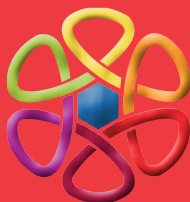




# Il tumore della mammella





F.A.V.O.

# Il tumore della mammella

Questa pubblicazione è stata realizzata grazie al contributo non condizionato di **Daiichi-Sankyo e AstraZeneca, in osservanza del Codice etico di FAVO.**



# Indice

- 5** Che cos'è il tumore della mammella?
- 6** Come si classifica il tumore della mammella?
- 8** Quali sono le cause e i fattori di rischio del tumore della mammella?
- 10** Quali sono i sintomi del tumore della mammella?
- 11** Come si formula la diagnosi?
- 13** Quali sono i tipi di trattamento?
- 15** Qual è la differenza tra terapia neoadiuvante e terapia adiuvante?
- 16** La chirurgia
- 19** L'importanza dell'esame istologico
- 20** Dopo l'intervento
- 22** Le terapie dopo la chirurgia
- 24** Convivere con le conseguenze dell'intervento al seno
- 25** La radioterapia
- 28** La chemioterapia
- 31** La terapia ormonale
- 34** Le terapie a bersaglio molecolare
- 38** Il tumore della mammella metastatico
- 41** I controlli dopo le terapie
- 45** Attenzione al peso



## Che cos'è il tumore della mammella?

Il tumore della mammella si forma quando alcune cellule cominciano a crescere e moltiplicarsi in maniera incontrollata soprattutto nel **tessuto ghiandolare**. I tumori della mammella sono di vario tipo e possono essere benigni o maligni.

I tumori benigni più comuni sono denominati **fibroadenomi**: sono frequenti nelle donne giovani, soprattutto se non hanno ancora avuto gravidanze, non sono pericolosi e si asportano chirurgicamente solo se crescono troppo di dimensioni, sono fortemente sintomatici oppure cambiano aspetto o forma.

I tumori maligni più comuni, i cosiddetti **carcinomi**, originano dal tessuto ghiandolare. Questo è caratterizzato da due tipi principali di cellule: le cellule lobulari, che producono il latte; e le cellule duttali, che formano i dotti (o condotti) che portano il latte al capezzolo.

Quando la trasformazione maligna interessa le cellule dei dotti, il carcinoma si definisce **duttale**, quando interessa le cellule dei lobuli si definisce **lobulare**. I carcinomi duttali sono i tumori più frequenti della mammella e, per questo, sono anche definiti di tipo comune o 'non speciale'.

Esistono comunque altri carcinomi ancora più rari dei lobulari (mucinosi, apocrini, midollari, a cellule ad anello con castone, ecc.) e con caratteristiche di aggressività e comportamento clinico molto variabili. Il processo di trasformazione verso la malignità è relativamente lento e caratterizzato da varie fasi. Inizialmente, il carcinoma (duttale o lobulare) cresce all'interno del tessuto ghiandolare in cui è nato e per questo è definito **in situ**.

Pur essendo classificato come ‘carcinoma’, in realtà non si tratta di un tumore maligno, perché le cellule che lo costituiscono non hanno la capacità di invadere i tessuti circostanti né di migrare in altri organi e formare metastasi; è da considerare una lesione precancerosa che, se non trattata, può evolvere (soprattutto la forma duttale) verso il carcinoma invasivo o infiltrante. È quest’ultimo il vero tumore maligno con capacità di invadere i tessuti circostanti e di formare metastasi in altri organi. Il carcinoma *in situ* viene trattato e guarito definitivamente con l’asportazione chirurgica, seguita, in alcuni casi, da radioterapia e/o terapia ormonale; il carcinoma invasivo richiede, invece, una complessa strategia terapeutica multidisciplinare.

## Come si classifica il tumore della mammella?

Il tumore della mammella non è una malattia unica, ma un insieme di malattie che possono essere molto diverse da paziente a paziente e che possono avere andamento clinico e risposta ai vari tipi di trattamento molto diversi. Per descrivere in maniera precisa la malattia per ogni paziente, sono state elaborate varie classificazioni.

**Classificazione basata sulle caratteristiche cellulari:** distingue il tumore in base alle cellule da cui ha origine. I tipi principali sono il carcinoma duttale (‘non speciale’), che origina dalle cellule dei dotti, e il carcinoma lobulare, che origina dalle cellule dei lobuli.

**Classificazione basata sulle caratteristiche biologiche:** distingue il tumore rispetto alla presenza o meno nelle cellule tumorali di **recettori** per gli ormoni femminili estrogeno (ER) e proge-

sterone (PR) e del recettore HER2. Da questo punto di vista, si distinguono 4 sottotipi principali:

- *Luminal A e Luminal B*: il tumore ha i recettori ER e/o PR;
- *HER2-positivo*: il tumore ha una grande quantità del recettore HER2;
- *Triplo-negativo*: il tumore manca di tutti e tre i recettori. Il sottotipo biologico è, oggi, assieme allo stadio di malattia, uno dei due parametri fondamentali in base ai quali si stabiliscono la strategia terapeutica e i farmaci da usare. **La positività all'HER2** viene stabilita eseguendo un test di **immunoistochimica** che identifica la quantità di recettore presente e la esprime sotto forma di punteggio: il tumore è sicuramente HER2-positivo quando il punteggio è pari a 3+; se il punteggio è pari a 2+, è necessario un ulteriore test che cerca l'amplificazione del gene HER2. Se questa è presente, il tumore è HER2 positivo. Recentemente è stata introdotta una nuova categoria, i cosiddetti tumori HER2-low, che include i tumori con punteggio 1+ e 2+, ma senza amplificazione del gene HER2.

**Classificazione basata sull'estensione della malattia**, ossia sullo stadio, distingue i carcinomi invasivi, di qualunque sottotipo cellulare e biologico, in:

- *Carcinoma in fase iniziale (stadio I-III)*: tumore localizzato nella mammella e che, al massimo, ha prodotto metastasi nei linfonodi ascellari, ma non in altri organi. La maggior parte dei tumori della mammella viene scoperta in questa fase, soprattutto se la donna partecipa ai programmi di screening per la diagnosi precoce. Se l'estensione lo consente (stadio I-II), il tumore può essere asportato chirurgicamente ma, in



dipendenza di vari fattori, può essere preferibile praticare una terapia neoadiuvante (v. pag. 15) per massimizzare le probabilità di guarigione.

- *Carcinoma localmente avanzato (stadio III)*: tumore localizzato nella mammella e ai linfonodi locali, che non ha prodotto metastasi in altri organi, ma che è troppo esteso per permetterne l'asportazione chirurgica. In questo caso, è necessario ricorrere a una terapia neoadiuvante (v. pag. 15) per renderlo operabile in un secondo momento.
- *Carcinoma metastatico (stadio IV)*: tumore che ha sviluppato metastasi in altri organi, generalmente per **recidiva** della malattia inizialmente curata dopo un tempo variabile da pochi mesi a molti anni. A volte il tumore della mammella è metastatico già alla prima diagnosi. Le nuove terapie consentono oggi di controllare, nella maggioranza dei casi, la malattia spesso per anni e con una buona qualità di vita. Al carcinoma metastatico e alle problematiche connesse è stato dedicato un capitolo a parte (v. pag. 38).

## Quali sono le cause e i fattori di rischio del tumore della mammella?

Il carcinoma della mammella è il tumore più frequente nella popolazione femminile. Pur essendo le cause tuttora non completamente conosciute, sono stati individuati alcuni fattori di rischio: in primo luogo l'età (tant'è che oltre la metà dei casi si riscontra in pazienti con più di 50 anni), seguita da:

**fattori legati alla salute:** pregressa diagnosi di tumore del seno; alcune malattie mammarie benigne; sovrappeso;

**fattori ormonali:** trattamento pregresso o in corso con terapia ormonale sostitutiva contenente progestinici (v. pag. 31). (Per le donne giovani che ricevono questa terapia per compensare una menopausa precoce o un'ovariectomia, il rischio non aumenta fino all'età di 50 anni); uso della pillola anticoncezionale per lungo tempo; **nulliparità**; **menarca precoce** o **menopausa tardiva**; mancanza di latte o allattamento breve; prima gravidanza tardiva;

**fattori legati allo stile di vita:** largo uso di alcolici per molto tempo; fumo di sigaretta; alimentazione ricca di grassi saturi, povera di frutta e verdura;

**fattori genetici:** il tumore della mammella è più spesso sporadico, ossia non associato a mutazioni genetiche che possano predisporre alla malattia. Ciò significa che, pur avendo una parente affetta dalla malattia, nella maggior parte dei casi non si fa parte di una 'famiglia a rischio'. In casi molto rari (meno di 10 su 100) la malattia è causata da mutazioni genetiche, che più spesso sono a carico dei geni BRCA1 e BRCA2, ma vi sono anche geni meno frequenti che predispongono al suo sviluppo. Un difetto genetico può essere sospettato quando:

- la diagnosi è posta in età molto giovane e in entrambe le mammelle;
- la diagnosi riguarda un particolare tipo di carcinoma mammario (v. pag. 6);
- si hanno due o più familiari affetti da carcinoma mammario, soprattutto se questo è stato diagnosticato in giovane età o in entrambe le mammelle;
- oppure si hanno familiari affetti da altre forme di tumore, in particolare a carico dell'ovaio, della prostata o del pancreas.

