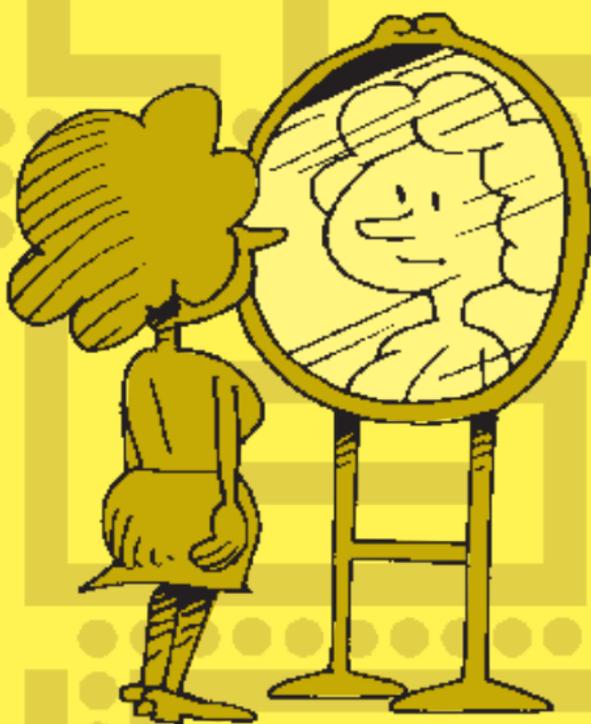


LE GUIDE

tumori
dei giovani
adulti

La Mammella



Fondazione Federico Calabresi



**tumori
dei giovani
adulti**

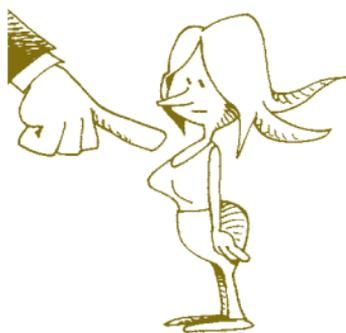
La Mammella

**Eugenio Cammilluzzi
Antonio Maria Alberti
Alessandro Aversa
Luca Angelo De Quarto
Sara Gilberti
Carla Narduzzi
Sara Ramponi
Vincenza Roberto
Maria Galli**

*Struttura complessa di Oncologia Medica
ASL RMB Ospedale Sandro Pertini - Roma*



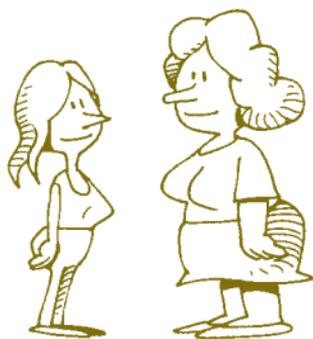
PREMESSA



L'obiettivo di questa guida è quello di diffondere la conoscenza dei tumori della mammella nelle donne in età giovanile (15-39 anni).

Ci auguriamo che la lettura di queste pagine sia di concreto ausilio per l'informazione e la formazione di quella "rete umana di sostegno" rappresentata dai pazienti stessi, dai loro familiari, dai loro amici e da tutto il volontariato, ciascuno con il proprio ruolo e le proprie specificità. Quest'insieme di persone a sua volta potrà interagire e collaborare sempre meglio con gli operatori e gli specialisti sanitari con il comune obiettivo di guarire, se possibile, e comunque di assistere nel migliore dei modi "la persona malata".

CONSIDERAZIONI GENERALI



Per convenzione, con il termine "giovani adulti" si identificano individui di entrambi i sessi la cui età è compresa tra i 15 ed i 39 anni.

Nonostante l'attenzione sociale e dei mass-media, in questa fascia di età, di solito si focalizzi sugli incidenti stradali, sul contagio da HIV, sul disagio psicosociale, sul consumo di sostanze stupefacenti e di alcoolici, **i tumori** rappresentano una patologia rilevante, anche se la loro incidenza è inferiore rispetto a quella osservata negli individui di maggiore età.

In Italia si stima che siano complessivamente circa 150.000 le persone che, in età giovane adulta, sono state o sono affette da qualsiasi tipo di tumore (**prevalenza**); inoltre ogni anno compaiono circa 16.000 nuovi casi (**incidenza**) che costituiscono un problema rilevante per il coinvolgimento di individui che in ragione della loro età si trovano in una fase cruciale della vita personale e professionale.

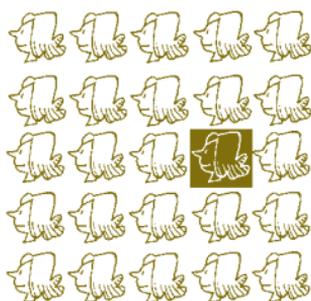
I dati dell'Istituto Superiore di Sanità (**ISS**) e dell'**ISTAT**, tratti da una ricerca promossa dall'Asso-

ciazione per la lotta ai Tumori nell'Età Giovanile (**ALTEG**), aggiornati al 2002 e pubblicati nel Giugno 2009 evidenziano che, in questa fascia d'età, **i tumori della mammella sono i più frequenti nella donna.**

Gli importanti progressi terapeutici conseguiti in questo tipo di tumore, si traducono in una **elevata curabilità con possibilità di guarigione.** Da qui la necessità di una particolare attenzione alla diagnosi precoce di malattia ed alla prevenzione e al trattamento degli effetti secondari di queste patologie e delle terapie; poiché l'obiettivo non è solo la guarigione o la cura, ma anche **una migliore qualità di vita a breve ed a lungo termine.**



TUMORE DELLA MAMMELLA: EPIDEMIOLOGIA E CONSIDERAZIONI



In Italia, il tumore della mammella è la neoplasia solida femminile **a più elevata incidenza nell'età giovanile** (particolarmente dopo i 30 anni). Si registrano 24.3 nuovi casi ogni 100.000 giovani donne per anno con un aumento relativo rispetto agli anni precedenti (15.35 nella revisione del 1995). La sopravvivenza a 5 anni è dell'84% maggiore che negli USA e nel Regno Unito. La mortalità, 2% anno ogni 100.000 donne, è ulteriormente diminuita rispetto ai dati del 1995.

I principali tipi istologici sono rappresentati dal **carcinoma duttale** e dal **carcinoma lobulare**; quest'ultimo ha le caratteristiche di essere ben differenziato e frequentemente plurifocale.

STRUTTURA E FUNZIONI DELLA MAMMELLA



La mammella femminile è una ghiandola specializzata a svolgere una funzione ad alto valore biologico e simbolico quale la produzione e la secrezione del latte materno che si attiva in seguito allo stimolo della suzione durante l'allattamento.

La ghiandola mammaria è sotto il costante influsso degli ormoni sessuali di provenienza ipofisaria ed ovarica; il condizionamento di questi ormoni è particolarmente evidente nel ciclo mestruale e nelle varie fasi della vita della donna (pubertà, gravidanza e menopausa).

