

COS'È IL CANCRO DELLA MAMMELLA?

SIAMO QUI PER SPIEGARTELO

Ospedale Mater Salutis di Legnago

Unità di Senologia Clinica

con certificazione EUSOMA n. 1030/00



Legnago, 10/01/2019

Cancro della mammella: una guida per la paziente

La presente guida è stata preparata come servizio per i pazienti, per aiutare Loro e i familiari a comprendere meglio la natura del cancro della mammella e a riconoscere le scelte terapeutiche ottimali a disposizioni in base al sottotipo di tumore mammario. Si raccomanda ai pazienti di chiedere ai medici curanti quali sono gli esami e i trattamenti necessari per la patologia e lo stadio della malattia. Le informazioni mediche riportate in questo documento si basano sulle Linee Guida per la Pratica Clinica della European Society for Medical Oncology (ESMO) dedicate al trattamento del cancro primario della mammella e del cancro della mammella localmente recidivato o metastatico. *Il contenuto di questo materiale informativo non sostituisce il parere del medico ed è a esclusivo uso personale.*

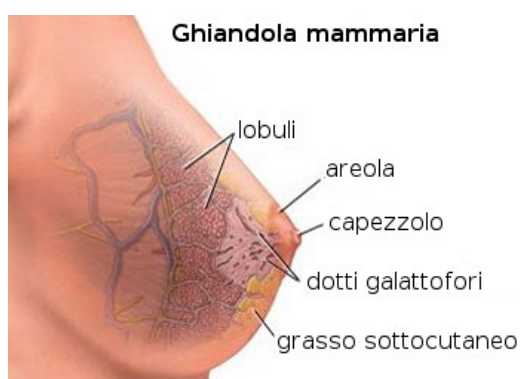
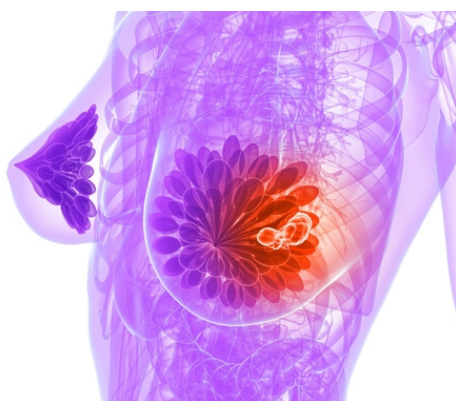
Ulteriori informazioni sulla European Society for Medical Oncology sono disponibili all'indirizzo internet www.esmo.org

Indice

1	Definizione di cancro della mammella	5
2	Il cancro della mammella è frequente?	6
3	Le cause del cancro della mammella	8
4	Come è diagnosticato il cancro della mammella	11
5	Pregiudizi sul trattamento del cancro della mammella	13
6	Cosa bisogna sapere per scegliere il trattamento ottimale	15
6.1	Informazioni rilevanti sulla paziente	15
6.2	Informazioni rilevanti sul tumore	15
6.2.1	Stadiazione	15
6.2.2	Risultati della biopsia	16
6.2.3	Risposta alla terapia ormonale	19
6.2.4	Sottotipi di cancro della mammella	19
7	Le opzioni di trattamento	21
7.1	Trattamento del cancro non invasivo (Stadio 0)	22
7.2	Trattamento del cancro invasivo (Stadio I-III)	23
7.2.1	Chirurgia	24
7.2.2	Terapia adiuvante	26
7.3	Trattamento del cancro metastatico (Stadio IV)	31
7.3.1	Chirurgia e radioterapia	32
7.3.2	Terapia sistemica	32

7.3.3	Altre terapie	34
7.3.4	Studi clinici	35
7.3.5	Valutazione della risposta	36
8	I possibili effetti indesiderati del trattamento	37
8.1	Rischi ed effetti indesiderati della chirurgia	37
8.2	Effetti indesiderati della radioterapia	37
8.3	Effetti indesiderati della chemioterapia	38
8.4	Effetti indesiderati della terapia ormonale	41
8.5	Effetti indesiderati delle terapie biologiche	42
8.5.1	Trastuzumab e pertuzumab	42
8.5.2	Lapatinib	42
8.5.3	Everolimus	43
9	Al termine del trattamento adiuvante	44
9.1	Follow-up con i medici	45
9.2	Ritorno alla vita normale	46
9.3	E se il cancro dovesse ricomparire?	47
A	L'Unità di Senologia Clinica	49

Definizione di cancro della mammella



Cancro che si forma nei tessuti della mammella, solitamente nei dotti (piccoli condotti tubulari che trasportano il latte al capezzolo) o nei lobuli (le ghiandole che producono il latte).¹

Si sviluppa sia nell'uomo sia nella donna, anche se il cancro della mammella maschile è raro.

Figura 1.1: Anatomia della mammella.

¹La definizione fornita è quella del National Cancer Institute (NCI) degli Stati Uniti d'America

Il cancro della mammella è frequente?

IL CANCRO DELLA MAMMELLA è la neoplasia femminile più comune e rappresenta la prima causa di morte per cancro nelle donne europee. Si calcola che in Europa una donna su nove svilupperà un cancro della mammella nell'arco della vita, anche se questa stima varia nei diversi Paesi. Nell'Unione Europea, nel 2008 il cancro della mammella è stato diagnosticato a circa 332 000 donne.