In tali casi la paziente può essere indirizzata a una consulenza **genetica**, una visita specialistica in cui un genetista, sulla base di apposita valutazione, formula l'indicazione alla ricerca genetica, che si basa su un semplice prelievo di sangue. Una volta accertata la mutazione genetica, l'analisi genetica può essere estesa ai familiari sani. Queste analisi sono disponibili presso appositi centri specializzati.

## Quali sono i sintomi del tumore della mammella?

Negli stadi iniziali, la malattia non dà luogo a sintomi specifici, ma ogni donna dovrebbe conoscere bene le proprie mammelle per essere in grado di riconoscere eventuali cambiamenti, quali:

*mammella*: variazione di dimensioni o forma; presenza di rilievi o infossamenti sulla superficie (pelle a buccia d'arancia) di protuberanza o ispessimento, di segni di infiammazione (cute arrossata, calda, talvolta anche dolente), di un nodulo duro, magari poco mobile rispetto ai piani sottostanti.

*capezzolo*: retrazione (verso l'interno); protuberanza o ispessimento nell'area situata dietro il capezzolo; eczema sul capezzolo o nell'area circostante (in casi rari); secrezione ematica (in casi molto rari).

*braccio*: gonfiore a livello dell'ascella, dell'avambraccio o di tutto il braccio.

Il dolore localizzato alla mammella solitamente non è sintomo

di malattia, a meno che non sia presente anche un'infezione dei tessuti.

## Come si formula la diagnosi?

Solitamente l'iter diagnostico comincia dal medico di medicina generale che, dopo la visita, prescrive gli esami del caso e, se lo ritiene opportuno, suggerisce di consultare un **senologo** per una più approfondita valutazione ed eventuale esecuzione di ulteriori esami. Tuttavia, attraverso il programma di prevenzione, molto spesso la diagnosi avviene grazie alla **mammografia** in donne asintomatiche. Le metodiche più utilizzate per formulare la diagnosi sono:

**Mammografia:** il migliore metodo di diagnosi per le donne di oltre 50 anni.

**Mammografia con mezzo di contrasto:** nuova metodica che permette di avere informazioni sovrapponibili a quelle della risonanza magnetica nucleare e può essere usata in sua sostituzione nelle donne di oltre 50 anni.

**Ecografia:** tecnica radiologica che utilizza le riflessioni di un fascio di ultrasuoni per formare un'immagine degli organi interni del corpo. Consente di stabilire la natura di un nodulo, differenziando anche i **noduli solidi** dalle **cisti**. Una piccola sonda ecografica emette un fascio di ultrasuoni, le cui riflessioni sono convertite in immagini tramite un computer. All'interno della sonda è possibile collocare un dispositivo che permette di visualizzare i vasi sanguigni e il relativo flusso del sangue al loro interno. Ciò è molto utile perché la presenza di un tumore modifica il flusso sanguigno. L'ecografia è indolore e dura solo

pochi minuti. Nelle donne giovani con mammelle in cui prevale il tessuto ghiandolare, l'ecografia permette una valutazione più accurata della mammografia.

**Risonanza magnetica nucleare (RMN):** tecnica radiologica che utilizza i campi magnetici per elaborare immagini dettagliate delle strutture interne dell'organismo. Per la migliore riuscita è indispensabile rimanere sdraiate e ferme quanto più possibile sul lettino collocato all'interno di un cilindro di metallo. Prima di entrare nel cilindro è necessario rimuovere ogni oggetto metallico. I nuovi macchinari consentono anche ai portatori di pacemaker o protesi metalliche di sottoporsi in sicurezza alla RMN, salvo rare eccezioni. Se si soffre di claustrofobia, è opportuno informare il medico. L'intera procedura può richiedere fino a un'ora ed è indolore. Spesso, per ottenere immagini più chiare viene iniettato per via endovenosa un mezzo di contrasto.

**Agobiopsia:** procedura che permette di prelevare dal nodulo mammario alcuni campioni di tessuto utilizzando un ago di calibro più grande di quello usato per l'agoaspirato. Si effettua in anestesia locale. Il materiale prelevato è analizzato in laboratorio da un **anatomo-patologo**. Dopo l'esame, nell'area sede del prelievo possono formarsi uno o più ematomi – in funzione del numero di prelievi eseguiti – che scompaiono entro un paio di settimane.

**Ago aspirato:** procedura ambulatoriale semplice e di breve durata che permette di prelevare dal nodulo mammario (o, più spesso, da un linfonodo ascellare ingrossato) un campione di cellule utilizzando un ago sottile e una siringa. Il materiale prelevato è analizzato in laboratorio per stabilirne la natura. Essendo la mammella sensibile, la procedura può risultare leggermente fastidiosa. Generalmente il prelievo è effettuato sotto controllo

radiografico o ecografico in modo che il medico abbia la certezza di averlo eseguito all'interno della lesione.

**Analisi del sangue:** servono per controllare le condizioni generali della paziente.

**Biopsia escissionale:** asportazione chirurgica dell'intero nodulo, che viene poi analizzato in laboratorio. Si esegue in anestesia generale o locale; può richiedere il ricovero per una notte, ma in alcuni centri si effettua come intervento ambulatoriale (o di *day surgery*).

Nonostante l'impiego delle più moderne tecnologie e i progressi della ricerca consentano oggi di individuare i tumori quando sono ancora piccolissimi e non palpabili, ai fini della diagnosi precoce continua a rivestire un ruolo importante l'autoesame del seno, che la donna deve eseguire periodicamente 4-5 giorni dopo il termine delle mestruazioni per acquisire una profonda conoscenza del proprio seno ed essere in grado di riconoscere eventuali cambiamenti nelle diverse fasi del ciclo mestruale e alterazioni, anche minime, che rendono una mammella 'diversa dal solito'.

## Quali sono i tipi di trattamento?

La scelta della terapia dipende da diversi fattori, tra i quali le caratteristiche istologiche e biologiche (v. pag. 6), come anche lo stadio del tumore e le caratteristiche della paziente (ad esempio, età e presenza di altre malattie), che possono influire sulla storia clinica della malattia e sulla risposta alla terapia. Tenendo conto del fatto che la malattia può presentarsi in diverse forme

e che ogni paziente è diversa dalle altre, la personalizzazione delle cure rappresenta la sfida più impegnativa nel trattamento di questo tumore. In funzione della fase di malattia, le strategie terapeutiche prevedono:

- *carcinoma in fase iniziale*: trattamenti loco-regionali (chirurgia e radioterapia) e terapie farmacologiche (chemioterapia, **ormonoterapia**, terapia a bersaglio molecolare, immunoterapia) da attuare prima o dopo l'intervento. L'integrazione ottimale delle modalità terapeutiche neoadiuvante e adiuvante (v. pag. 15) ha contribuito negli ultimi trent'anni a un sensibile miglioramento della sopravvivenza delle pazienti;
- *carcinoma localmente avanzato*: stesse strategie terapeutiche del tumore in fase iniziale, ma in genere le terapie farmacologiche precedono i trattamenti loco-regionali con l'obiettivo di ridurre l'estensione del tumore;
- *carcinoma metastatico*: terapie farmacologiche (v. pag. 38).

### *Pianificazione del trattamento*

Un'équipe composta da vari specialisti – tra cui un chirurgo specializzato nella chirurgia dei tumori della mammella, un **oncologo**, un **radioterapista**, un radiologo, un **anatomo-patologo**, un infermiere specializzato nel trattamento dei pazienti oncologici, un **nutrizionista**, un dietista, un fisioterapista e uno psicologo – elabora il piano di trattamento tenendo conto di vari fattori quali l'età e le condizioni generali della paziente, l'estensione (dimensioni del nodulo e coinvolgimento dei linfonodi) e le caratteristiche biologiche del tumore.

### *Il consenso informato*

Prima di procedere a qualunque trattamento il medico ha il

dovere di informare la paziente spiegandole dettagliatamente lo scopo, il tipo, le modalità e la durata del trattamento consigliato; i suoi vantaggi e svantaggi, rischi o effetti collaterali; eventuali alternative terapeutiche disponibili. Quindi, chiederà alla paziente di firmare un apposito modulo di consenso, con il quale autorizza il personale sanitario ad attuare tutte le procedure necessarie. Nessun trattamento può essere attuato senza il consenso della paziente. Se le informazioni ricevute non sono chiare, la paziente ha il diritto di chiedere che siano ripetute e chiarite, perché è importante che abbia la consapevolezza di come il trattamento sarà effettuato e di quali conseguenze avrà. Se ritiene di non essere in grado di decidere subito, può sempre chiedere che le sia lasciato altro tempo per riflettere.