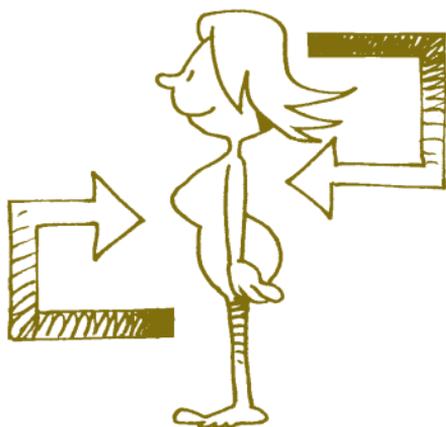
La mammella è composta da unità strutturali rappresentate dai **lobuli** e dagli **alveoli** ed inoltre dai **dotti galattofori** che hanno la funzione di convogliare il latte al capezzolo. Tali unità sono costituite da cellule epiteliali avvolte da un sistema di vasi e nervi e sono immerse in tessuto grasso.

I più importanti ormoni correlati alla funzione della mammella sono:

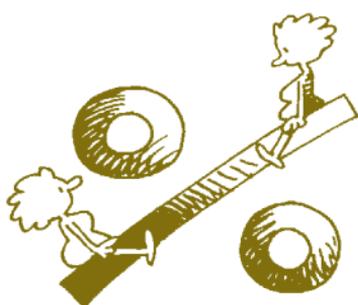
✓ **gli estrogeni**: prodotti essenzialmente dalle ovaie, stimolano la proliferazione delle cellule epiteliali della ghiandola mammaria, la vascolarizzazione e la permeabilità dei capillari del tessuto connettivo; rendono inoltre il tessuto epiteliale più sensibile alla prolattina.

✓ **il progesterone**: anch'esso prodotto dalle ovaie, stimola la differenziazione degli alveoli, prepara i lobuli mammari alla secrezione latte e contrasta l'azione degli estrogeni sul tessuto connettivo.

✓ **la prolattina**: prodotta dall'ipofisi, partecipa alla differenziazione ghiandola e ed è responsabile della produzione del latte.



FATTORI DI RISCHIO



principali fattori di rischio sono:

- ✓ Storia familiare e personale
- ✓ Presenza di mutazioni genetiche
- ✓ Fattori endocrini e riproduttivi
- ✓ Malattie proliferative della mammella
- ✓ Dieta e obesità

STORIA FAMILIARE

La presenza di tumore della mammella in parenti di 1° grado (madre, figlia, sorella) comporta un rischio relativo globale per questa neoplasia di circa **due volte** (1.7 - 2.5); questo rischio aumenta di **tre volte** se il tumore, nella parente, compare prima della menopausa e di **nove volte** in caso di bilateralità.

Il rischio aumenta in maniera significativa se vi è un tumore mammario maschile tra i familiari.

STORIA PERSONALE

Lo sviluppo di una neoplasia mammaria di tipo non ereditario, nella storia personale di una donna, costituisce un significativo fattore di

rischio per lo sviluppo di un secondo tumore della mammella valutabile intorno all'1% anno.

MUTAZIONI GENETICHE

Le forme ereditarie rappresentano solo il **5-10%** del totale dei tumori della mammella e sono da mettere in relazione alla mutazione di alcune porzioni del genoma (sequenza dei geni dell'individuo).

Quando i geni sono alterati, difettosi, o privi di qualche porzione, diventano geni mutati, cioè non più capaci di svolgere le loro normali funzioni tra le quali vi è la capacità di ostacolare la trasformazione tumorale delle cellule.

Le alterazioni più conosciute sono quelle dei due geni **BRCA 1** e **BRCA 2** (dall'inglese Breast Cancer), dotati di alta penetranza. In un recente studio, si è osservato che nelle donne di età inferiore a 35 anni, affette da tumore mammario, la frequenza delle mutazioni per il gene BRCA 1 è del 5.9% mentre è del 3.4% per il gene BRCA 2. Le donne portatrici di una mutazione del gene BRCA 2 nel corso della loro vita hanno un rischio del 56-85% di sviluppare un tumore della mammella, sostanzialmente uguale a quello delle portatrici di mutazioni del gene BRCA 1, le quali però hanno anche un rischio del 15-45% di sviluppare un tumore ovarico.

In uno studio effettuato su pazienti affette da carcinoma della mammella solo il 9.4% di donne

di età inferiore a 35 anni ha una parente di primo grado portatrice di mutazioni genetiche BRCA 1 o BRCA 2 .

Un altro studio ha evidenziato che per quanto riguarda il gruppo delle giovani pazienti nella stessa fascia d'età, le parenti di primo grado **affette da tumore** mammario sono il 6.7%.

Nelle pazienti con tumore della mammella portatrici di tali mutazioni genetiche c'è un rischio del 50-60% di avere un altro tumore mammario nel corso della vita e del 35% di svilupparlo nella mammella controlaterale nei dieci anni successivi alla diagnosi del primo tumore.

Per i motivi sopraesposti, le giovani donne portatrici di tali mutazioni ed in particolare quelle con storia familiare positiva vengono invitate a sottoporsi ad un **programma di sorveglianza clinico-strumentale più intensivo**, con l'autopalpazione già a partire dall'età di 15- 18 anni, visite periodiche semestrali associate o meno all'ecografia, mammografie effettuate già dai 25-35 anni con cadenza annuale; va valutato inoltre in questo gruppo di donne **l'opportunità di istituire delle strategie di riduzione del rischio mediante trattamenti farmacologici** (cosiddetta chemioprevenzione che non si effettua con chemioterapia antineoplastica, ma con altre terapie, ad esempio terapia ormonale con Tamoxifen) o **addirittura chirurgici** (mastectomia bilaterale profilattica e/o annessiectomia bilaterale).

Oggi è possibile, con le moderne tecniche genetiche, accertare la presenza di eventuali mutazioni di questi due geni ed è quindi auspicabile che le donne con familiarità per tumore mammario si sottopongano allo **studio del profilo genetico** dopo un opportuno consulto con oncologi e genetisti con specifica esperienza.

E' importante sottolineare come dai dati esposti si deduca che la presenza di una mutazione dei geni BRCA 1 e BRCA 2 non comporti necessariamente, per la donna che ne è portatrice, lo sviluppo di un tumore della mammella o dell'ovaio nel corso della sua vita.

FATTORI ENDOCRINI E RIPRODUTTIVI

La precocità del menarca (la prima mestruazione) sotto i 12 anni e la menopausa tardiva oltre i 55 anni, comportano un incremento del rischio di circa due volte.

Si ritiene che la prima gravidanza portata a termine in età inferiore ai 18 anni riduca l'incidenza di carcinoma mammario di due terzi rispetto quella delle donne che partoriscono per la prima volta dopo i 30-35 anni.