Il cancro della mammella si sviluppa con maggiore frequenza nelle donne in età più avanzata, anche se un tumore mammario su quattro è diagnosticato in donne di età inferiore a 50 anni. Meno del 5% di tutti i casi di cancro della mammella è diagnosticato in donne di età inferiore a 35 anni.

Negli ultimi anni, nella maggior parte dei Paesi occidentali, il numero di decessi per cancro della mammella nella popolazione femminile si è progressivamente ridotto (soprattutto nelle fasce d'età più giovane) grazie ai miglioramenti compiuti nel trattamento e nella diagnosi precoce.

Il cancro della mammella può svilupparsi anche nell'uomo; tuttavia, i tumori mammari maschili sono rari e rappresentano meno dell'1% di tutti i casi. Ogni anno, a 1 uomo su 100 000 è diagnosticato il cancro della mammella.¹



Esistono diversi tipi di cancro della mammella, una descrizione dei quali sarà fornita nella presente guida.

¹Anche se il trattamento del cancro della mammella maschile ha alcuni elementi in comune con quello del cancro della mammella femminile, le informazioni fornite nella presente guida non sono interamente applicabili all'uomo. Nella popolazione maschile, la frequenza del cancro della mammella e i fattori di rischio per lo sviluppo della malattia, come pure alcuni trattamenti, differiscono da quelli femminili.

Le cause del cancro della mammella

A TUTT'OGGI, non è ancora chiaro quali siano le cause del cancro della mammella. Sono stati identificati alcuni fattori di rischio. I fattori di rischio aumentano la probabilità di sviluppare un cancro, ma non sono una condizione né necessaria né sufficiente a causarlo. I fattori di rischio non costituiscono di per sé una causa.

La maggior parte dei tumori della mammella ha bisogno di estrogeni per poter crescere. In assenza di estrogeni, questi tumori smettono di aumentare di dimensioni o crescono più lentamente. Per questo motivo, salvo alcune eccezioni, i fattori di rischio per lo sviluppo del cancro della mammella sono legati agli estrogeni.

Di seguito, i principali fattori di rischio per insorgenza del cancro della mammella nelle donne.

Invecchiamento. Il rischio di sviluppare il cancro della mammella aumenta con l'avanzare dell'età della donna.

Geni. Le mutazioni di certi geni ereditati dalla madre o dal padre aumentano il rischio che si formi un cancro della mammella. Le conoscenze attualmente disponibili suggeriscono che questi geni alterati siano responsabili di meno del 10% di tutti i tumori mammari.

Storia familiare di cancro della mammella. Avere un parente di primo grado (madre, sorella, figlia, fratello e padre) che ha avuto un cancro della mammella aumenta il rischio di sviluppare la malattia, soprattutto se al momento della diagnosi questo parente aveva un'età inferiore a 45 anni. Se più componenti della famiglia sono stati colpiti da un cancro della mammella e/o dell'ovaio in giovane età, deve essere sospettata una predisposizione genetica. *BRCA1* e *BRCA2* sono i

due principali geni responsabili delle forme familiari di cancro della mammella. In un soggetto portatore della mutazione BRCA1, il rischio di sviluppare il cancro della mammella nell'arco della vita è dell'80-85%, con una probabilità del 60% che il tumore sia bilaterale, ossia si formi in entrambe le ghiandole mammarie. Il rischio di insorgenza di un successivo tumore mammario sia di mortalità si riduce con la chirurgia profilattica. Prima di effettuare questo intervento chirurgico, la paziente deve essere sottoposta a un'accurata valutazione genetica e a una consulenza psicologica.

Storia personale di cancro della mammella. Aver avuto il cancro della mammella aumenta il rischio di sviluppare un altro tumore in una parte diversa della stessa mammella o nella mammella non ancora colpita.

Esposizione a estrogeni e progesterone:

- Le donne che hanno avuto il primo ciclo mestruale a un'età inferiore a 12 anni e che sono entrate in menopausa dopo i 55 anni sono maggiormente esposte al rischio di sviluppare un cancro della mammella.
- Le donne che non hanno figli o che hanno avuto il primo figlio dopo i 30 anni sono maggiormente esposte al rischio di sviluppare un cancro della mammella.

Storia personale di alcune patologie mammarie benigne. Il rischio di insorgenza di un cancro della mammella è particolarmente elevato nelle donne che presentano due condizioni chiamate iperplasia lobulare atipica e iperplasia duttale atipica.

Fattori geografici e sociali. Le donne che vivono nei Paesi occidentali e che hanno un livello di istruzione più elevato sono maggiormente esposte al rischio di sviluppare un cancro della mammella.

Uso di farmaci contenente estrogeni e progesterone:

- L'uso della pillola anticoncezionale orale, soprattutto nel periodo della vita precedente la prima gravidanza, aumenta il rischio che si formi un cancro della mammella. L'aumento del rischio di formare un tumore mammario a causa dell'utilizzo di questo metodo contraccettivo scompare nelle donne che hanno interrotto l'assunzione della pillola anticoncezionale orale da 10 anni.

- L'uso della terapia ormonale sostitutiva dopo la menopausa aumenta il rischio d'insorgenza di un cancro della mammella. Un aumento del rischio di malattia è stato confermato per la terapia ormonale sostitutiva che combina estrogeni e progesterone e, in misura minore, per la terapia ormonale sostitutiva a base di soli estrogeni. Il rischio di cancro della mammella è maggiore nelle utilizzatrici attuali o recenti, mentre nelle donne che hanno interrotto la terapia ormonale sostitutiva da almeno 5 anni il rischio è pressoché equivalente a quello delle donne che non ne hanno mai fatto uso.