La paziente ha anche il diritto di rifiutare il trattamento senza dover fornire alcuna spiegazione. In questo caso il medico le spiegherà quali conseguenze potrebbe avere tale decisione, di cui si prenderà comunque nota nella documentazione clinica.

## Qual è la differenza tra terapia neoadiuvante e terapia adiuvante?

La terapia attuata prima dell'intervento si definisce **neoadiuvante**, quella attuata dopo l'intervento si definisce **adiuvante**. (v. pag. 22).

La scelta di attuare una terapia farmacologica prima dell'intervento dipende dalle dimensioni del tumore, dal coinvolgimento linfonodale e dalle caratteristiche biologiche del tumore (v. pag. 6), che influenzano il rischio individuale di **recidiva** o di sviluppo di **metastasi**.



La terapia neoadiuvante è sempre più diffusa, perché presenta molteplici vantaggi anche quando il tumore è operabile: oltre a ridurre le dimensioni del tumore, consentendo un intervento chirurgico meno invasivo (ad esempio, permettendo la conservazione del seno e/o limitando la chirurgia a livello ascellare), consente anche di verificare la sensibilità del tumore al trattamento medico e, sulla base di questa, ottimizzare la terapia adiuvante riducendo al minimo il rischio di recidiva.

Dopo la terapia neoadiuvante e la chirurgia si possono avere due situazioni: le cellule del carcinoma sono state completamente eliminate dalla terapia neoadiuvante; alcune cellule del carcinoma sono ancora presenti nonostante la terapia 'neoadiuvante'. In entrambi i casi, è necessario eseguire delle terapie adiuvanti per ridurre il rischio di recidiva.

## La chirurgia

Il chirurgo discute con la paziente il tipo di intervento più appropriato in funzione del tipo, della localizzazione, delle dimensioni e dell'eventuale diffusione del tumore. La tecnica chirurgica può essere:

- *conservativa*: il chirurgo asporta solo il tumore con un'area di tessuto mammario circostante (resezione parziale/quadrantectomia); oppure
- *demolitiva*: il chirurgo asporta tutta la mammella (mastectomia).

In determinate situazioni, prima di programmare l'intervento chirurgico, si eseguono alcune indagini radiologiche per confer-

mare che la malattia è localizzata alla mammella, ed eventualmente ai linfonodi ascellari, ed escludere la presenza di **metastasi** a organi distanti.

### *Tipi di intervento*

**Resezione parziale/quadrantectomia:** consiste nell'asportazione del tumore con un'area di tessuto circostante. Se l'asportazione è ampia o in posizioni particolari può essere associata a un rimodellamento da parte del chirurgo plastico. Il tessuto rimosso è inviato in laboratorio per l'esame istologico al microscopio. È seguita di solito dalla radioterapia.

**Mastectomia:** consiste nell'asportazione di tutta la mammella. Si rende necessaria nei casi in cui il tumore è voluminoso oppure è piccolo, ma con estesa componente intraduttale, oppure è multicentrico e multifocale; tuttavia, anche in questi casi è talvolta possibile conservare la cute e il complesso areola-capezzolo, riducendo in tal modo l'impatto psicologico dell'asportazione totale, garantendo al contempo, nei casi adeguati, la stessa sicurezza oncologica.

La mastectomia è seguita dalla **chirurgia ricostruttiva**. Nella maggior parte dei casi la ricostruzione è concomitante, ossia avviene contestualmente alla mastectomia, per cui, terminata l'asportazione della mammella, il chirurgo plastico posiziona una protesi definitiva oppure temporanea, il cosiddetto **espansore**, che sarà sostituita dalla protesi definitiva una volta raggiunta una distensione adeguata. Nei casi in cui l'impiego di protesi o espansori non è indicato, la ricostruzione si fa utilizzando tessuti muscolari e/o cutanei della paziente. Talvolta, il chirurgo plastico potrebbe proporre di rimodellare anche la mammella sana per mantenere una buona estetica e simmetria. Se la

ricostruzione concomitante non è indicata, sarà possibile una ricostruzione differita a distanza di tempo dalla mastectomia.

### *Verifica dello stato linfonodale*

L'ascella contiene circa 20 linfonodi, anche se il numero esatto varia da persona a persona. Verificare chirurgicamente lo stato dei linfonodi del cavo ascellare **omolaterale** aiuta a conoscere l'estensione della malattia tumorale e insieme alle caratteristiche del tumore, contribuisce a definire il programma terapeutico più adatto. Le tecniche più utilizzate a questo scopo sono:

- **biopsia del linfonodo sentinella:** prima dell'intervento di asportazione del tumore, alla paziente viene iniettata una sostanza colorante o radio tracciante, allo scopo di identificare facilmente il linfonodo più vicino al tumore da asportare per questo tipo di biopsia, che mira a valutare la possibile diffusione delle cellule tumorali a livello linfonodale. In alcuni casi (pochi linfonodi coinvolti, possibilità di effettuare una radioterapia dopo la chirurgia), l'intervento può essere limitato alla biopsia del linfonodo sentinella, ma qualora l'esame istologico (intraoperatorio o definitivo) dimostri la presenza di cellule tumorali nel linfonodo sentinella, può essere necessaria la dissezione ascellare (v. sotto). La biopsia del linfonodo sentinella comporta un basso rischio di linfedema (v. pag. 44) e di fastidio al braccio, e non richiede l'applicazione di un drenaggio della ferita;
- **dissezione (o svuotamento) ascellare:** consiste nell'asportazione di tutti i linfonodi. Si esegue quando la diffusione della malattia ai linfonodi è dimostrata clinicamente o istologicamente. In alcuni casi anche se i linfonodi sono coinvolti dall'inizio, la dissezione ascellare può essere limitata alla

rimozione di un numero minore di linfonodi. Può causare il linfedema (v. pag. 44).

### *La tecnologia in aiuto del chirurgo*

L'intervento deve essere realizzato da un chirurgo di grande esperienza in grado di stabilire qual è il miglior approccio per ogni paziente nell'intento di rimuovere tutte le cellule tumorali, mantenendo, però, una buona immagine corporea. A tal fine, anche la tecnologia è importante. Oltre alla biopsia del linfonodo sentinella (v. sopra), vanno citate la *centratura radioguidata* di un tumore non palpabile e la *radioterapia intraoperatoria*. Quando il tumore è ancora molto piccolo e non palpabile, affinché possa essere asportato con successo è necessario che sia 'centrato', vale a dire reso identificabile mediante iniezione di una sostanza a base di carbone vegetale. Con la radioterapia intraoperatoria (v. pag. 26) la mammella viene irradiata durante l'intervento chirurgico. Si deve tenere presente che la chirurgia conservativa è possibile nei tumori in stadio iniziale, ma presuppone l'irradiazione esterna della mammella per eliminare eventuali cellule tumorali residue. Questa modalità di trattamento è ormai consolidata da oltre quarant'anni di esperienza.

## **L'importanza dell'esame istologico**

Dopo circa due settimane dall'intervento la paziente riceve il **referto** istologico, che riporta le caratteristiche più specifiche del tumore. Il referto istologico si compone in genere di 4 parti:

- l'elenco del 'materiale' asportato e inviato al laboratorio;

- la descrizione macroscopica, ossia a occhio nudo, del suddetto materiale;
- le eventuali diagnosi estemporanee fatte nel momento dell'intervento chirurgico;
- l'esame microscopico con le relative conclusioni.

Per quanto riguarda il carcinoma mammario, l'esame istologico dà informazioni sul tipo cellulare (duttale, lobulare, ecc.), sulle dimensioni del tumore, sullo stato dei linfonodi ascellari (positivi se sono stati intaccati dalla malattia, negativi nel caso contrario); il **grado istologico**; la presenza o meno di cellule tumorali nei capillari sanguigni che circondano il tumore (invasione vascolare); la presenza o assenza, nelle cellule tumorali, di **recettori** ormonali (estrogenici e progestinici), espressa in percentuale; la percentuale di proliferazione, in pratica la velocità di crescita delle cellule tumorali; la positività o negatività di un test chiamato Her2 o c-erbB2. Questi parametri consentono di identificare il sottotipo biologico (v. pag. 6) e l'estensione locale della malattia. Si ottiene in questo modo un 'identikit' del tumore, fondamentale per capire bene quali sono le caratteristiche della malattia e individuare il trattamento più adeguato.

## Dopo l'intervento

La paziente è incoraggiata ad alzarsi e a camminare quanto prima possibile. Se alla ferita è stato applicato un tubicino di drenaggio, questo è rimosso alcuni giorni dopo l'intervento, ma le dimissioni sono possibili anche se è ancora in sede.