E' importante sottolineare come sia argomento controverso e come nel complesso non vi sia una sufficiente evidenza di un aumento significativo del rischio di tumore

mammario con l'assunzione dei moderni "anticoncezionali".

Alcuni studi epidemiologici evidenziano che i contraccettivi orali comportano un incremento modesto del rischio di neoplasia mammaria (rischio relativo pari a 1.24) che è maggiore per le donne che assumono la pillola prima dei 20 anni; tale incremento di rischio però scompare dopo 10 anni dalla sospensione della contraccezione.

MALATTIE PROLIFERATIVE DELLA MAMMELLA

Le patologie benigne che si associano ad iperplasia (aumento del numero delle cellule) e soprattutto ad atipia cellulare (alterazione dei normali caratteri, della forma e struttura della cellula) comportano un modesto rischio di tumore (2.6-4.3), mentre la presenza di carcinoma in situ lobulare (non invasivo) incrementa il rischio di ben 8-11 volte.

DIETA E OBESITA'

Numerosi studi epidemiologici mostrano l'associazione tra l'uso eccessivo di grassi ed alcool nella dieta quotidiana, l'obesità e l'aumento del rischio di cancro della mammella.

COME SI FA DIAGNOSI? SEGNI E SINTOMI



Il tumore della mammella può manifestarsi come **un nodulo, un ispessimento del tessuto mammario, una ulcerazione cutanea o del capezzolo** scoperti nel corso di una visita senologica o mediante l'auto-ispezione da parte della donna stessa.

E' quindi consigliabile apprendere la tecnica dell'autopalpazione e comprendere altresì che non tutte le lesioni palpabili sono pericolose.

Un altro possibile segno di neoplasia è la **secrezione di liquido ematico dal capezzolo**.

PREVENZIONE E METODICHE DIAGNOSTICHE

- ✓ Autopalpazione
- ✓ Visita medica
- ✓ Ecografia mammaria
- ✓ Mammografia
- ✓ Esame citologico ed istologico

Le lesioni mammarie sospette che si evidenziano alla mammografia ed all'ecografia possono essere palpabili e non palpabili.

Nelle **lesioni palpabili**, la diagnosi "di certezza" può essere effettuata preoperatoriamente con aspirazione di alcune cellule con ago sottile (agoaspirato) oppure mediante prelievo di un frustolo di tessuto con ago tranciante o con mammotome (agobiopsia); mentre nel corso dell'intervento chirurgico si può effettuare mediante un prelievo bioptico della lesione con esame istologico estemporaneo al microscopio.

Nel caso di **microcalcificazioni "sospette"** identificate alla mammografia o di **lesioni non palpabili** evidenziate anche con l'ecografia, vengono posizionati nelle vicinanze di esse dei sottili fili metallici che permettono al chirurgo di localizzare più facilmente la lesione, durante l'intervento operatorio, ed avere successivamente conferma radiologica della sua completa asportazione.

PREVENZIONE E DIAGNOSI PRECOCE

Tumori ereditari

- Storia clinica
- Consulenza genetica Test BRCA
- Gestione psicologica del rischio
- Controlli specifici
- Misure preventive chirurgiche e farmacologiche

TUMORI NON EREDITARI

- Stile di vita
- Autopalpazione
- Controllo clinico
- Visite senologiche e ginecologiche programmate
- Ecografia nei casi a rischio con doppler – flussimetria
- Ecografia con contrasto
- RMN con studio dinamico

E' fondamentale dopo la diagnosi di certezza, prima di istituire una strategia terapeutica, definire l'estensione della malattia tumorale attraverso la visita medica e gli esami strumentali: questo processo è definito **DIAGNOSI E STADIAZIONE CLINICO - STRUMENTALE**.



METODICHE DIAGNOSTICHE DI STADIAZIONE



- ✓ RX TORACE
- ✓ MAMMOGRAFIA
- ✓ ECOGRAFIA delle mammelle e delle stazioni linfonodali di drenaggio
- ✓ ECOGRAFIA EPATICA E PELVICA
- ✓ SCINTIGRAFIA OSSEA
- ✓ TAC TOTAL BODY
- ✓ RMN
- ✓ PET
- ✓ DOSAGGIO DEI MARCATORI TUMORALI (CEA, CA 15-3, MCA)

RADIOGRAFIA DEL TORACE: mediante l'impiego di piccole dosi di raggi X, evidenzia anomalie dei polmoni e delle costole.

MAMMOGRAFIA: è l'esame di 1^a istanza, utilizza raggi X a basso dosaggio ed è dotata di elevata sensibilità e di buona specificità anche per tumori di piccole dimensioni. Nelle donne di età inferiore ai 40 anni non è utilizzata di routine ma è impiegata nei programmi di controllo delle donne portatrici di mutazioni genetiche. A causa della elevata opacità della mammella giovanile, viene spesso associata l'ecografia.

ECOGRAFIA: utilizza gli ultrasuoni. Non è invasiva, è maneggevole e facilmente ripetibile. Ha

un ruolo complementare e va associata alla mammografia, in quanto da sola ha bassa sensibilità e specificità per le lesioni neoplastiche. Gli apparecchi ecografici moderni possono utilizzare la metodica del "color doppler" e "mezzi di contrasto" per rendere più fine la diagnosi.

TAC (Tomografia assiale computerizzata): consente di eseguire, mediante i raggi X, tante "sezioni" del corpo umano che vengono rielaborate al computer.

Permette una diagnosi accurata di malattia e facilita il giudizio di operabilità mediante l'accertamento della possibile diffusione tumorale agli altri organi, ai linfonodi ed eventualmente alle ossa. Le nuove apparecchiature dette "spiral TAC" e "TAC multislice" consentono di eseguire l'indagine in un tempo molto più breve e con risoluzione delle immagini molto maggiori; è possibile inoltre utilizzare la tecnologia tridimensionale per eseguire indagini "virtuali" dei visceri cavi (intestino, bronchi ecc.)

RMN (Risonanza magnetica nucleare): a differenza della TAC, non utilizza i raggi X, ma impiega la tecnologia dei cosiddetti momenti magnetici dei nuclei degli atomi, soprattutto di quello dell'idrogeno che è il più rappresentato nel corpo umano. E' considerata l'indagine di scelta per lo studio del cervello, del midollo spinale e dei vasi sanguigni.

SCINTIGRAFIA OSSEA: la scintigrafia è una metodica strumentale che utilizza radioisotopi

(elementi radioattivi) a breve emivita somministrati per via endovenosa al paziente per individuare le eventuali sedi di malattia tumorale.

PET (Tomografia ad emissione di positroni): fornisce immagini anche tridimensionali mediante l'impiego di radioisotopi che rilasciano positroni (particelle subatomiche) quali il 18-FDG (fosfodesossiglucosio). E' caratterizzata da maggiore accuratezza e sensibilità rispetto alla scintigrafia e dà indicazioni anche sulla attività biologica della malattia. Oggi si tende ad utilizzare tale metodica in associazione alla TAC o RMN.