Radioterapia della mammella durante l'infanzia o l'adolescenza.

Essere state sottoposte a radioterapia durante l'infanzia o l'adolescenza (solitamente per il trattamento di linfomi) aumenta il rischio di sviluppare un cancro della mammella in età adulta.

Sovrappeso e obesità. Essere sovrappeso od obeso aumenta il rischio di insorgenza di un cancro della mammella, soprattutto dopo la menopausa. Ciò è dovuto probabilmente alla produzione di estrogeni nel tessuto adiposo - la principale fonte di estrogeni dopo la menopausa.

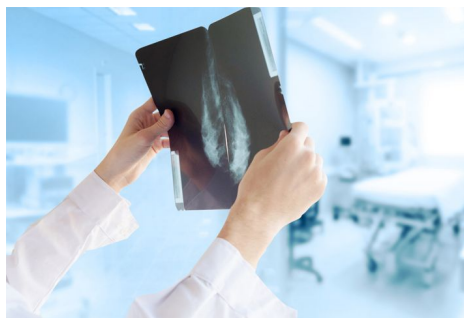
Consumo di alcool e fumo. Il rischio di sviluppare un tumore mammario aumenta con il consumo di bevande alcoliche e con il fumo, ma i meccanismi sottesi a tale associazione rimangono a tutt'oggi ignoti.

Si sospetta che altri fattori siano associati a un aumento del rischio di cancro mammario, ma le evidenze sono incoerenti. Sfortunatamente, i fattori che hanno maggiore influenza sul rischio di sviluppare il cancro della mammella come l'età, i geni, la storia personale e familiare di tumore mammario e la storia di iperplasia atipica non possono essere modificati.

Come è diagnosticato il cancro della mammella

IL SOSPETTO DI CANCRO DELLA MAMMELLA può insorgere in diverse circostanze. Le principali includono uno screening mammografico positivo, il riscontro di un nodulo mammario alla palpazione, qualsiasi alterazione della cute mammaria rilevata dalla paziente o dal suo medico oppure la fuoriuscita di liquido dal capezzolo di una mammella.

La diagnosi di cancro alla mammella si basa sui tre esami di seguito descritti.



Esame clinico. Consiste nell'esame obiettivo delle mammelle e dei linfonodi vicini, comprensivo di ispezione e palpazione.

Esame radiologico. Include una radiografia (raggi X - mammografia) e un'ecografia delle mammelle e dei linfonodi vicini. In alcune pazienti, soprattutto nelle donne giovani con tessuto mammario denso, nelle donne con mutazioni del gene BRCA e in quelle con impianti in gel di silicone, potrebbe essere necessario eseguire una risonanza magnetica (RM) della mammella. L'esecuzione di una RM può essere presa in considerazione anche quando sono rilevate cellule tumorali in un linfonodo ascellare sospetto, ma non è visibile alcun tumore alla mammografia, o quando si sospetta la presenza di più tumori. Al fine di escludere la presenza di metastasi, ossia la diffusione della malattia a organi distanti, potrebbero essere effettuate altre indagini come la radiografia del torace, l'ecografia addominale e la scintigrafia ossea.

Esame istologico. Consiste nell'analisi di laboratorio del tessuto mammario e tumorale ottenuto prelevando un campione di tumore, una procedura che prende il nome di biopsia. I risultati dell'esame istologico confermeranno la diagnosi di cancro della mammella e forniranno maggiori informazioni sulle caratteristiche del tumore. La biopsia è effettuata manualmente dal medico con un ago, spesso con l'ausilio di un'ecografia per guidare il posizionamento dell'ago all'interno del tumore. Una volta che l'ago è stato introdotto nel tumore si procede al prelievo di un campione di tessuto. A seconda del tipo di ago utilizzato, questa procedura è chiamata biopsia per aspirazione con ago sottile o biopsia con ago a scatto. Un secondo esame istologico sarà effettuato in un momento successivo sul tumore e sui linfonodi asportati mediante chirurgia.

Pregiudizi sul trattamento del cancro della mammella

SECONDO LA PROF.SSA MARTINE PICCART¹, esperta nel trattamento del cancro della mammella:

- il cancro della mammella non si sviluppa nell'arco di giorni o settimane! Vi è sempre tempo per chiedere un secondo parere sulle opzioni terapeutiche.
- Prima di iniziare il trattamento, la discussione di ogni singolo caso da parte di un'équipe multidisciplinare (consulto multidisciplinare) è molto importante e non deve essere sottovalutata. Il referto scritto di tale discussione deve essere consegnato al medico oncologo curante e al medico di base.
- L'importanza dell'esame istologico del tumore è spesso sottostimata. L'intera strategia di trattamento dipende dall'esecuzione di un esame istologico accurato, con tecniche altamente standardizzate, in un laboratorio con volume elevato di esperienza. Se il primo esame istologico è stato eseguito in un laboratorio con esperienza limitata nella diagnosi del tumore della mammella, richiedere un secondo esame istologico presso una struttura indipendente da quella proposta è una buona idea.