**Degenza:** la sua durata dipende dalla tecnica chirurgica. Non

si possono escludere a priori eventuali complicanze che prolunghino i tempi di degenza.

**Dolore o fastidio:** nei primi giorni dopo l'intervento è possibile avvertire dolore o fastidio intorno alla ferita e sotto il braccio, per alleviare i quali la paziente riceve degli analgesici. Questi sintomi scompaiono dopo qualche settimana, ma se persistono, la paziente deve informare il medico curante, affinché possa somministrarle analgesici efficaci. Talvolta il dolore al braccio persiste per molto tempo e in tal caso è bene informare l'oncologo, che invierà la paziente a uno specialista nel controllo del dolore.

A volte il dolore si trasmette come una frustata dall'ascella al palmo della mano ed è talmente intenso da impedire anche i più piccoli movimenti del braccio. Ciò è causato dall'indurimento dei vasi linfatici. In tali casi la fisioterapia e talvolta anche una terapia antibiotica possono recare sollievo. Il fastidio di solito scompare gradualmente con il tempo, ma a volte può ripresentarsi.

**Rigidità della spalla:** si può avvertire soprattutto dopo un intervento di mastectomia. È importante eseguire gli esercizi consigliati dal fisioterapista per preservare la mobilità della spalla.

**Gonfiore intorno alla ferita:** è causato dalla raccolta di sangue o di linfa. Scompare dopo qualche settimana, ma talvolta potrebbe richiedere l'applicazione di un drenaggio.

**Insensibilità e formicolio:** la dissezione ascellare (v. pag. 18) causa un trauma ai nervi che irradiano la regione, per cui si possono avvertire insensibilità o formicolio all'avambraccio **omolaterale**. Di solito questi sintomi si riducono lentamente, ma può rimanere una zona di insensibilità all'ascella e al braccio. Questi stessi sintomi possono presentarsi anche a livello della mammella operata.

**Linfedema:** lieve gonfiore del braccio o della mano omolaterale si manifesta dopo un intervento di dissezione ascellare (v. pag. 18) o radioterapia (v. pag. 25). Il rischio di linfedema aumenta dopo dissezione ascellare totale o asportazione di più di quattro linfonodi, seguita da radioterapia dell'ascella.

**Cicatrice:** tutte le tecniche chirurgiche lasciano una cicatrice e influiscono in maniera diversa sul futuro aspetto estetico della mammella. È questo un punto molto importante e la paziente deve discuterne approfonditamente con il chirurgo. La zona intorno alla cicatrice può dare fastidio e dolore, generalmente di lieve entità, anche dopo diverso tempo dall'intervento.

**Protesi mammaria:** dopo la mastectomia senza ricostruzione immediata (v. pag. 17) alla paziente viene consegnata una **protesi** provvisoria da collocare subito all'interno del reggiseno. Quando la ferita è perfettamente cicatrizzata, si può richiedere la protesi definitiva in silicone, molto simile alla mammella naturale. Il Servizio Sanitario Nazionale fornisce gratuitamente la protesi mammaria esterna alle donne mastectomizzate dietro semplice richiesta corredata da idonea documentazione.

**Controlli postoperatori:** prima delle dimissioni, viene fissato l'appuntamento per la visita di controllo da effettuare presso l'ambulatorio. È in tale occasione che, generalmente, l'oncologo comunica alla paziente il risultato dell'esame istologico e consiglia il trattamento più indicato per il singolo caso.

## Le terapie dopo la chirurgia

Dopo l'intervento si pone il problema di come prevenire l'insorgenza di una **recidiva locale**, vale a dire il ritorno della malat-

tia nella mammella operata (se è stata conservata), o di un **tumore controlaterale** o di **metastasi** (soprattutto a ossa, fegato, polmoni e cervello).

Le terapie che mirano a ridurre il rischio di recidiva e di metastasi si definiscono **'adiuvanti'** perché aiutano ad accrescere la probabilità di guarigione; includono sostanzialmente chemioterapia, ormonoterapia, terapie a bersaglio molecolare e radioterapia.

La scelta della terapia deve tenere conto delle caratteristiche cellulari e biologiche del tumore, dell'estensione della malattia, ma anche del desiderio e degli orientamenti della paziente, perché ogni donna ha una propria visione della vita.

Per i tumori 'luminali' (A e B in funzione della minore o maggiore aggressività, v. pag. 9), la terapia dopo l'intervento deve prevedere l'uso di farmaci che contrastino l'azione degli ormoni, generalmente in compresse da assumere giornalmente (ormonoterapia). Nel caso dei tumori luminali B, meno sensibili agli ormoni, alla terapia antiormonale si possono aggiungere dei cicli di chemioterapia nei primi mesi dopo l'intervento.

Per i tumori positivi al recettore HER2 (v. pag. 6), la strategia terapeutica prevede la terapia a bersaglio molecolare a base dell'anticorpo monoclonale trastuzumab dapprima in associazione alla chemioterapia e, a seguire, da solo fino al completamento di un anno di trattamento in totale. Per i tumori positivi al recettore HER2 che esprimono anche i recettori per gli ormoni sessuali, la terapia prevede la chemioterapia, anche in associazione con la terapia a bersaglio molecolare, e la terapia ormonale da iniziare dopo la fine della chemioterapia.

Per i tumori triplo-negativi, che sono insensibili alla terapia ormonale e a quella a bersaglio molecolare, la strategia terapeutica prevede l'uso della chemioterapia.



## Convivere con le conseguenze dell'intervento al seno

Il trattamento chirurgico del tumore della mammella è per la donna un'esperienza molto difficile da accettare, perché comporta comunque una 'perdita', anche se è conservativo. Il seno è il simbolo della femminilità e qualunque intervento che ne modifichi l'aspetto incide sulla percezione che la donna ha di sé, con evidenti ricadute anche sul piano psicologico. Ovviamente le reazioni variano da soggetto a soggetto: all'iniziale sollievo dovuto al fatto di avere scoperto la malattia e di avere avuto la possibilità di intervenire, possono seguire sentimenti di ansia, paura, shock, rabbia, risentimento. In generale, i primi mesi sono i più difficili, in quanto il visibile cambiamento richiede la progressiva attivazione delle risorse individuali per ristabilire gradualmente l'equilibrio psico-fisico.

Lo sconvolgimento emotivo può influire sulla vita sessuale; infatti, per vivere pienamente e serenamente la sessualità, la donna ha bisogno di sentirsi bene con se stessa, ma l'imbarazzo di mostrarsi al partner e il timore di non piacere possono influire sul desiderio sessuale e sulla vita di coppia. Condividere le difficoltà e i vissuti anche con il partner può essere un modo per affrontare questo momento critico e riscoprire gradualmente l'intimità.

Accettare di aver avuto un tumore può richiedere molto tempo, talvolta anche diversi anni. L'ansia e la paura possono riaffiorare ogni qualvolta ci si debba sottoporre ai controlli periodici oppure quando l'argomento è oggetto di trasmissioni televisive o di conversazione.

Alcune donne sono talmente in ansia per la possibilità che la malattia si ripresenti da vivere qualunque dolore o sintomo

come un segnale di ricaduta e possono avere difficoltà anche a prendere sonno. È abbastanza comune sentirsi depresse, emotivamente e fisicamente 'svuotate', così come è normale avere voglia di stare da sole. L'importante è non avere fretta, prendersi il tempo necessario, riposare molto e chiedere aiuto, in caso se ne avverta la necessità.

## La radioterapia

La radioterapia utilizza radiazioni ad alta energia con l'intento di provocare la morte delle cellule tumorali e al tempo stesso di non danneggiare i tessuti sani. Nel trattamento dei tumori della mammella si usa più frequentemente per eliminare eventuali cellule tumorali rimaste dopo l'intervento. È indispensabile se la mammella non è stata asportata e se la paziente ha meno di 65 anni, mentre non lo è se la mammella è stata asportata (tranne in casi particolari), se la paziente è anziana, magari con problemi cardiaci concomitanti e/o ha un tumore poco aggressivo.

Le modalità più diffuse di radioterapia per il trattamento dei tumori della mammella sono la radioterapia a fasci esterni, la brachiterapia e la radioterapia intraoperatoria.

**Radioterapia a fasci esterni (o transcutanea):** consiste nell'irradiare la zona interessata dall'esterno, utilizzando, nella maggior parte dei casi, un'apparecchiatura chiamata **acceleratore lineare** (LINAC). Si esegue presso il centro di radioterapia dell'ospedale, di solito in regime ambulatoriale. La dose totale da irradiare è suddivisa in sedute giornaliere di breve durata con una pausa nel fine settimana. Il ciclo di trattamento dura generalmente tre settimane, ma in alcuni casi può essere necessario più tempo.