DOSAGGIO DEI MARCATORI TUMORALI: si effettua mediante il prelievo di sangue o il prelievo di liquidi biologici (liquido pleurico, liquido ascitico ecc...). Può essere di aiuto nella fase di accertamento della diagnosi e nel periodo di osservazione (follow-up) che segue l'intervento chirurgico, la radioterapia e le terapie mediche. Tutte le indagini a cui le donne si sottopongono possono essere motivo di ansia per l'esame in sé e per la risposta e per le possibili implicazioni successive. E' importante affrontare pertanto queste situazioni insieme ai familiari ed al personale sanitario.

La definizione di **STADIO CLINICO - PATOLOGICO** di malattia si basa sulle dimensioni del tumore, sul numero dei linfonodi ascellari o regionali coinvolti (valutati con

metodica microscopica ed immunoistochimica), sulla diffusione di malattia ai linfonodi situati a distanza e ad altri organi .

L'inquadramento standardizzato di tali dati avviene convenzionalmente utilizzando il sistema internazionale TNM dove T indica le dimensioni del tumore, N le caratteristiche linfonodali, M la presenza di metastasi a distanza.

A questa classificazione si aggiungono una serie di **FATTORI PROGNOSTICI**.

I fattori prognostici sono uno strumento indispensabile per comprendere l'aggressività della malattia, il rischio di ricaduta per ciascuna paziente e decidere l'idonea terapia.

L'età inferiore ai 35 anni e lo stato menopausale sono i principali fattori prognostici legati alla donna.

I principali fattori prognostici legati al tumore **desumibili dall'esame istologico** del tumore e dei linfonodi regionali sono:

- ✓ **dimensioni tumorali**
- ✓ **presenza o meno di malattia nei linfonodi e numero di linfonodi coinvolti**
- ✓ **tipo istologico e grado di differenziazione del tumore**
- ✓ **presenza ed espressione dei recettori ormonali per gli estrogeni e per il progesterone nelle cellule tumorali**
- ✓ **indice di proliferazione cellulare (Ki67,mib-1)**

- ✓ **iperespressione ed amplificazione dell'oncogene HER-2**
- ✓ **invasione linfovaskolare**

L'Oncologia medica attraverso lo studio delle caratteristiche **fenotipiche** (ciò che appare del tumore e quindi i suoi prodotti rappresentati dalle proteine - **Proteomica**) e **genotipiche** (costituzione genetica del tumore, cioè il contenuto ed il riarrangiamento dei geni - **Genomica**) ci porta sempre più ad identificare la neoplasia della singola paziente.

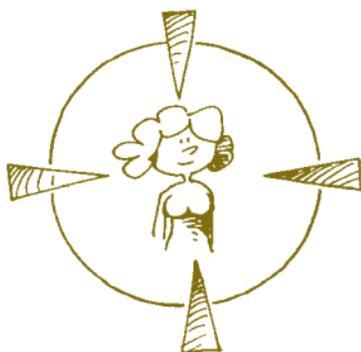
A tal fine è già possibile in ambito clinico l'utilizzo di tecniche molto innovative che permettono l'esame rapido ed automatico di un ampio gruppo di proteine e di geni contemporaneamente.

I carcinomi mammari vengono, infatti, classificati secondo profili di espressione genica in:
luminale A - neoplasie con espressione dei recettori ormonali a prognosi favorevole;
luminale B - tali neoplasie, pur possedendo l'espressione dei recettori ormonali, hanno un rischio di recidiva elevato, a causa della spinta proliferativa elevata e del corredo di espressione dei geni di proliferazione altamente espressi che li accompagna;

HER 2 - presenza di espressione di HER 2
 queste neoplasie rispondono alle terapie anti HER 2

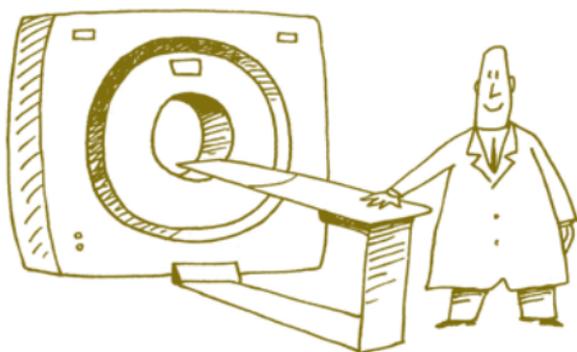
triple negative/basal like - assenza di espressione dei recettori ormonali e di HER2

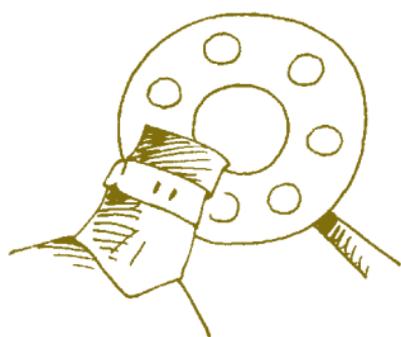
TERAPIA DEL CARCINOMA MAMMARIO



Le varie cure possono essere utilizzate da sole o in combinazione, in funzione dei parametri clinici della paziente, delle caratteristiche istologiche e biologico-proliferative della malattia e dell'entità della diffusione tumorale.

La strategia terapeutica viene pianificata dalle varie figure professionali rappresentate nell'**equipe oncologica multidisciplinare**, di cui la paziente è considerata parte attiva.





L' intervento chirurgico prevede, fondamentalmente, due opzioni: la mastectomia radicale modificata e la chirurgia conservativa (quadrantectomia e tumorectomia).

La mastectomia radicale modificata consiste nell'asportazione di tutta la ghiandola mammaria, dei linfonodi ascellari, del muscolo piccolo pettorale e di un lembo di cute. Nel corso di questo intervento è possibile procedere al primo tempo della ricostruzione mammaria, effettuata dal chirurgo plastico, mediante l'utilizzo di espansori che vengono posizionati dietro il muscolo grande pettorale; in seguito saranno posizionate protesi mammarie definitive. Oppure la ricostruzione viene effettuata con tessuto muscolare prelevato dalla parete addominale o dalla regione dorsale e ribaltato sull'area mammaria.

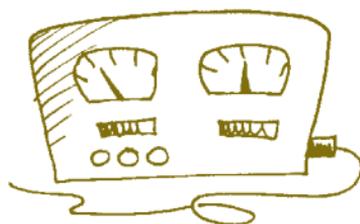
Oggi in collaborazione con i chirurghi plastici sono possibili interventi di **mastectomia skin-sparing** o **nipple sparing** ovvero con rispar-

mio della cute e/o preservazione del complesso areola capezzolo con criteri di sicurezza oncologici.