¹Martine J. Piccart, MD, PhD, è professoressa di Oncologia presso l'Université Libre de Bruxelles (ULB) e Direttrice di Medicina presso il Jules Bordet Institute, a Bruxelles, in Belgio. È anche membro della Belgian Royal Academy of Medicine. Con un interesse primario per il cancro al seno e lo sviluppo di farmaci, la Prof.ssa Piccart è leader nella collaborazione in ricerche internazionali, ed è la principale co-investigatrice in molti studi clinici. È anche co-fondatrice e Presidente del Breast International Group (BIG). È stata Presidente dell'ESMO negli anni 2012-2013, e membro dell'ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale Working Group.

- In tutti gli stadi della malattia, l'accesso a nuovi agenti o strategie terapeutiche nell'ambito di studi clinici ben disegnati e accuratamente condotti comporta più benefici che rischi. Le pazienti devono chiedere ai rispettivi medici quali studi clinici possono essere adeguati per il loro caso.
- Dopo una diagnosi di cancro della mammella, al completamento delle terapie, iniziare una gravidanza è possibile se le ovaie non sono state danneggiate dall'uso di certi farmaci chemioterapici che hanno effetti tossici sulla funzione riproduttiva. Questo aspetto deve essere discusso anticipatamente con le donne giovani che vogliono preservare la loro fertilità. Per le donne che iniziano una gravidanza dopo il completamento della terapia per il cancro della mammella, né la gravidanza né un eventuale allattamento aumentano il rischio di sviluppare una recidiva.

Cosa bisogna sapere per scegliere il trattamento ottimale

A I FINI DELLA SCELTA del trattamento migliore, i medici devono considerare molti aspetti riguardanti sia la paziente sia il tumore.

6.1 Informazioni rilevanti sulla paziente

- Storia medica personale.
- Storia familiare di cancro, soprattutto di cancro della mammella e dell'ovaio.
- Stato menopausale, che in alcuni casi deve essere confermato dalla misurazione dei livelli di alcuni ormoni (estradiolo e FSH) nel sangue.
- Risultati dell'esame clinico effettuato dal medico.
- Benessere generale.
- Risultati degli esami del sangue eseguiti per determinare la conta di globuli bianchi, di globuli rossi e di piastrine, e degli esami effettuati per escludere eventuali problemi al fegato, ai reni e alle ossa.

6.2 Informazioni rilevanti sul tumore

6.2.1 Stadiazione

I medici utilizzano la stadiazione allo scopo di valutare i rischi e la prognosi associati a caratteristiche specifiche della paziente e del tipo di cancro da

cui è affetta. Il metodo di stadiazione maggiormente utilizzato è il sistema TNM. A seconda delle dimensioni del tumore (T) e del grado di invasione dei tessuti circostanti, dell'interessamento dei linfonodi (N) e della presenza di metastasi o diffusione del tumore (M) ad altri organi del corpo, il cancro sarà classificato in uno degli stadi descritti in Tabella 6.1 a fronte.

Stabilire lo stadio della malattia è fondamentale ai fini delle decisioni terapeutiche. Meno avanzato è lo stadio, migliore sarà la prognosi. Se la paziente è sottoposta a chirurgia, la stadiazione può essere influenzata anche dall'esame di laboratorio del tumore e dei linfonodi rimossi durante l'intervento.

Al fine di escludere la presenza di metastasi ai polmoni, al fegato e alle ossa, possono essere eseguite anche altre indagini radiologiche come la radiografia del torace, l'ecografia addominale o la TAC e la scintigrafia ossa. La TAC e/o la risonanza magnetica dell'encefalo dovrebbero essere eseguite solo in presenza di sintomi sospetti per una diffusione della malattia a livello cerebrale. In genere, tutti questi esami sono raccomandati solo per le pazienti con malattia in stadio II o superiore, e sono presi in considerazione per le pazienti che necessitano di una terapia pre-operatoria. Al contrario, nelle pazienti con tumore di piccole dimensioni e che non presentano linfonodi sospetti (stadio I) non vi è ragione di eseguire tutti questi esami.

In Tabella 6.1 sono descritti i vari stadi del cancro della mammella. Le definizioni sono abbastanza tecniche. Per spiegazioni più dettagliate, si raccomanda di rivolgersi a un medico.

6.2.2 Risultati della biopsia

Il campione di tumore ottenuto dalla biopsia sarà analizzato in laboratorio. Le tecniche utilizzate per studiare il tessuto tumorale e i risultati di queste analisi sono detti esame istologico. Un secondo esame istologico è eseguito sui tessuti tumorali e sui linfonodi asportati chirurgicamente. Questo secondo esame istologico è molto importante al fine di confermare i risultati della biopsia e di ottenere ulteriori informazioni sulla malattia. I risultati dell'esame della biopsia devono includere:

il tipo istologico. L'assegnazione del tipo istologico si basa sul tipo di cellule da cui è costituito il tumore. I tumori della mammella si formano nei tessuti mammari, solitamente nei dotti o nei lobuli. I principali tipi istologici di cancro della mammella sono il carcinoma duttale e il carcinoma lobulare. In base ai risultati dell'esame istologico, il cancro sarà inoltre classificato come invasivo o non invasivo. I tumori non invasivi sono detti anche carcinomi *in situ*;