**Brachiterapia (o radioterapia interstiziale):** consiste nel collocare la sorgente radioattiva, in forma sigillata, direttamente nel tessuto neoplastico o nelle sue immediate vicinanze. Rispetto alla radioterapia a fasci esterni ha meno effetti collaterali, ma è molto meno utilizzato nel trattamento per il carcinoma della mammella.

**Radioterapia intraoperatoria (o IORT):** consiste nel somministrare una singola, alta dose di radiazioni durante l'intervento chirurgico, permettendo l'irradiazione del letto tumorale direttamente dopo l'asportazione del tumore. Molto in voga in passato presso alcuni centri, è stata quasi del tutto abbandonata perché si è rivelata meno efficace di quella a fasci esterni. In casi selezionati, può talora essere associata a quest'ultima (v. sopra).

### *Pianificazione del trattamento*

La pianificazione è una fase molto importante, perché da questa dipende la possibilità di trarre il massimo beneficio dalla radioterapia.

Il primo appuntamento è dedicato alla seduta di centraggio, durante la quale il radioterapista utilizza un'apposita macchina per scattare una serie di immagini della zona da irradiare. Questa è, quindi, delimitata tracciando con l'inchiostro sulla cute dei segni di demarcazione che servono al tecnico di radiologia, che esegue il trattamento, per individuare il punto esatto sul quale erogare le radiazioni e posizionare correttamente la paziente sul lettino. È possibile fare la doccia o il bagno senza il timore di cancellare questi segni 'di sicurezza'.

L'irradiazione si effettua normalmente su tutta la mammella. In alcuni casi può essere irradiata la sola parte della mammella in cui era localizzato il tumore oppure si può erogare su questa una dose aggiuntiva.

### *La seduta di trattamento*

Prima di ogni seduta, il tecnico sistema la paziente sul lettino nella posizione prestabilita. Se queste manovre sono difficoltose per via di una certa rigidità dei muscoli del braccio e dell'articolazione della spalla, il fisioterapista può consigliare di eseguire alcuni esercizi per ridurre il fastidio e consentire di assumere la corretta posizione sul lettino. La paziente rimane da sola nel **bunker** per l'intera durata (pochi minuti) dell'erogazione del fascio di radiazioni.

### *Effetti collaterali*

La radioterapia della mammella può causare, a volte, arrossamento e 'trasudazione' della cute, nausea e stanchezza (definita dagli oncologi con il termine **fatigue**). Gli effetti collaterali tendono a scomparire gradualmente alla conclusione del ciclo di trattamento, anche se la stanchezza può persistere per qualche mese. All'inizio del trattamento la paziente riceve le istruzioni sul modo in cui prendersi cura della cute dell'area irradiata. È bene evitare l'uso di saponi profumati, creme o deodoranti, che potrebbero contribuire a irritare ulteriormente la cute.

Dopo un intervento di asportazione del tumore (v. pag. 16), la mammella può sembrare più dura con la radioterapia e con il tempo potrebbe ridursi leggermente di volume. In casi molto rari la radioterapia può causare la rottura di qualche capillare, lasciando sulla cute piccole macchie rosse.

Talvolta, sono possibili effetti a lungo termine, quali formicolio, debolezza o insensibilità al braccio o alla mano. Altri effetti collaterali come mancanza di respiro (per danno polmonare causato dalle radiazioni) e indebolimento delle coste nell'area irradiata sono estremamente rari grazie alla più attenta piani-

ficazione del trattamento e alle più sofisticate tecniche di irradiazione.

La paziente deve informare l'oncologo se alla conclusione del trattamento accusa dolore localizzato al braccio o alle coste o mancanza di respiro.

## La 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 si somministrano in genere per via endovenosa, ma ne esistono anche alcuni in compresse. La chemioterapia (sia orale sia endovenosa) viene eseguita attraverso cicli di trattamento a frequenza variabile (per lo più, settimanale o trisettimanale). Ogni seduta di chemioterapia, la cui durata può variare da minuti a ore a seconda dei farmaci utilizzati, si esegue di solito in regime ambulatoriale, ma in alcuni casi può essere necessario il ricovero in ospedale. Per il trattamento dei tumori della mammella sono disponibili molti chemioterapici da somministrare da soli o in combinazione. I più usati sono antracicline (ad esempio epirubicina e doxorubicina), taxani (docetaxel e paclitaxel), derivati del fluoro (5-fluorouracile e capecitabina), metotrexate, vinorelbina, eribulina, gemcitabina, derivati del platino (ad esempio, cisplatino e carboplatino). La finalità del trattamento varia in funzione della fase della malattia:

**malattia in fase iniziale:** la chemioterapia può far parte di una strategia terapeutica basata su una combinazione di chirurgia, terapia farmacologica (chemioterapia, ormonoterapia, terapie

a bersaglio molecolare) e radioterapia con lo scopo di ridurre il rischio che il tumore possa ripresentarsi in futuro. La necessità di somministrare la chemioterapia, prima o dopo l'intervento, si basa sul rischio stimato di ripresa di malattia, del potenziale beneficio, dei possibili effetti collaterali secondari al trattamento, delle caratteristiche e delle preferenze della paziente. Oggi inoltre, in alcuni casi, sono disponibili dei nuovi test, definiti **genomici**, per capire se è utile somministrare o meno la chemioterapia. Il trattamento chemioterapico dura in genere 3-6 mesi, ma in alcuni casi specifici può durare più a lungo;

**malattia in fase localmente avanzata:** nonostante l'assenza di metastasi a distanza, le dimensioni e alcune caratteristiche specifiche del tumore sconsigliano di procedere subito all'intervento chirurgico. Considerato anche l'elevato rischio di diffusione metastatica in questa fase, la chemioterapia neoadiuvante (v. pag. 15) è il trattamento d'elezione, che deve comunque essere integrato con la chirurgia e la radioterapia e altre terapie mediche del caso (terapie a bersaglio molecolare, ormonoterapia);

**malattia in fase metastatica:** le informazioni su questa fase di malattia sono riportate a pag. 38.

### *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, sono comunque controllabili con specifici trattamenti e in genere reversibili.

I principali effetti collaterali della chemioterapia possono essere: nausea e vomito, anche se oggi si verificano molto ra-

ramente grazie all'uso di farmaci **antiemetici**; alterazione dei valori dell'**emocromo**: riduzione dei **globuli bianchi** con conseguente possibile aumento del rischio di infezione; riduzione delle **piastrine** con possibile sanguinamento; riduzione dei **globuli rossi** con conseguente anemia. Prima di ogni seduta di chemioterapia si effettuano analisi del sangue per controllare i valori dell'emocromo: in presenza di alterazioni, è possibile che si debba rinviare il trattamento di qualche giorno; caduta dei capelli: molti chemioterapici si associano alla caduta dei capelli, un effetto che in genere si risolve dopo la sospensione della chemioterapia; **stomatite**; **stipsi**, diarrea e dolori addominali; diminuzione dell'appetito; modificazioni del gusto: i cibi potrebbero assumere un sapore diverso, talvolta metallico. Scompaiono alla conclusione del trattamento; stanchezza; dolori ossei, articolari o muscolari, crampi muscolari; alterazioni cutanee: si manifestano con **iperpigmentazione** o **desquamazione** della cute o delle unghie; fornicolio e prurito a mani e piedi: possono essere associati a diminuita sensibilità e raramente a difficoltà al movimento; alterazioni della funzionalità epatica e renale; reazioni allergiche localizzate o generalizzate; alterazioni della funzionalità cardiaca; stravasamento del farmaco chemioterapico dalla vena in cui viene infusa la terapia; alterazioni del ciclo mestruale: la chemioterapia può causare una **menopausa precoce** con conseguente infertilità (v. pag. 43). I chemioterapici possono influire negativamente sullo sviluppo fetale, per questo, è importante usare un metodo contraccettivo (ad esempio il profilattico) per l'intera durata del trattamento chemioterapico e anche per alcuni mesi dopo la sua conclusione.

## La terapia ormonale

La terapia ormonale consiste nella somministrazione per via orale di farmaci che bloccano l'attività degli **estrogeni**, che sono coinvolti nell'insorgenza e sviluppo di alcune tipologie di tumore della mammella.

I meccanismi d'azione della terapia ormonale sono sostanzialmente due: impedire alla cellula tumorale di utilizzare gli estrogeni prodotti o ridurre la produzione degli estrogeni da parte dell'organismo. La possibilità che la paziente sia sottoposta alla terapia ormonale dipende dalla presenza di recettori ormonali sulle cellule tumorali, dalla presenza di controindicazioni al trattamento e/o di altre patologie associate. La terapia ormonale si può attuare dopo la chemioterapia oppure da sola nei casi in cui rappresenti il trattamento più indicato.

