrà rimosso mediante intervento chirurgico; in seguito verrà indicata una terapia combinata tra: chemioterapia, radioterapia antiormonale, immunoterapia, terapia immunosoppressiva o anche mediante inibitori del segnale di proliferazione.



Sono in atto numerose ricerche per sperimentare ulteriori approcci terapeutici futuristici. Tuttavia al momento non si è in grado di ottenere una guarigione in presenza di metastasi. Però grazie ad un follow-up attivo ed attento si può riconoscere precocemente l'insorgenza di un tumore mammario ricorrente e pertanto grazie all'ausilio di forme terapeutiche innovative, sia locali, che sistemiche è possibile tenere sotto scacco il tumore per lungo tempo.

## **Intervento chirurgico**

### **asportazione, ricostruzione e biglietto da visita del tumore mammario**

Dapprima il tumore maligno viene asportato chirurgicamente. A seconda della dimensione e del posizionamento del tumore si rende necessario asportare una quantità più o meno grande di tessuto mammario interessato.

Al giorno d'oggi tra il 70 e l'80 % dei carcinomi mammari possono essere operati in maniera tale da conservare intatto il seno.

Durante l'intervento si asporta l'intero tumore nonché il tessuto confinante col letto tumorale e generalmente rimane solo una piccola cicatrice.

A volte, invece, non è consigliabile - né possibile - conservare integro il seno, in special modo nel caso di tumori troppo grandi o in caso di nodi posizionati in modo sfavorevole.

Quando si deve asportare molto tessuto, oppure l'intero seno, è possibile scegliere tra diverse procedure di ricostruzione del seno.

In passato si rimuovevano al tempo stesso anche tutti i nodi linfatici ascellari, per verificare lo stadio della malattia.

Grazie all'asportazione – ovvero alla biopsia - del nodo sentinella oggi si può ridurre lo svuotamento dei nodi linfatici: tale tecnica consente di asportare soltanto il cosiddetto „nodo sentinella“ ovvero quel linfonodo più prossimo al tumore mammario (*Sentinel-Lymphnode*), facendolo esaminare dal patologo per verificare se vi sia o meno presenza di tumore, ossia di micrometastasi.

In una fase successiva l'intero tessuto tumorale asportato può essere esaminato approfonditamente sul suo „biglietto da visita“ o mappatura genetico-molecolare, riguardo a:

- *valutazione del pericolo di recidiva (oggi anche a grazie ai cosiddetti profili genetici, ossia ai controlli genetici ed epigenetici dell'espressione genica)*
- la presenza di punti di risposta farmacologica per medicinali mirati e specifici (come ad esempio una terapia antiormonale, immunoterapia, terapia immunosoppressiva o anche mediante inibitori del segnale di proliferazione)
- Verificare da parte di patologi aggiornati se individualmente abbia senso sottoporsi a chemioterapia.

## **Le diverse forme terapeutiche**

### **Come far fronte al tumore al seno?**

**Radioterapia** – La mini bomba atomica contro il tumore

Grazie ad una radioterapia di diverse settimane successivamente all'intervento o con un nuovo, più rapido procedimento durante l'intervento (radioterapia intraoperatoria, IORT) è possibile minimizzare il rischio di ricadute loco regionali (recidive).

Nel corso della terapia le radiazioni *ionizzanti* distruggono le cellule cancerogene ancora presenti nella mammella o nell'area della cicatrice. L'effetto è simile a quello della chemioterapia: si colpiscono le cellule a crescita rapida nella fase di divisione. Numerose pazienti accusano durante il trattamento stanchezza ed una leggera nausea. Anche per combattere il tumore alla mammella metastatizzato si usa la radioterapia, talvolta anche con una seconda irradiazione nella stessa area.

### **Chemioterapia** – La caccia alle cellule più rapide

I farmaci somministrati durante la chemioterapia (veleni cellulari/citostatici) attaccano soprattutto le cellule tumorali che crescono rapidamente. A seconda dello stadio tumorale e della situazione fisiologica della paziente, si combinano diversi chemioterapici. La chemioterapia si attua nel corso di diversi cicli – successivi o paralleli – e può essere somministrata a pazienti ambulantanti o degenti in una struttura. Spesso la si applica dopo l'intervento, in alcuni casi però anche in fase preoperatoria (*neoadiuvante*), per ridurre le dimensioni del tumore e per rendere possibile l'intervento.

Tipici effetti collaterali di una chemioterapia sono modifiche del quadro ematologico, debolezza, nausea e vomito. Oggi però per alleviare gli effetti collaterali della chemioterapia esistono farmaci molto efficaci.

Poiché i veleni cellulari iniettati nel corpo durante il trattamento attaccano anche cellule sane caratterizzate da una rapida crescita come le cellule dei capelli, la maggior parte delle donne durante la terapia perdono i capelli. A conclusione della chemioterapia i capelli però ricrescono, e di solito sono ondulati.

### **Trattamento antiormonale** - per togliere linfa al tumore

La maggior parte dei tumori al seno è influenzata dagli estrogeni, ciò significa che gli ormoni sessuali stimolano la loro crescita. Con un trattamento che inibisce gli effetti degli ormoni (il farmaco più noto è Tamoxifene) risulta possibile influenzare la crescita di questi tumori.

Con gli antiestrogeni si può inibire o bloccare l'effetto degli ormoni e dunque di conseguenza la crescita del tumore.