Tabella 6.1

Stadio	Definizione
0	Le cellule alterate sono ancora circoscritte al dotto da cui hanno avuto origine.
I	Il tumore ha un diametro di < 2 cm, e possono essere presenti piccoli gruppi di cellule tumorali nei linfonodi. Lo stadio I del cancro mammario è suddiviso negli stadi IA e IB.
II	Il tumore ha un diametro < 2 cm e ha invaso i linfonodi ascellari, oppure ha un diametro compreso tra 2 e 5 cm, ma non ha invaso i linfonodi ascellari. Lo stadio II del cancro mammario è suddiviso negli stadi IIA e IIB.
III	Il tumore può essere di qualsiasi dimensione, ma: • ha invaso la parete toracica e/o la cute della mammella; • ha invaso almeno 10 linfonodi ascellari o i linfonodi ascellari sono fissi l'uno all'altro o ad altre strutture; • ha invaso i linfonodi vicini allo sterno; • ha invaso i linfonodi situati sopra o sotto la clavicola. Lo stadio III del cancro mammario è suddiviso negli stadi IIIA, IIIB e IIIC.
IV	Il cancro si è diffuso in organi distanti dalla sede di origine. Queste masse tumorali in sedi distanti dal tessuto di origine prendono il nome di metastasi. Le sedi più frequenti di metastasi da tumore della mammella sono le ossa, i polmoni, il fegato e l'encefalo.

il grado. L'assegnazione del grado si basa sul livello di eterogeneità delle cellule tumorali, sull'architettura del tessuto da esse formato e sulla frequenza di mitosi (il processo di divisione con cui una cellula si scinde in due cellule figlie). Un tumore ben differenziato (grado 1) è caratterizzato da scarsa eterogeneità cellulare, dal mantenimento dell'architettura del tessuto di origine e da un basso numero di mitosi. Un tumore scarsamente differenziato (grado 3) presenta un'elevata eterogeneità, la perdita della struttura del tessuto di origine e un elevato numero di mitosi. Un tumore moderatamente differenziato (grado 2) ha caratteristiche intermedie tra il grado 1 e il grado 3. Più basso è il grado, migliore sarà la prognosi.

Se prima della chirurgia è programmato un trattamento sistemico, i risultati della biopsia devono includere lo stato dei recettori ormonali e lo stato di HER2. Diversamente, se prima della chirurgia non è programmato alcun trattamento sistemico, lo stato di questi marcatori può essere determinato sul tessuto tumorale (e/o sui linfonodi) asportato durante l'intervento.

Stato dei recettori ormonali per gli estrogeni e per il progesterone.

Le cellule tumorali possono presentare recettori per gli estrogeni e recettori per il progesterone. Le cellule di alcuni tumori presentano

livelli elevati di questi recettori. Ciò significa che la loro crescita e la loro moltiplicazione sono stimulate da ormoni. I tumori con alti livelli di recettori per gli estrogeni (*estrogen receptors*, ER+) e/o di recettori per il progesterone (*progesterone receptors*, PR+) hanno una prognosi migliore rispetto ai tumori che non presentano recettori per gli estrogeni (ER-) e/o recettori per il progesterone (PR-).

Stato di HER2. HER2 è una proteina presente sulla superficie delle cellule del 20% circa dei tumori mammari. HER2 è implicata nella crescita e nella migrazione cellulare. Lo stato di HER2 del tessuto tumorale può essere analizzato in laboratorio utilizzando diverse metodiche: immunoistochimica (*immunohistochemistry*, ICH), ibridazione in situ fluorescente (*fluorescence in situ hybridization*, FISH) o ibridazione in situ cromogenica (*chromogenic in situ hybridization*, CISH). Un cancro è definito HER2-positivo quando il risultato dell'analisi ICH è 3+ o il risultato dell'analisi FISH o CISH è positivo, come specificato nel referto istopatologico. In caso contrario, lo stato di HER2 è negativo. Prima che si rendesse disponibile la terapia a bersaglio molecolare diretta contro HER2, i tumori HER2-positivi presentavano una prognosi peggiore rispetto agli altri tumori.

Profili di espressione multigenica. La quantificazione dei livelli di insieme distinti di geni espressi dal tumore può essere eseguita anche sulla biopsia. Queste analisi della firma multigenica non sono svolte di consuetudine, ma possono aiutare a predire il rischio di recidiva e la probabilità di trarre beneficio dalla chemioterapia.

Indice di proliferazione cellulare Ki-67. Ki-67 è una proteina presente nel nucleo delle cellule che sono entrate nel ciclo replicativo, ma non in quello delle cellule a riposo. L'indice esprime la percentuale di cellule positive per la proteina Ki-67. L'analisi della percentuale di cellule entrate nel ciclo replicativo permette di determinare il grado di proliferazione del tumore. I tumori altamente proliferanti crescono più rapidamente e hanno una prognosi peggiore rispetto ai tumori che proliferano lentamente, ma allo stesso tempo sono più sensibili alla chemioterapia.

È importante sapere che i test utilizzati per determinare lo stato dei recettori ormonali e lo stato di HER2 potrebbero dare un risultato errato. Attualmente, nessuno dei test disponibili per valutare lo stato di HER2 è affidabile al 100%; inoltre, è possibile che il tumore sia classificato come HER2-negativo in base all'esame di un campione di tessuto, ma che l'analisi

di un'altra sezione tissutale avrebbe dato un risultato HER2-positivo. Per questo motivo, quando è possibile, queste analisi devono essere effettuate sia sul materiale ottenuto dalla biopsia sia sul tessuto tumorale asportato chirurgicamente.