I farmaci ormonali sono somministrati tipicamente per via orale in compresse e in alcuni casi per via intramuscolare. La durata del trattamento varia in relazione alla sua finalità e alla fase di malattia:

**malattia in fase iniziale:** la durata della terapia ormonale adiuvante varia tra 5 e 10 anni, a seconda dei farmaci utilizzati, del rischio di recidiva e della presenza di effetti indesiderati. Nel corso della terapia ormonale **adiuvante** (v. pag. 15) è possibile utilizzare il medesimo farmaco per 5 anni o una sequenza di due farmaci differenti. La terapia adiuvante ormonale si può somministrare da sola o dopo la chemioterapia. Generalmente la terapia ormonale adiuvante da sola, ossia senza chemioterapia precedente, si usa per le pazienti che presentano una malattia in fase iniziale con fattori di rischio modesti (ad esempio, assenza di metastasi ai linfonodi ascellari e caratteristiche biologiche



di bassa aggressività). Le pazienti con fattori di rischio più importanti (ad esempio, metastasi ai linfonodi ascellari e caratteristiche biologiche di alta aggressività) possono essere sottoposte alla terapia ormonale classica con aggiunta di farmaci denominati inibitori delle chinasi ciclinodipendenti 4/6 (v. pag. 36);

**malattia in fase metastatica:** in questo caso la durata della terapia dipende dalla risposta al trattamento e dall'eventuale comparsa di effetti collaterali (v. sotto).

A seconda del meccanismo di azione i farmaci ormonali si distinguono in:

**antiestrogeni:** impediscono alle cellule tumorali di utilizzare gli estrogeni prodotti dall'organismo, inibendo così la loro crescita). Tra gli antiestrogeni il più utilizzato è il tamoxifene, impiegato nel trattamento adiuvante e anche nella fase metastatica di malattia (v. pag. 38);

**inibitori dell'aromatasi:** bloccano la produzione degli estrogeni nelle donne in menopausa. Quelli comunemente usati sono anastrozolo, letrozolo ed exemestane;

**analoghi dell'LH-RH:** bloccano la produzione di estrogeni da parte delle ovaie, per questo si usano in particolare nelle donne giovani. Si somministrano giornalmente per via orale sotto forma di compressa. Si usano sempre nella malattia in fase metastatica (v. pag. 38), mentre nella malattia in fase iniziale solo quando sono presenti fattori di rischio più importanti.

### *Effetti collaterali*

Le reazioni alla terapia ormonale variano da soggetto a soggetto. Sono in genere lievi, ma in alcuni casi possono essere intense, soprattutto nei primi mesi di terapia.

Gli effetti collaterali più frequenti sono: vampate di calore e/o

sudore, ritenzione idrica e aumento di peso; alterazioni e/o sospensione della regolarità dei cicli mestruali; secchezza o **atrofia vaginale**; perdite vaginali, dolore nei rapporti sessuali; nausea; crampi muscolari; cefalea, stanchezza, insonnia; alterazioni del tono dell'umore; alterazioni dei valori delle transaminasi (funzionalità epatica), del colesterolo e dei trigliceridi; disturbi della vista; ipertensione arteriosa. Gli inibitori dell'aromata si causano spesso dolori ossei e articolari, rigidità articolare (di solito più accentuata nei primi mesi di trattamento) e predisposizione allo sviluppo di osteoporosi, anche precoce.

Il tamoxifene può talvolta causare delle cisti ovariche e, avendo azione stimolante sulla mucosa dell'utero, **iperplasia** della mucosa uterina, che, se incontrollata, può portare alla formazione di polipi e, in casi estremamente rari, di un carcinoma dell'utero (per tale motivo, ai normali controlli oncologici possono aggiungersi visite ginecologiche complete di ecografia transvaginale).

Raramente il tamoxifene può determinare una maggiore predisposizione a tromboflebiti, trombosi profonde, episodi ischemici ed embolia polmonare. La rarità di questi eventi è ampiamente bilanciata dal beneficio di tali terapie nel trattamento della malattia.

Infine, tutti i farmaci possono determinare reazioni allergiche localizzate o generalizzate.

## Le terapie a bersaglio molecolare

Le terapie a bersaglio molecolare sono il prodotto delle ricerche più recenti. Il loro meccanismo di azione si basa sulla capa-

cità di legarsi specificamente ai bersagli molecolari identificati nelle cellule tumorali, da cui la definizione di ‘terapie mirate’. Questo particolare meccanismo ne rende altamente selettiva l’azione, con un minimo effetto sulle cellule normali, contrariamente a quanto avviene con la chemioterapia ‘classica’. Alcune terapie a bersaglio molecolare possono essere utilizzate in funzione dell’assenza o presenza di una data alterazione (Biomarcatore), in genere una mutazione genetica. Se questa è assente, la paziente non può essere sottoposta a quella specifica terapia a bersaglio molecolare (perché sarebbe inefficace) e verrà, pertanto, trattata con le terapie disponibili più adatte al suo caso. La ricerca dei biomarcatori si esegue solitamente sui campioni di tessuto raccolti nel corso della valutazione della malattia, ma a volte può essere eseguita anche su un campione di sangue (**biopsia liquida**).

Nel trattamento dei tumori della mammella, le terapie a bersaglio molecolare possono essere usate, a seconda dei casi, da sole o in combinazione con la chemioterapia o con la terapia ormonale. Grazie ai progressi sempre più rapidi della ricerca scientifica, l’elenco delle terapie a bersaglio molecolare si allunga ogni anno di più, per cui si descrivono di seguito brevemente soltanto le categorie più utilizzate per il tumore della mammella.

Dato l’elevato numero di terapie a bersaglio molecolare approvate per il trattamento del tumore della mammella, è l’oncologo di riferimento della paziente a scegliere il farmaco potenzialmente più efficace sulla base delle caratteristiche del tumore e della paziente.

**Anticorpi monoclonali:** farmaci intelligenti in grado di riconoscere selettivamente e colpire in modo specifico alcune proteine necessarie per le cellule tumorali. Per il trattamento dei

tumori della mammella gli anticorpi monoclonali più utilizzati sono trastuzumab, pertuzumab e bevacizumab. La somministrazione avviene per via endovenosa o sottocutanea. L'uso e la finalità del trattamento variano a seconda della fase di malattia, per cui sarà l'oncologo di riferimento a stabilire se un anticorpo monoclonale è indicato per la singola paziente.

In genere, il trattamento con anticorpi monoclonali è ben tollerato. Gli effetti collaterali più comuni insorgono di solito alla prima somministrazione del farmaco e sono rappresentati da brividi, febbre e sintomi simil-influenzali (di breve durata), mal di testa, sonnolenza. Sono, invece, rari i casi di alterazioni della funzionalità contrattile del muscolo cardiaco (raramente associato a scompenso cardiaco) e ipertensione arteriosa. Questi disturbi sono generalmente reversibili con ripristino di una normale funzionalità cardiaca alla sospensione del trattamento e con adeguata terapia cardiologica. Per tale motivo la paziente è sottoposta periodicamente a specifici esami cardiologici. Altrettanto rari sono i casi di disturbi respiratori e reazioni allergiche.

**Anticorpi monoclonali farmaco-coniugati:** farmaci innovativi in cui un anticorpo monoclonale è combinato con un chemioterapico. In pratica, la funzione dell'anticorpo monoclonale è quella di trasportare il chemioterapico direttamente alle cellule tumorali, riducendo in tal modo il danno a carico delle cellule normali. Per i tumori della mammella sono diversi gli anticorpi monoclonali farmaco-coniugati che trovano impiego nella pratica clinica: trastuzumab-emtansine (Kadcyla®) solo in caso di tumore HER2-positivo (v. pag. 6); trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®), un nuovo farmaco che può essere utilizzato sia in caso di tumore HER2-positivo, sia in caso di tumore HER2-low (v. pag. 7); sacituzumabgovitecan per il tumore triplo ne-

gativo (v. pag. 6). Quando il farmaco arriva a contatto con la cellula tumorale, viene assorbito al suo interno. A questo punto il chemioterapico si stacca dall'anticorpo monoclonale e agisce, provocando la morte della cellula tumorale. Finché gli anticorpi monoclonali-farmaco coniugati rimangono nel sangue, il chemioterapico non svolge la sua azione. Ciò consente di ridurre gli effetti collaterali classici della chemioterapia pur sfruttandone gli effetti sulle cellule tumorali.

**Inibitori delle chinasi ciclino-dipendenti (CDK ) 4/6:** farmaci approvati per il trattamento del carcinoma mammario ormonosensibile; possono essere utilizzati sia come terapia adiuvante (v. pag. 15) che nella malattia metastatica (v. pag. 38). Si somministrano per via orale insieme alla terapia ormonale classica. I principali farmaci sono rappresentati palbociclib (Ibrance®), ribociclib (Kisquali®) e abemaciclib (Verzenio®). Gli effetti collaterali più comuni sono: riduzione dei globuli bianchi e dell'emoglobina, diarrea, alterazioni della funzione del fegato. Raramente ci possono essere delle alterazioni della funzione cardiaca. Per questo motivo durante il trattamento la paziente è sottoposta ad analisi del sangue e a volte a elettrocardiogramma. L'oncologo di riferimento sceglierà il farmaco più adatto in funzione delle caratteristiche della paziente e predisporrà i controlli più adeguati a seconda della terapia somministrata.