La quadrantectomia prevede l'asportazione di una sola porzione (quadrante) della mammella ed è indicata per tumori di piccole dimensioni (fino ad un massimo di 2,5-3 cm. di diametro). Nel corso dell'intervento chirurgico, avviene la ricerca del cosiddetto "**linfonodo sentinella**" mediante l'inoculo di un colorante o di una sostanza radioattiva nella sede del tumore mammario e la successiva asportazione, con esame istologico estemporaneo, del primo linfonodo che risulti captare le sostanze iniettate; solo nel caso in cui questo linfonodo sia interessato dalla malattia si procederà all'asportazione dei linfonodi del cavo ascellare; in caso contrario sarà possibile risparmiare gli altri linfonodi ascellari salvaguardando così il sistema linfatico e l'estetica dell'arto superiore.

La tumorectomia consiste nella semplice asportazione del nodulo mammario (associata o meno alla rimozione dei linfonodi ascellari). In base ai fattori prognostici ed alle condizioni cliniche della paziente verrà impostata la terapia postchirurgica (adiuvante) che si basa su combinazioni di radioterapia, chemioterapia, ormonoterapia e terapia biologica.

RADIOTERAPIA



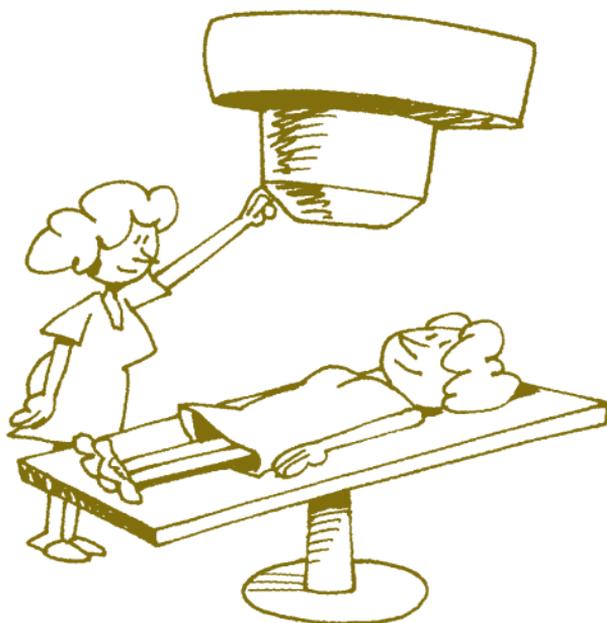
Il trattamento radioterapico viene di solito effettuato **dall'esterno** con apparecchiature che producono **radiazioni ad alta energia** (acceleratori lineari); viene impegnata anche, in protocolli di sperimentazione clinica, la **radioterapia intraoperatoria** (IORT) che viene effettuata direttamente in camera operatoria, sull'area mammaria da cui è stato asportato il tumore.

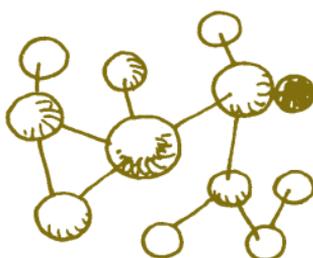
Nella donna sottoposta ad intervento chirurgico di tipo conservativo (quadrantectomia, tumorectomia), una volta risolte le problematiche locali legate all'intervento, viene eseguita abitualmente la radioterapia sulla mammella operata ed in casi selezionati anche sul cavo ascellare o su altre stazioni linfonodali regionali.

Se la situazione clinica suggerisce anche l'impiego della chemioterapia, può essere necessario posticipare il trattamento radioterapico e questa decisione viene presa in funzione del tipo e della durata della chemioterapia impiegata.

Nel caso sia stato necessario praticare l'asportazione totale della mammella (mastectomia radicale) la radioterapia verrà eseguita in presenza di alto rischio di ricaduta di malattia, benché esistano studi clinici favorevoli al trattamento anche nei bassi e medi rischi.

La radioterapia può essere utilizzata, inoltre, in particolari situazioni cliniche quali, ad esempio, il controllo di una intensa sintomatologia dolorosa o in caso di localizzazioni cerebrali di malattia.





Le cellule del tumore mammario possono contenere al loro interno i **recettori** che permettono il legame con gli estrogeni e il progesterone circolanti nel sangue; è quindi possibile che questi ormoni stimolino la crescita tumorale.

Questo meccanismo può essere contrastato mediante varie categorie di farmaci ad azione ormonale :

- ✓ **i modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni (SERM'S):** agiscono prevalentemente con azione di tipo antiestrogeno ma possono anche esercitare un'azione estrogeno simile. Il capostipite di questi farmaci è il **Tamoxifene**.
- ✓ **gli inibitori dell'aromatasi:** agiscono sull'enzima detto aromatasi, che si trova principalmente nel tessuto adiposo e nelle cellule tumorali, responsabile della produzione di estrogeni a partire dagli ormoni di tipo androgenico di origine surrenalica sia nelle donne in menopausa

sia nelle giovani donne in cui viene indotta farmacologicamente la menopausa.

- ✓ gli **analoghi-LHRH**: inibiscono la secrezione delle gonadotropine FSH ed LH responsabili della ovulazione; si ottiene così uno **stato menopausale** prolungato di origine farmacologica, che è **reversibile** nelle pazienti giovani alla sospensione del farmaco e che possiede effetto antitumorale nelle neoplasie ormono-dipendenti.

Un nuovo farmaco antiestrogeno selettivo (Fulvestrant) in caso di amenorrea confermata dai dati clinici e di laboratorio, può essere vantaggiosamente utilizzato nella malattia metastatica.

- ✓ i **progestinici**: sono farmaci derivati dal progesterone. Svolgono la loro azione in maniera diversa a seconda delle dosi somministrate (effetto citotossico diretto e di interferenza ormonale). Sono spesso utilizzati per il loro effetto sull'appetito e per il miglioramento delle condizioni generali.



CHEMIOTERAPIA



La chemioterapia si basa sull'utilizzo di farmaci detti antitumorali capaci di inibire, con varie modalità, la crescita delle cellule tumorali. Si effettua in genere in **day-hospital** per dare al paziente la possibilità di una assistenza completa ospedaliera e nello stesso tempo consentirgli di ritornare al proprio domicilio una volta terminata la somministrazione della terapia e poter proseguire **a casa**, farmaci somministrabili per via orale o praticare infusioni anche per più giorni, mediante infusori portatili di piccole dimensioni. Il trattamento si effettua anche in **regime di ricovero ordinario**, se la chemioterapia richiede tempi di somministrazione lunghi o si è esposti a particolari tossicità oppure in particolari situazioni di malattia.

Grazie alla chemioterapia, in molti tumori si ottiene un aumento di numero delle guarigioni definitive, della sopravvivenza e della qualità di vita.

Nel tumore della mammella è possibile utilizzare la chemioterapia secondo tre modalità terapeutiche fondamentali:

✓ **Chemioterapia primaria o preoperatoria** (neoadiuvante): il suo fine principale è quello di rendere operabili, con chirurgia conservativa, tumori localmente avanzati. E' inoltre in corso di valutazione un eventuale miglioramento della sopravvivenza delle pazienti così trattate.