Un'altra componente molto importante dell'esame istologico eseguito sul pezzo operatorio è l'analisi microscopica dei margini di resezione chirurgica del tumore, che serve a stabilire se il tessuto canceroso sia stato interamente asportato. I margini di resezione circondati completamente da tessuto sano saranno classificati come negativi (che significa che è molto probabile che il tumore sia stato asportato *in toto*), mentre i margini di resezione interessati dal tumore saranno classificati come positivi (che significa che è molto probabile che il tumore non sia stato interamente asportato).

6.2.3 Risposta alla terapia ormonale

In base all'analisi della biopsia e/o del tessuto canceroso asportato chirurgicamente, i tumori sono classificati in tre gruppi a seconda dello stato dei recettori ormonali:

1. tumori ormonoresponsivi (ER+ e/o PR+), quando sono presenti recettori per gli estrogeni o per il progesterone sulle cellule tumorali;
2. tumori non ormonoresponsivi (ER– e PR–), quando non sono presenti recettori per gli estrogeni e per il progesterone sulle cellule tumorali;
3. tumori a ormonoresponsività incerta, un gruppo intermedio tra i due sopra citati.

In base ai risultati di questa analisi, si deciderà se somministrare o non somministrare la terapia ormonale. Normalmente, la terapia ormonale arresta o rallenta la crescita dei tumori ormonoresponsivi, che hanno bisogno di ormoni per poter aumentare di dimensioni, ma non ha alcun effetto sulla crescita dei tumori non ormonoresponsivi.

6.2.4 Sottotipi di cancro della mammella

I risultati della analisi dello stato dei recettori ormonali, dello stato di HER2 e dell'indice di proliferazione Ki-67 sono utilizzati congiuntamente allo scopo di classificare il cancro della mammella in 5 sottotipi. Definire il sottotipo è importante anche per capire quali terapie hanno maggiori probabilità di essere efficaci. I cinque sottotipi di cancro della mammella identificati a tutt'oggi sono elencati in Tabella 6.2 nella pagina successiva. Poiché questa

classificazione è piuttosto tecnica, si raccomanda di rivolgersi a un medico per avere spiegazioni più dettagliate.

Tabella 6.2

Sottotipo	Stato dei recettori ormonali	Stato di HER2	Livello di Ki-67
Luminale A	ER+ e/o PR+	HER2-negativo	Basso (< 14%)
Luminale B HER2−	ER+ e/o PR+	HER2-negativo	Alto
Luminale B HER2+	ER+ e/o PR+	HER2-positivo	Qualsiasi
Non luminale HER2+	ER− e PR−	HER2-positivo	Qualsiasi
Triplo-negativo	ER− e PR−	HER2-negativo	Qualsiasi

Le opzioni di trattamento

LA PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO richiede il coinvolgimento di un'équipe multidisciplinare di professionisti medici.



Normalmente, specialisti di branche diverse si riuniscono allo scopo di analizzare e discutere ogni singolo caso in quella che è chiamata opinione multidisciplinare o *tumour board*. Nel corso di questa riunione è discussa la pianificazione del trattamento utilizzando le informazioni rilevanti descritte poc'anzi.

Solitamente, il trattamento combina strategie di intervento che:

- agiscono sul cancro a livello locale, come la chirurgia o la radioterapia,
- agiscono sulle cellule cancerose potenzialmente presenti in tutto il corpo mediante terapie sistemiche come la chemioterapia, la terapia ormonale e/o la terapia a bersaglio molecolare anti-HER2.

L'entità del trattamento dipenderà dalle caratteristiche delle cellule tumorali e dallo stadio della malattia, come pure dall'età, dallo stato menopausale e dalle comorbidità della paziente.

Tutti i trattamenti descritti di seguito presentano benefici, rischi e controindicazioni. Affinché le pazienti siano consapevoli delle conseguenze del trattamento, si raccomanda di chiedere al medico oncologo quali sono i rischi e i benefici attesi di ogni strategia terapeutica. Per alcune pazienti sono disponibili diverse alternative di trattamento. Le decisioni terapeutiche devono essere prese dopo un'attenta valutazione del rapporto tra rischi e benefici.



7.1 Trattamento del cancro non invasivo (Stadio 0)

Il cancro non invasivo è un tumore che non si è diffuso oltre il dotto (carcinoma duttale in situ). Le opzioni di trattamento includono le due seguenti alternative di terapia locale.

- È rimosso il tumore o una parte della mammella, ma non l'intera mammella. Questo tipo di intervento è chiamato chirurgia conservativa della mammella e, solitamente, è seguito dall'irradiazione di tutta la mammella, salvo nelle pazienti con rischio molto basso di recidiva in cui la radioterapia può essere evitata. Per le pazienti che presentano un rischio elevato di recidiva locale, per esempio le pazienti molto giovani,

può essere presa in considerazione una dose aggiuntiva di radiazioni (chiamata *boost*) diretta sull'area da cui il tumore è stato rimosso.

- In alternativa, è rimossa l'intera mammella mediante un intervento di mastectomia, lasciando in sede i muscoli e la cute che riveste la mammella. Quando è eseguita la mastectomia per un cancro non invasivo non è necessaria alcuna dose aggiuntiva di radiazioni.