**Inibitori di PARP:** **PARP** è un enzima coinvolto nei processi di riparazione del DNA: bloccando la sua azione si può quindi causare la morte della cellula tumorale. Gli inibitori di PARP possono essere utilizzati solo in presenza di una **mutazione germinale dei geni BRCA1 e 2**, mentre se ne sta valutando l'impiego in presenza di mutazioni del gene Palb2; i principali sono olaparib (Lynparza®) e talazoparib (Talzenna®) che possono essere uti-

lizzati sia come terapia adiuvante (v. pag. 15) che nella malattia avanzata. Si somministrano per via orale. Gli effetti collaterali più comuni includono: abbassamento dei livelli di **emoglobina** e dei globuli bianchi, nausea e stanchezza, ma si tratta in genere di farmaci ben tollerati. Anche in questo caso l'oncologo di riferimento sceglierà il farmaco più adatto in funzione delle caratteristiche della paziente e predisporrà i controlli più adeguati a seconda della terapia somministrata.

**Immunoterapia:** con questo termine si fa riferimento a una classe di farmaci usati in oncologia che agisce stimolando le cellule immunitarie della paziente per colpire le cellule tumorali.

I farmaci immunoterapici attualmente approvati per il tumore della mammella sono pembrolizumab (Keytruda®) e atezolizumab (Tecentriq®). Entrambi possono essere utilizzati per il trattamento della malattia avanzata, mentre pembrolizumab può essere utilizzato anche come terapia neoadiuvante e adiuvante. Si somministrano per via endovenosa. Gli effetti collaterali di questi farmaci sono di tipo 'autoimmune', vale a dire che le cellule immunitarie della paziente oltre a colpire le cellule tumorali a volte possono colpire le cellule normali. I più comuni sono alterazioni della funzione della tiroide (ipotiroidismo), alterazioni della funzione del fegato, alterazioni a livello della cute, diarrea.

L'oncologo di riferimento sceglierà il farmaco più adatto in funzione delle caratteristiche della paziente e in base all'espressione da parte del tumore di una proteina chiamata PD-L1. Inoltre, fornirà informazioni su quali sintomi vanno tenuti sotto sorveglianza e predisporrà i controlli più adeguati a seconda della terapia somministrata.

## Il tumore della mammella metastatico

Il carcinoma è metastatico quando il tumore si è esteso al di fuori della mammella e ha sviluppato **metastasi** in altri organi. Ciò in genere accade per **recidiva** della malattia inizialmente curata che si presenta dopo un tempo variabile da pochi mesi a molti anni. In alcuni casi, il tumore della mammella è metastatico già alla prima diagnosi. I sintomi, le possibili complicanze, come pure gli esami diagnostici e le indicazioni terapeutiche variano in funzione della sede di localizzazione delle metastasi (ossa, fegato, polmone, cervello). Generalmente il carcinoma metastatico non è guaribile, se non in alcuni casi particolari; pertanto, l'obiettivo del trattamento è 'cronicizzare' la malattia, vale a dire ottenere il controllo a lungo termine del tumore attraverso un uso sapiente delle terapie disponibili. Le nuove terapie consentono oggi nella maggioranza dei casi di cronicizzare la malattia spesso per anni e con una buona qualità di vita. Nella malattia metastatica, l'intervento chirurgico sul seno o su altre localizzazioni è per lo più inutile, salvo singoli casi da valutare attentamente. La strategia terapeutica prevede per lo più l'associazione di terapie farmacologiche e/o radioterapia e/o terapie di supporto, a seconda dei casi. La scelta del trattamento farmacologico dipende da molti fattori (soprattutto dalle caratteristiche del tumore). Si riportano di seguito sinteticamente alcune informazioni relative alle terapie disponibili per la malattia metastatica.

**Chemioterapia:** (v. pag. 28): ancora oggi diversi farmaci chemioterapici vengono utilizzati per il trattamento del carcinoma metastatico, generalmente da soli in modo sequenziale l'uno rispetto all'altro. La scelta del trattamento dipende da molti fattori, tra cui gli effetti collaterali e i farmaci precedentemente ricevuti.

**Terapia ormonale:** (v. pag. 31): i farmaci più utilizzati sono: inibitori dell'aromatasi (letrozolo, anastrozolo, exemestane) somministrati giornalmente sotto forma di compressa, antiestrogeni (tamoxifene, somministrato quotidianamente sotto forma di compressa, e fulvestrant, somministrato sotto forma di iniezione mensile per via intramuscolare tranne le prime tre somministrazioni, la cui frequenza è una ogni due settimane); analoghi dell'LH-RH che si usano nelle donne giovani che hanno ancora il ciclo mestruale per bloccare la produzione di **estrogeni** da parte delle ovaie.

**Terapie a bersaglio molecolare:** (v. pag. 33) i farmaci attualmente utilizzati sono: inibitori delle chinasi ciclino-dipendenti 4/6 (v. pag. 36) somministrati per via orale insieme alla terapia ormonale classica; inibitori di PARP (v. pag. 37), che si somministrano per via orale; anticorpi monoclonali anti-HER2; inibitori di tirosino-chinasi HER2 (lapatinib e tucatinib); immunoterapici (v. pag. 37).

**Anticorpi farmaco-coniugati:** (v. pag. 35).

### *Una guida alla comprensione e al supporto psicologico*

Il tumore della mammella metastatico tocca profondamente la vita di molte donne. Nonostante i notevoli progressi nei trattamenti, le sfide psicologiche e sociali rimangono imponenti. Queste terapie hanno migliorato di molto la sopravvivenza, ma il benessere psicologico e la qualità della vita delle pazienti restano al centro della gestione della malattia.

**Vivere con il tumore metastatico:** il tumore della mammella metastatico è caratterizzato da un continuo alternarsi di speranza e profonda sofferenza psicologica. La paura di un'ulteriore progressione della malattia, la sensazione di vulnerabilità e la



perdita di controllo sono esperienze quotidiane per le pazienti. Molti di questi sentimenti possono portare fino al 60% delle donne a sviluppare un intenso disagio psicologico con sintomi di ansia e depressione. La transizione da una speranza di guarigione completa a un approccio di gestione cronica della malattia è spesso vissuta come un lutto.

**Impatto fisico e psicologico:** dal punto di vista fisico, le donne affrontano numerosi effetti collaterali dei trattamenti, come la *fatigue*, l'insonnia e il dolore, che incidono significativamente sulla loro vita quotidiana. Questi sintomi fisici, insieme agli impatti psicologici, alterano la percezione di sé e della propria femminilità, coinvolgendo anche la sessualità. La diagnosi spesso rappresenta una 'ferita narcisistica', intensificando la lotta interiore tra il desiderio di vivere e i cambiamenti fisici evidenti.

**Dinamiche relazionali e sociali:** le relazioni personali possono essere messe alla prova dalla malattia. Alcune coppie trovano nuove forze e si avvicinano, mentre altre possono risentire dell'instabilità emotiva. La sessualità, frequentemente colpita dai trattamenti, richiede dialogo aperto e adattamento per mantenere l'intimità. Inoltre, l'isolamento sociale può aumentare a causa di stereotipi culturali legati alla bellezza e alla femminilità.

**Ruolo cruciale del supporto psicologico:** il supporto psicologico è essenziale per navigare i complessi aspetti emotivi della malattia metastatica. Gli psiconcologi aiutano le pazienti a gestire l'ansia, a ricostruire l'identità personale e a supportare le dinamiche relazionali. Questo sostegno non solo migliora la qualità della vita, ma fornisce strumenti per affrontare la malattia con dignità.

**Importanza del supporto continuo:** una componente cruciale nella gestione del tumore della mammella metastatico è il sup-

porto continuo. Quest'aiuto non termina con la fine del trattamento iniziale; piuttosto, è un processo costante che si adatta alle mutevoli esigenze della paziente. Le reti di supporto, che possono includere gruppi di sostegno, consulenza familiare e servizi comunitari, sono vitali per fornire questo tipo di assistenza a lungo termine.

**Conclusione:** è fondamentale che ogni donna con tumore del seno metastatico abbia accesso a cure mediche e supporto psicologico di alta qualità. Nonostante la diagnosi, è possibile trovare un equilibrio tra la lotta per la vita e la ricerca di un nuovo significato. L'impegno dei professionisti della salute, ma anche di una società attenta e consapevole, è di fornire gli strumenti necessari per superare le sfide fisiche, emotive e sociali legate a questa malattia. La paziente e i suoi familiari devono sapere che non sono soli in questo viaggio e che possono avere il supporto di cui hanno bisogno per vivere una vita piena e significativa.