✓ **Chemioterapia postoperatoria (adiuvante)**: viene praticata dopo l'asportazione completa del tumore mammario, in assenza di diffusione a distanza della malattia, con l'obiettivo di incrementare le percentuali di guarigione, nel presupposto che dopo l'intervento chirurgico possano rimanere alcune cellule tumorali vitali nell'organismo, responsabili di recidiva di malattia.

✓ **Chemioterapia della fase avanzata di malattia**: è indirizzata non solo al prolungamento della sopravvivenza ma anche al miglioramento della qualità di vita delle pazienti.

Ad oggi sono disponibili molti principi attivi e abitualmente vengono utilizzate associazioni di due o più farmaci.

La modalità di somministrazione è solitamente endovenosa, ma recentemente e' aumentata la disponibilità di farmaci somministrabili per via orale (es. capecitabina, vinorelbina).

Esistono, inoltre, particolari preparazioni farmacologiche con incorporazione del principio attivo in microscopiche strutture glicolipidiche dette liposomi (doxorubicina liposomiale) o particolari veicoli (micro particelle di albumina NAB) che riducono la tossicità farmacologica.

Gli schemi di chemioterapia ed i farmaci più utilizzati sono: **FAC** o **FEC** (fluorouracile, doxo o epidoxorubicina, ciclofosfamide), i **taxani** (paclitaxel, docetaxel, nab-taxani), in associazione o in sequenza con schemi contenenti **antracicline**, il **CMF** (ciclofosfamide, methotrexate, 5-fluorouracile), schemi contenenti **vinorelbina**, **gemcitabina**, in casi selezionati schemi contenenti **sali di platino**.

Le nuove frontiere del trattamento chemioterapico sono rappresentate dalla identificazione e cura delle cellule progenitrici (Stem-cells) intratumorali, delle cellule tumorali circolanti (CDC), delle cellule metastatiche occulte nel midollo osseo.

Le Stem-cells sono probabilmente cellule specializzate nell'automantenimento del tumore e acquisiscono caratteristiche di resistenza ai farmaci citotossici ed alla radioterapia.

Varie molecole sono già in fase di sperimentazione per vincere tali resistenze attraverso l'inibizione di segnali attivi dello sviluppo cellulare e sui meccanismi di riparazione del DNA tumorale.

**CENNI
SUGLI EFFETTI
COLLATERALI
DELLA RADIO E
CHEMIOTERAPIA**



Gli effetti della radioterapia e della chemioterapia si esplicano prevalentemente su organi od apparati ad elevata attività proliferativa, in funzione delle tecniche radioterapiche e della specifica azione dei farmaci utilizzati e del loro dosaggio.

I principali sistemi interessati sono:

Midollo osseo (tossicità ematologica):

diminuzione del numero dei globuli bianchi e dei granulociti neutrofili (leucopenia e neutropenia) che a volte si associano a febbre ed a comparsa di infezioni da funghi e da batteri; riduzione del numero delle piastrine (con possibilità di emorragie); riduzione del numero dei globuli rossi e dell' emoglobina con anemia.

Apparato gastrointestinale: infiammazione delle mucose dei vari tratti di esso (bocca, esofago, stomaco ed intestino); nausea, vomito e diarrea.

Cute ed annessi: temporanea caduta dei capelli e dei peli (alopecia).

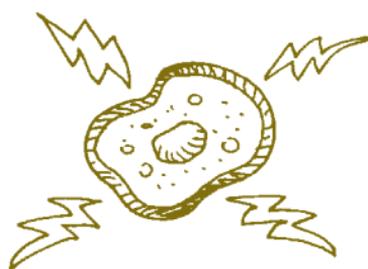
Apparato urinario: infiammazione della vescica e delle vie urinarie.

Sistema nervoso centrale e periferico: sensazione di formicolio alle dita di mani e piedi (parestesie), diminuzione della forza, crampi muscolari.

E' importante sottolineare però i rilevanti progressi della ricerca farmacologica che ci consentono di contrastare in maniera efficace molti degli effetti collaterali sopradescritti.



TERAPIE BIOLOGICHE



I progressi della biologia molecolare hanno consentito l'individuazione di nuovi bersagli terapeutici; uno di questi è rappresentato dal recettore (**ERB-B2**) per i fattori di crescita cellulari tipo EGF (fattore di crescita epiteliale). Il legame tra il recettore e il fattore di crescita mette in moto "una cascata di eventi" che attiva alcuni geni del nucleo della cellula responsabili della moltiplicazione cellulare.

Nel tumore della mammella, così come in altri tumori umani, si può avere una iperattivazione del gene **HER-2** che provoca un aumento della produzione del recettore **ERB B2** con conseguente incremento della proliferazione cellulare.

Oggi abbiamo a disposizione, oltre a un farmaco di tipo anticorpale - **trastuzumab** - che blocca l'attività del recettore **ERB-B2**. Altre sostanze di **EGFR (Lapatinib)** e di **VEGF (Bevacizumab)** anticorpo monoclonale umanizzato che agisce bloccando il meccanismo della neoangiogenesi intratumorale.

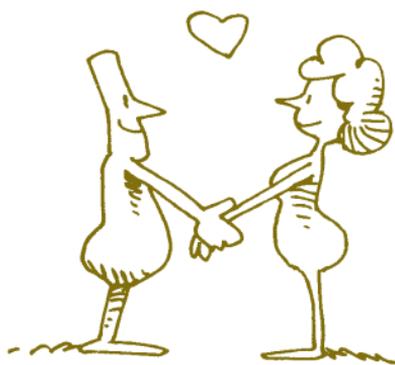


TERAPIE DI SUPPORTO



- ✓ **Farmaci antinausea ed antivomito:** metoclopramide, ondansetron, granisetron, palonosetron, aprepitant
- ✓ **Farmaci protettivi delle mucose**
- ✓ **Lassativi ed antidiarroici**
- ✓ **Steroidi:** cortisonici e progestinici con effetto di aumentare l'appetito, lo stato generale e come coadiuvanti nella prevenzione della nausea e vomito
- ✓ **Fattori di crescita per i globuli bianchi:** Filgrastim, Lenograstim ad azione immediata; Pegfilgrastim ad azione prolungata. Queste sostanze permettono di somministrare in maniera ottimale la chemioterapia e di ridurre gli episodi di infezioni febbrili in corso di neutropenia
- ✓ **Fattori di crescita per i globuli rossi:** eritropoietine impiegate per la prevenzione e cura della anemia e della "fatigue" indotte dal tumore e dalla chemio-radioterapia
- ✓ **Antidolorifici**
- ✓ **Antidepressivi**
- ✓ **Bifosfonati** pamidronato di sodio, ac. zoledronico, ecc. impiegati per la prevenzione e cura dell'osteoporosi e per il trattamento del dolore, dell'ipercalcemia e della fragilità ossea in presenza di lesioni ossee tumorali
- ✓ **Reidratazione**

SESSUALITA' E FERTILITA' FEMMINILE



L A SESSUALITA'

Si stima che l'**80% circa delle donne operate per carcinoma della mammella è sessualmente attivo** dopo l'intervento chirurgico ed un altro 10% lo diventa dopo 2 anni.