Inoltre, se il tumore è positivo per i recettori degli estrogeni, può essere preso in considerazione il trattamento con tamoxifene, un farmaco che neutralizza gli effetti degli estrogeni sulla mammella riducendo il rischio di recidiva, ossia di ricomparsa del tumore mammario. Tamoxifene riduce anche il rischio di sviluppare un cancro mammario controlaterale, ossia nell'altra mammella.

La neoplasia lobulare, precedentemente definita carcinoma lobulare in situ, è oggi considerata un fattore di rischio per lo sviluppo futuro di cancro in entrambe le mammelle. In presenza di una neoplasia lobulare, è pertanto necessario discutere con il medico oncologo se sia necessario implementare una strategia di sorveglianza mediante un attento follow-up e/o un piano di trattamento.

7.2 Trattamento del cancro invasivo (Stadio I-III)

Il cancro invasivo è un tumore che si è diffuso oltre il dotto (carcinoma duttale invasivo) o il lobulo (carcinoma lobulare invasivo). Il trattamento agirà sul tumore a livello locale come pure sulle cellule cancerose potenzialmente disseminate nel corpo.

Nella maggior parte dei casi, il trattamento consisterà nella chirurgia, nella radioterapia e nella terapia sistemica. Al fine di distruggere le cellule tumorali che potrebbero essersi diffuse ad altre parti del corpo possono essere somministrate la terapia ormonale, la chemioterapia, la terapia anti-HER2.

In alcuni casi, per i tumori di diametro superiore a 2 cm, la terapia sistemica rappresenta l'opzione da preferire come trattamento iniziale. Ottenere una riduzione delle dimensioni del tumore mediante la somministrazione di farmaci può, infatti, facilitare la terapia locale e potrebbe permettere la conservazione della mammella. Nella maggior parte dei tumori in stadio IIIA e IIIB, la chirurgia è preceduta dalla chemioterapia che, in questo contesto, prende il nome di chemioterapia neoadiuvante. Ridurre le dimensioni del tumore è auspicabile anche allo scopo di rendere fattibile la chirurgia conservativa della mammella. Nei tumori HER2-positivi, di solito, si utilizza la chemioterapia neoadiuvante in associazione a trastuzumab.



7.2.1 Chirurgia

La chirurgia è effettuata in condizioni di anestesia generale. Il chirurgo rimuoverà il tumore e alcuni linfonodi nel corso dello stesso intervento. Le procedure possibili sono due:

1. rimozione del tumore o della parte della mammella interessata dal tumore, ma non dell'intera mammella. Questo tipo di intervento è detto chirurgia conservativa della mammella;
2. rimozione dell'intera mammella, ma non dei muscoli e della cute che riveste la mammella. Questo tipo di intervento è detto mastectomia totale.

La scelta tra chirurgia conservativa della mammella e mastectomia totale dipende dalle caratteristiche del tumore, dalle dimensioni della mammella e dalla preferenza della paziente. Alcune pazienti richiedono una mastectomia a causa delle dimensioni del tumore, della presenza di lesioni tumorali multiple nella stessa mammella o per altre ragioni. La scelta del tipo di intervento deve essere discussa con i medici. Attualmente, in Europa occidentale la chirurgia conservativa della mammella è fattibile in 2 donne con cancro mammario su 3.

Ad alcune pazienti, prima dell'intervento chirurgico è somministrato un trattamento (neoadiuvante) con l'intento di ridurre le dimensioni del tumore e di rendere fattibile la chirurgia conservativa della mammella. Una volta che il trattamento neoadiuvante ha prodotto il suo effetto, il medico richiederà una rivalutazione strumentale al fine di stabilire se sia effettivamente possibile conservare la mammella senza ridurre le probabilità di cura. Tuttavia, in alcuni casi sarà comunque necessario rimuovere la mammella *in toto*.

Alle donne sottoposte a mastectomia può essere proposto un intervento di ricostruzione della mammella. La ricostruzione può essere immediata, effettuata cioè subito dopo la mastectomia, o differita, ossia eseguita a distanza variabile di tempo dalla demolizione (per ragioni di ordine medico o per preferenze personali). Non è necessario attendere 2 anni dopo l'intervento di mastectomia per offrire alle pazienti la ricostruzione. Inoltre, non è vero che la ricostruzione delle aree colpite renda più difficile l'identificazione di eventuali recidive tumorali.

Asportazione di uno o più linfonodi ascellari

Questa procedura è molto importante al fine di stabilire un'eventuale diffusione del tumore ai linfonodi, anche se il suo effetto nel trattamento del cancro è limitato. Gli interventi chirurgici che possono essere eseguiti sui linfonodi sono di due tipi:

1. il chirurgo esegue una biopsia del linfonodo sentinella. Un marcatore, iniettato in prossimità del tumore, è trasportato naturalmente ai vasi linfatici e, quindi, ai linfonodi. Con l'aiuto di una sonda, il chirurgo sarà in grado di identificare il/i linfonodo/i in cui si è concentrato il marcatore, e lo rimuoverà affinché possa essere analizzato per la presenza di cellule tumorali. Un rapido esame dei linfonodi è effettuato già durante l'intervento chirurgico. Se l'esame del/i linfonodo/i evidenzia la presenza di cellule tumorali, il chirurgo esegue solitamente una dissezione ascellare (vedi sotto). Nelle pazienti con tumori di diametro inferiore a 5 cm, se l'esame mostra la presenza di cellule cancerose solo in 1 o 2 linfonodi sentinella la dissezione ascellare potrebbe non essere necessaria;
2. il chirurgo esegue una dissezione ascellare praticando un'incisione sull'ascella e rimuovendo i tessuti molli del cavo ascellare in cui sono situati i linfonodi. Questi linfonodi saranno analizzati per rilevare la presenza di cellule tumorali.