## I controlli dopo le terapie

Concluse le terapie, la paziente deve sottoporsi a controlli periodici che comprendono visite mediche, alcuni esami strumentali (mammografia bilaterale con/senza ecografia mammaria) e analisi del sangue. È questo ciò che i medici definiscono convenzionalmente *follow-up*. La frequenza dei controlli è inizialmente ravvicinata (sei mesi) fino al quinto anno, poi annuale fino al decimo anno). Inoltre, se la paziente è in trattamento con la terapia ormonale oppure accusa effetti collaterali dopo la chirurgia, la radioterapia o la chemioterapia, i controlli con l'oncologo possono essere più frequenti.

Se nei periodi di intervallo tra un controllo e l'altro la paziente ha dei problemi o avverte nuovi sintomi, la paziente deve contattare il medico di famiglia o l'oncologo. Non vi è alcuna indicazione a eseguire periodicamente esami radiologici (radiografia del torace, ecografia dell'addome, TC e RMN o PET) in quanto non è dimostrato che ciò consenta di aumentare la sopravvivenza dopo un'eventuale recidiva. Pertanto, tali esami potranno essere richiesti, a giudizio del medico, sulla base dei sintomi riferiti o di alterazioni agli esami del sangue meritevoli di un approfondimento.

### *Terapia ormonale sostitutiva*

Dopo un trattamento per carcinoma mammario è di solito sconsigliata la terapia ormonale sostitutiva per ritardare la menopausa o alleviarne i sintomi, giacché gli estrogeni contenuti nel farmaco potrebbero favorire la **recidiva**. Tuttavia, se i sintomi della menopausa sono molto fastidiosi, il ginecologo può prescrivere dei farmaci per tenerli sotto controllo. Come regola generale, è importante che questi farmaci non contengano estrogeni o sostanze con struttura simil-estrogenica. Da qualche anno è disponibile l'ospemifene, un farmaco simile al tamoxifene, molto utile per contrastare gli effetti della menopausa e non dannoso per le pazienti che hanno completato la terapia adiuvante per tumore al seno.

### *La fertilità dopo il trattamento*

È ancora possibile avere figli dopo il trattamento di un carcinoma mammario in fase iniziale? La ricerca più recente è concorde nell'affermare che una gravidanza dopo una diagnosi di tumore della mammella non aumenta le probabilità di recidiva. Secon-

do uno studio, alcune pazienti possono sospendere per un certo periodo la terapia ormonale adiuvante per provare ad avere una gravidanza. In ogni caso, è importante discutere questi aspetti con l'oncologo ed esaminare insieme rischi e implicazioni. In ogni caso è bene aspettare un po' di tempo dopo la conclusione del trattamento prima di programmare la gravidanza. È inoltre importante che, le donne ancora fertili utilizzino un metodo contraccettivo durante la terapia ormonale con antiestrogeni come il tamoxifene. Questo perché, anche in caso di scomparsa del ciclo mestruale, non necessariamente l'ovulazione è assente.

### *Infertilità*

L'**infertilità** è l'incapacità di avere una gravidanza spontanea dopo almeno 12 mesi di rapporti sessuali non protetti; nelle donne con diagnosi di tumore della mammella la causa più frequente di infertilità è rappresentata dalla chemioterapia.

Nel caso in cui le terapie antitumorali comportino il rischio di non poter avere più figli, per preservare la funzione riproduttiva è possibile ricorrere alle tecniche di crioconservazione di tessuto ovarico (prelevato mediante biopsia per via **laparoscopica**) o di **ovociti** prima dell'inizio delle terapie. In ambedue i casi, il materiale prelevato viene congelato e successivamente scongelato, fecondato e reimpiantato in utero per iniziare la gravidanza. Tali tecniche possono soddisfare il desiderio di avere dei figli dopo un trattamento oncologico. Inoltre, è possibile associare in corso di chemioterapia un analogo dell'LH-RH allo scopo di "mettere a riposo" le ovaie e preservarle dall'azione della chemioterapia. È molto importante che la paziente ne parli con l'oncologo prima dell'inizio del trattamento, che potrà anche inviarla da uno specialista per conoscere le opzioni più indicate.

### *Contraccezione*

La scelta del metodo contraccettivo è molto personale e deve essere discussa anche con il proprio partner, oltre che con lo specialista.

### *Il linfedema*

Con questo termine si definisce il lieve gonfiore del braccio o della mano **omolaterali** che può svilupparsi – di solito gradualmente nel giro di pochi mesi o di diversi anni – dopo la dissezione ascellare (v. pag. 18) o la radioterapia. Il braccio e la mano interessati dal linfedema sono più sensibili alle infezioni.

È importante sapere che, dal punto di vista clinico, il gonfiore che in alcuni casi compare subito dopo l'intervento, ma che di norma regredisce entro poche settimane non si definisce 'linfedema'.

*Alcuni consigli per rispettare l'igiene e ridurre il rischio di infezioni:*

- disinfettare sempre anche piccoli tagli ed escoriazioni e mantenerli puliti fino alla completa guarigione; se la ferita è infiammata o calda e dolente, consultare immediatamente il medico di base o l'oncologo;
- mantenere la cute pulita e asciutta e usare quotidianamente una crema idratante per preservarne l'elasticità;
- se ci si espone al sole, proteggere adeguatamente la pelle;
- fare uso di guanti per lavare i piatti, sbrigare le faccende domestiche, eseguire attività di bricolage e anche per accudire animali domestici o praticare il giardinaggio;
- cucire facendo uso del ditale;
- depilarsi le ascelle con il rasoio elettrico per evitare di tagliarsi;
- per le manicure tagliare le unghie con le tronchesi anzi-

ché con le forbici e ammorbidire le pellicine con l'apposita crema senza mai spingerle indietro né tagliarle; idratare la cute con una crema specifica;

- non farsi mai prelevare il sangue, misurare la pressione o praticare l'agopuntura sull'arto interessato.

## Attenzione al peso

Cercare di mantenere il peso entro i limiti della norma per la propria altezza (il medico curante calcolerà l'indice di massa corporea). Chi ha avuto un tumore del seno può tendere a un aumento del peso corporeo anche a poca distanza dall'inizio della terapia adiuvante o negli anni successivi. Ciò si accompagna spesso ad aumento dei livelli di colesterolo e trigliceridi nel sangue, facendo aumentare il rischio di malattie cardiovascolari (angina pectoris, infarto cardiaco, ictus cerebrale), di nuovi tumori e anche di recidiva dopo la terapia.

Se si è in sovrappeso, è opportuno ridurre l'apporto calorico (ad esempio riducendo il consumo di grassi, dolci, bevande zuccherate e alcoliche) e aumentare l'attività fisica, costringendo così l'organismo a bruciare l'energia eccedente accumulata sotto forma di grasso. È bene rivolgersi sempre a personale sanitario qualificato con specifiche competenze, evitando il "fai-da-te" o le raccomandazioni diffuse attraverso internet, libri, programmi televisivi e radiofonici circa l'efficacia di ipotetiche diete anticancro ipocaloriche e ipoproteiche, senza latte e derivati o senza zuccheri semplici, non supportate da alcuna evidenza scientifica e potenzialmente dannose per la paziente in quanto in grado di causare o aggravare lo stato di malnutrizione.

Revisione critica del testo: **M. De Laurentiis** (Oncologia Clinica Sperimentale di Senologia, IRCCS Istituto Nazionale Tumori “Fondazione Pascale” – Napoli); **L. Del Mastro** (Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università di Genova), **D. Soldato** (Unità Operativa Clinica di Oncologia Medica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Università di Genova); **M. Perrone** (IRCCS Istituto Nazionale Tumori Regina Elena - Roma); **P. Pugliese** (Comitato Scientifico F.A.V.O.) Progetto grafico: **Laura Vitriani**.

Questa pubblicazione rientra nell’Accordo di collaborazione tra **FAVO** e **l’Associazione italiana malati di cancro (Aimac)**, con riferimento all’utilizzo degli strumenti informativi prodotti da Aimac.

*© Favo 2024. Tutti i diritti sono riservati. La riproduzione e la trasmissione in qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico o meccanico, comprese fotocopie, registrazioni o altro tipo di sistema di memorizzazione o consultazione dei dati sono assolutamente vietate senza previo consenso scritto di FAVO.*

***Pur garantendo l'esattezza e il rigore scientifico delle informazioni, FAVO declina ogni responsabilità con riferimento alle indicazioni fornite sui trattamenti, per le quali si raccomanda di consultare il medico curante, l'unico che possa adottare decisioni in merito.***



F.A.V.O. è anche presente su:



<https://www.facebook.com/FAVOFederazione>



<https://x.com/favo>



[@favo\\_federazione](#)



<https://www.youtube.com/user/FAVOonlus>



Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia  
piazza Barberini 47 | 00187 Roma | tel +39 42989576 |  
[www.favo.it](http://www.favo.it) | [info@favo.it](mailto:info@favo.it)