E' però possibile osservare una maggiore percentuale di disfunzioni sessuali, intesa come riduzione del numero dei rapporti sessuali, paura del rapporto, anorgasmia, nelle donne che hanno ricevuto chemioterapia.

L'ormonoterapia con tamoxifene non sembra produrre effetti collaterali rilevanti sulla attività sessuale.

La sessualità può essere inoltre influenzata dalla eventuale comparsa **della menopausa precoce** indotta da alcuni chemioterapici in percentuale variabile, in funzione dell'età della paziente, dei farmaci utilizzati, della dose complessiva e della durata del trattamento. Nelle pazienti di età inferiore ai 30 anni **l'amenorrea** (assenza di mestruazioni) **è di solito reversibile**, in quelle tra i 30-40 anni si può non avere il ripristino del flusso mestruale in una percentuale variabile fino al 50%.

E' importante però considerare che l'amenorrea indotta dai chemioterapici e da LH-RH agonisti nelle pazienti con tumore endocrino responsivo è un evento a valenza positiva auspicabile dal momento che può contribuire ad aumentare l'efficacia del trattamento antitumorale.

E' in ogni caso importante ricordare che i rapporti sessuali devono essere protetti al fine di evitare gravidanze quando si è sottoposti a terapie mediche antitumorali.

LA FERTILITA'

Come si è visto i trattamenti chemioterapici possono influenzare l'attività ovarica, ne accelerano la scomparsa fisiologica determinando spesso amenorrea e talora menopausa precoce.

Sono in corso di studio una serie di **procedure atte a preservare la fertilità** sia mediante l'impiego di analoghi LH-RH (che sopprimendo l'ovulazione proteggono le ovaie dai possibili insulti da chemioterapia) sia mediante la raccolta e la criopreservazione del tessuto ovarico prima del trattamento chemioterapico .

Queste ultime metodiche vengono utilizzate ed effettuate in Centri selezionati nell'ambito di studi clinici controllati.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO DOPO IL TUMORE



Nelle pazienti che sono state affette da tumore della mammella e sono da considerarsi guarite, una successiva **gravidanza** portata a termine esercita un effetto non dannoso e probabilmente protettivo sull'evoluzione della malattia.

Alcuni specialisti non ritengono opportuna una gravidanza nei due anni successivi alla conclusione della chemioterapia, tuttavia i risultati di vari studi al riguardo non confermano questa tesi.

La donna che è stata sottoposta a trattamento chemioterapico non va incontro ad aumento degli aborti spontanei né a malformazioni fetali e neppure ad anomalie cromosomiche in eccesso, per cui nella pratica clinica non si ritiene necessario sospendere la gravidanza né verificare il cariotipo fetale se non per esposizioni a chemioterapici nei primi tre mesi di gravidanza.

Le donne sottoposte a chirurgia conservativa e radioterapia sulla mammella sono in grado di **allattare** dal seno operato nel 30% circa dei casi, mentre rimane invariata la capacità funzionale della mammella controlaterale. In ogni caso, è bene ricordare che le donne che assumono terapia ormonale o sono in trattamento chemioterapico non devono allattare.





E'

importante che la donna affetta da patologia neoplastica, indipendentemente dall'età, dallo stadio di malattia e dalla durata di essa, abbia una soddisfacente **qualità della vita**. Questo obiettivo va ricercato parimenti alla efficacia delle cure, perché la persona malata, con le sue specifiche esigenze, deve essere posta al centro di un progetto terapeutico funzionale e condiviso nel rispetto della sua integrità psicofisica ed etica.

Il miglioramento della qualità della vita

comporta, quindi, non solo la ricerca della scomparsa o della riduzione dei sintomi della malattia o della intensità e della gravità degli effetti collaterali delle terapie, ma anche una rivalutazione dei valori dell'individuo malato, non solo nell'ambito del rapporto con l'equipe sanitaria, ma anche in quello con la famiglia e con tutto il tessuto sociale.

L'attenzione alla qualità della vita, soprattutto nei giovani, deve essere esercitata già nelle fasi più precoci dell'iter diagnostico-terapeutico, ancor prima della formulazione e della comunicazione della diagnosi.

La comunicazione della diagnosi si colloca all'inizio del cammino relazionale e terapeutico che i pazienti e i sanitari compiono assieme.

La consapevolezza della malattia tumorale può segnare profondamente i giovani nel loro intimo e comprometterne progetti ed aspirazioni.

E' auspicabile che i giovani si sentano liberi di parlare della loro malattia e delle problematiche ad essa connesse per non sentirsi isolati nei rapporti familiari e sentimentali ed inoltre nel contesto sociale.

E' frequente che la notizia della diagnosi di tumore provochi uno **shock emozionale** che non solo ostacola l'espressione delle emozioni ma può compromettere le capacità decisionali ed anche la comprensione degli eventi.

Non esiste un modo giusto di **reagire alla diagnosi** di tumore poiché le reazioni sono personali e strettamente legate al modo di interpretare la vita prima della diagnosi ma è importante confrontarsi con la malattia sia a livello razionale sia a livello emozionale.

Alcune tra le reazioni più comuni alla comunicazione della diagnosi possono essere:

La negazione della malattia: *"Non può essere vero"*.

Il rifiuto della diagnosi è un meccanismo di difesa attuato dal subconscio della paziente per non compromettere la visione del futuro, per "guadagnare tempo" e trovare il coraggio necessario per affrontare la malattia e le terapie. E' con il trascorrere del tempo che sarà possibile accettare la realtà clinica, in maniera più o meno completa. Il meccanismo di negazio-

ne può riemergere ogni qual volta, durante il corso della malattia, si indebolisce la capacità di affrontarla.

La rabbia per la malattia: *"Perchè proprio io e perchè proprio adesso?"*

La rabbia nasconde nello sfogo personale altri sentimenti come la paura e la tristezza. Gli obiettivi della rabbia sono molteplici, ma in sostanza viene ricercata dal paziente una partecipazione al proprio dolore e viene formulata una richiesta di aiuto incondizionato; è pertanto importante che il momento di rabbia, sia accettato e compreso nel giusto significato.

Il senso di colpa: *"Non mi sarebbe accaduto se avessi fatto questo e se non avessi fatto quest'altro".*

Queste frasi racchiudono insieme rammarico ed auto-accusa. E' un conflitto che si svolge nell'intimo e che va affrontato con la convinzione di risolverlo; sarà così possibile scoprire di possedere risorse positive ed energie inaspettate capaci di dare il giusto sostegno per affrontare la malattia e le sue cure.