Un'altra possibilità – soprattutto nel caso di donne giovani – è quella di disattivare la funzione delle ovaie attraverso la somministrazione di analoghi del GnRh (Gonadotropin Releasing Hormone/ormone liberante gonadotropine), inattivando così la produzione di estrogeni. Si utilizzano anche inibitori dell'aromatasi: l'enzima aromatasi è importante per la produzione di estrogeni, ed inibendolo, si abbassa il livello di estrogeni nel sangue. L'iniezione mensile con il principio attivo fulvestrant è un trattamento unico nel suo genere tra le terapie antiormonali: in tal modo si distruggono definitivamente i recettori che legavano gli ormoni sessuali

ancora attivi. Un'ultima possibilità per quanto riguarda la terapia antiormonale consiste nella somministrazione di gestageni, cioè ormoni ad azione antiestrogenica che riducono la formazione di estrogeni e bloccano i loro recettori.

La terapia ormonale ottimale nelle varie situazioni dipende tra l'altro dalla condizione pre o post menopausale della paziente, e dovrebbe essere concordata individualmente con il medico.

### **Terapia Anti-HER2** – Quando si attivano anticorpi e inibitori

La terapia con gli anticorpi monoclonali a base di trastuzumab agisce sulle proteine HER2, recettori situati sulla superficie delle cellule tumorali che stimolano la loro crescita. Nel 20% delle donne colpite da tumore al seno la concentrazione di questa proteina è superiore alla media, e nel caso di eccessiva espressione, è possibile applicare inizialmente una terapia con anticorpi monoclonali a base di trastuzumab. Questo trattamento è indicato sia per le prime fasi della malattia che nel caso di carcinoma mammario metastatico.

Nel caso il tumore avanzi nonostante queste terapie molto mirate e specifiche, si possono applicare altri trattamenti che agiscono sui recettori HER2, come i sopracitati inibitori. Uno di questi è il principio attivo lapatinib, che fa parte delle cosiddette piccole molecole („*small molecules*“). A differenza del trastuzumab, il lapatinib non blocca il recettore HER2 dall'esterno, ma dall'interno, e non agisce solo sul recettore HER2, ma anche sull'altro membro della famiglia, l'HER1 (chiamato anche recettore EGF).

## **Carcinoma mammario senza recettori** – la nuova terapia del tumore mammario triplo negativo

Ci sono delle donne il cui carcinoma mammario non presenta recettori, sui quali possano agire i principi attivi. Queste donne – circa 20.000 nuove pazienti all'anno – sono affette da un carcinoma mammario triplo negativo. Per la cura di questi difficili casi sono attualmente allo studio diversi inibitori PARP1.

## **Bisfosfonati** – Quando il tumore al seno e la sua terapia attaccano le ossa

Di solito i bisfosfonati si utilizzano per pazienti presso le quali il carcinoma mammario ha già formato delle metastasi ossee. Numerosi studi però hanno evidenziato che l'utilizzo di bisfosfonati è indicato anche in una fase precedente, e precisamente nei primi anni dopo l'operazione, poiché essi riducono il rischio di recidive.

Il trattamento con i bisfosfonati può portare ad una riduzione dei dolori, prevenire le fratture ossee ed impedire l'insorgere di un'osteoporosi dovuta alla terapia antiormonale.

## **Antiangiogenesi** – Affamare il tumore

Obiettivo dell'antiangiogenesi è quello di impedire la formazione di nuovi vasi sanguigni, bloccando i rifornimenti alle cellule cancerogene, in modo da ritardare il più possibile un'ulteriore proliferazione del tumore.

Da qualche tempo si tenta questa strada con nuovi farmaci per le pazienti con carcinoma mammario in fase avanzata.

Il tumore si serve della strategia dell'angiogenesi (nuova formazione di vasi sanguigni), avendo continuamente bisogno di ossigeno e di sostanze nutrienti per rifornirsi e continuare a crescere. A questo scopo le cellule tumorali liberano diversi fattori VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*/fattore di crescita dell'endotelio vascolare). Questi inviano dei segnali ai vasi sanguigni, stimolando la loro crescita. Gli antagonisti farmacologici di questo trucco sono gli *inibitori dell'angiogenesi*, tra cui l'anticorpo bevacizumab. Esso lega e blocca questi fattori di crescita. Il tumore, non ricevendo sufficienti rifornimenti, poco alla volta si indebolisce.

### **Follow up** – Il punto debole tra le terapie del carcinoma mammario

A conclusione della terapia inizia la fase del follow up. Purtroppo le direttive delle associazioni mediche sono antiquate, essendo basate su dati di ricerche effettuate 15-20 anni fa. A prescindere dalle regolari mammografie del seno oggi giorno non sono previsti né test di laboratorio né procedimenti di imaging diagnostico come un'ecografia del fegato o una TAC dei polmoni. Un controllo postoperatorio attivo si ha appena quando si denotano i sintomi di una recidiva (dolori alle ossa, tosse, dolori originati dalla capsula epatica, colorito giallastro del viso, comparsa di crampi).

I progressi nell'uso di farmaci sistemici mirati ed all'avanguardia e le possibilità della chirurgia delle metastasi rendono ancora più interessanti



una diagnosi ed un intervento precoce in caso di recidive, in vista di una migliore qualità di vita e di maggiori possibilità di sopravvivenza.

A questo scopo sarà necessario avviare uno studio atto ad aggiornare i dati provenienti dalle ricerche precedenti, per mettere a punto un migliore sistema di follow up.

*(Ursula Goldmann-Posch)*

Ringraziamo per la traduzione:

Alessandra Appel-Palma

Leonora Bruno

Tiziana Scotellaro

Layout copertina:

**art tempi communications gmbh**, Maria-Hilf-Str. 15, 50677 Köln