L'isolamento: *"Voglio stare da sola".*

Questo momento può essere utile a riordinare le idee, i sentimenti e le emozioni; non rappresenta un atteggiamento di rifiuto verso i familiari ed il mondo. E' importante che l'equipe sanitaria, i parenti e gli amici sappiano condividere con il paziente, gli inevitabili momenti difficili e vivere in maniera adeguata i momenti di stress.

IL FUTURO DOPO LA MALATTIA



A volte le parole spaventano più della realtà dei fatti; questo è il caso della parola tumore che si associa alla paura, all'angoscia e ad un senso di smarrimento oltre la specifica condizione clinica.

Il timore della malattia, della possibile inefficacia delle cure, può essere superata dalla **speranza fondata di una possibile guarigione e dalla consapevolezza dell'aiuto dell'equipe sanitaria, degli amici e dei familiari.**

Gli interrogativi, però, non riguardano solo la lotta contro la malattia ma anche il futuro.

L'esperienza della malattia tumorale può rendere le persone più forti nell'affrontare e vincere le avversità della vita quotidiana, le problematiche del lavoro e le eventuali discriminazioni.

E' questo l'esempio di donne che dopo la malattia sono tornate a vincere nello sport agonistico, così come un gruppo di ragazze giovani operate al seno che sono salite fino alle cime più alte dell'Himalaya.

CONCLUSIONI



E' fondamentale far crescere la conoscenza, cambiare l'atteggiamento della comunità scientifica, della popolazione e delle donne riguardo ai comportamenti diagnostico-terapeutici del tumore della mammella in giovane età.

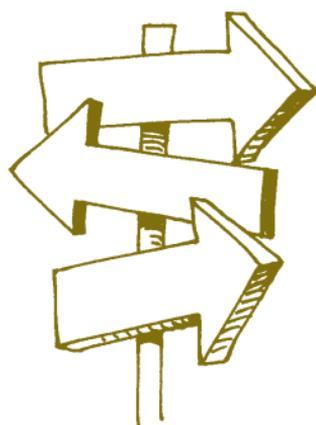
Gli ambienti della prevenzione saranno quelli propri dei giovani: la scuola, lo sport, il divertimento e lo svago.

L'attenzione culturale al problema, stimolata dalle attuali ricerche, porta a pensare che la prevenzione del domani nei giovani sarà sempre più una scelta attiva e consapevole.

Alcuni modelli di riflessione e di intervento:

- 1) Rapporto e conoscenza della storia oncologica della famiglia
- 2) Counselling genetico
- 3) Gruppi di conoscenza auto-aiuto di pazienti.

INDIRIZZI UTILI



Vi segnaliamo l'indirizzo di alcune organizzazioni italiane che si occupano delle neoplasie dei giovani adulti:

ALTEG - ASSOCIAZIONE PER LA LOTTA AI
TUMORI NELL'ETA' GIOVANILE

www.alteg.net

e-mail info@alteg.net

Via G. Giolitti 255 – 00185 ROMA

tel/fax 0644363319

AIOM - ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA
MEDICA www.aiom.it

Struttura Complessa di Oncologia Medica

Ospedale Sandro Pertini ASL RMB

Via dei Monti Tiburtini 385 - 00157 Roma

email: eugenio.cammilluzzi@aslromab.it

**Questo opuscolo è stato
realizzato grazie alla**



Fondazione

Federico Calabresi Onlus

Via Angelo Brunetti 54 - 00186 Roma

Cell. 349/3163072

fond.f.calabresi@inwind.it

Banca Intesa San Paolo

Piazza di Spagna 18

00186 Roma

IBAN: IT67 E030 6903 2591 0000 0006 179

5x1000 Codice Fiscale 97355930583

**Se Vi è stato di aiuto
sosteneteci a realizzarne altri!**

OPUSCOLI PUBBLICATI

Combattere il dolore per combattere senza il dolore

E. Arcuri

Consigli alimentari durante il trattamento oncologico

M. Antimi, A. M. Vanni

Radioterapia. Guida pratica per il paziente

U. De Paula

Quello che è importante sapere sul carcinoma del colon-retto

G. Mustacchi, R. Ceccherini

Ipertrofia prostatica benigna: guida per il paziente

M. Lamartina, M. Rizzo, G. B. Ingargiola,

M. Pavone Macaluso

Trapianto di midollo osseo o di cellule staminali periferiche

M. Vignetti, A. P. Iori

La dieta nel paziente con insufficienza renale cronica

B. Cianciaruso, A. Capuano, A. Nastasi

Chemioterapia... se la conosci, non la temi

T. Gamucci, S. De Marco

Sopravvivere al cancro infantile. Tutto è bene quel che finisce bene

J. E. W. M. Van Dongen - Melman

Mieloma Multiplo

A. Nozza, A. Santoro

Neoplasie del colon-retto. Una terapia per ogni paziente

G. Beretta, R. Labianca, A. Sobrero

Occhio... alla bocca

F. Cianfriglia, A. Lattanzi

Occhio a quel neo che cresce!

I. Stanganelli

Tumori e AIDS: prevenzione e terapia

G.D. Vultaggio, U. Tirelli

La terapia ormonale nel carcinoma mammario

Giovanna Masci, Armando Santoro

Il tumore del pancreas

*Roberto Labianca, Giordano D. Beretta, Alberto Zaniboni,
Luigina Rota*

I tumori dei giovani adulti - La mammella

Eugenio Cammilluzzi, Antonio Maria Alberti et al.

Perché devo smettere di fumare

Massimo Pasquini, Cora N. Sternberg

**Perché proprio a me? - Come affrontare il disagio
emotivo quando si ha un tumore**

Barbara Barcaccia, Teresa Gamucci

Nausea e vomito da chemioterapia: cosa fare?

Sonia Fatigoni, Mara Picciafuoco, Fausto Roila

**Un aiuto al paziente con reazioni cutanee in corso
di terapia con Cetuximab**

*Olga Martelli, Andrea Mancuso, Samantha Marenda,
Roberto Labianca*

**Un gioco da ragazze - Prevenire il carcinoma della
cervice uterina con il vaccino Anti Papilloma Virus (HPV)**

*Rosa Giuliani, Leonardo Emberti Gialloreti,
Cora N. Sternberg*

Insieme, contro il tumore del polmone

Alain Gelibter, Anna Ceribelli

L'ascite neoplastica: come, quando e perché

*Giovanni Scambia, Domenica Lorusso,
Maria Claudia Masi, Antonella Pietragalla*

**E' possibile stampare le Guide in formato pdf
dal sito <http://www.accmed.org/ffc>**

**Progetto grafico, impaginazione
e illustrazioni: *ORIGONE***

© 2012 Forum Service Editore s.c. a r.l.
Via Martin Piaggio 17/6 - 16122 Genova

*Finito di stampare nel mese di marzo 2012
da Pubblimax srl - Roma*