Rispetto alla dissezione ascellare, la biopsia del/i linfonodo/i sentinella causa meno gonfiore (linfedema) al braccio e rigidità alla spalla. La biopsia del linfonodo sentinella è raccomandata per il cancro della mammella in stadio I e II, salvo nei casi in cui i linfonodi interessati possono essere identificati prima dell'intervento chirurgico mediante esame obiettivo o ecografia. Negli stadi più avanzati, sarà effettuata una dissezione ascellare.

Analisi di laboratorio del tumore e dei linfonodi rimossi chirurgicamente

Il tumore e i linfonodi asportati durante l'intervento chirurgico saranno analizzati in laboratorio allo scopo di:

- confermare i risultati della biopsia per quanto riguarda il tipo istologico, il grado, lo stato dei recettori ormonali, lo stato di HER2 e, possibilmente, il profilo di espressione multigenica;
- misurare le dimensioni del tumore e verificare se vi sia un'eventuale diffusione ai tessuti circostanti;
- verificare che le cellule tumorali non abbiano infiltrato i vasi linfatici o i vasi sanguigni, il che aumenterebbe le probabilità di diffusione del tumore al di fuori della mammella;
- verificare che il tumore sia stato asportato interamente e che i margini di resezione siano liberi da tessuto tumorale;
- verificare che le cellule tumorali non si siano diffuse ai linfonodi e, in caso affermativo, contare il numero di linfonodi colpiti.

Seconda chirurgia

Alcune pazienti potrebbero essere sottoposte a chirurgia una seconda volta. Ciò può accadere per due principali ragioni:

1. i margini di resezione sono risultati positivi; il tumore non è completamente circondato da tessuto sano. Il nuovo intervento è effettuato allo scopo di rimuovere la porzione residua di tumore.
2. Un esame più accurato dalla biopsia del/i linfonodo/i sentinella ha evidenziato la presenza di cellule tumorali. In questi casi, è generalmente eseguita una dissezione ascellare. Nelle pazienti con tumori di diametro inferiore a 5 cm, se l'esame evidenzia la presenza di cellule tumorali solo in 1 o 2 linfonodi sentinella, la dissezione ascellare potrebbe non essere necessaria.

7.2.2 Terapia adiuvante

La terapia adiuvante è un trattamento somministrato in aggiunta alla chirurgia. Per le pazienti con cancro della mammella in stadio da I a III, le possibili terapie adiuvanti sono rappresentate dalla radioterapia, dalla chemioterapia,

dalla terapia ormonale e dalla terapia a bersaglio molecolare. In questo contesto, la radioterapia è un trattamento che agisce a livello locale; mentre, la chemioterapia, la terapia ormonale e la terapia a bersaglio molecolare possono raggiungere eventuali cellule cancerose che si sono diffuse ad altre parti del corpo. Questi ultimi trattamenti sono detti terapie sistemiche.

Radioterapia

La radioterapia consiste nell'uso di radiazioni allo scopo di uccidere le cellule tumorali. In generale, le cellule tumorali hanno minori capacità di riparare il danno indotto dalle radiazioni rispetto alle cellule normali.

La radioterapia è raccomandata per quasi tutti i tumori invasivi della mammella. Un numero limitato di pazienti potrebbe non trarre beneficio dalla radioterapia, che in questi casi potrebbe quindi essere evitata. Queste pazienti sono le donne di età superiore a 70 anni con tumori ormonoresponsivi di diametro inferiore a 2 cm. Inoltre, ci si deve assicurare che il tumore sia stato interamente asportato mediante intervento chirurgico, verificando che i margini di resezione siano negativi.

La radioterapia del cancro della mammella ha l'obiettivo di distruggere le cellule tumorali a livello locale, mediante radiazioni ad alta energia erogate da una sorgente esterna (macchina per radioterapia).

Dopo la chirurgia conservativa della mammella, la radioterapia è fortemente raccomandata per tutte le pazienti: in questi casi è somministrata la radioterapia sull'intera mammella, seguita in alcuni casi da una dose aggiuntiva di radiazioni (chiamata *boost*) diretta sull'area da cui è stato rimosso il tumore.

Dopo la mastectomia, la radioterapia è raccomandata o deve essere presa in considerazione per le pazienti con tumori di grosse dimensioni e/o con presenza di cellule tumorali nei linfonodi ascellari. La radioterapia sarà diretta contro la parete toracica e, in alcuni casi, anche sulle aeree in cui si trovano i linfonodi regionali. In presenza di diffusione evidente ed estesa delle cellule tumorali ai linfonodi situati sopra la clavicola o dietro lo sterno, il campo di irradiazione può essere allargato in modo da includere queste aree.

La dose di radiazioni da somministrare è compresa tra 45 e 50 Gray (Gy). Il Gray è l'unità di misura della quantità di radiazioni erogata durante la radioterapia. Questa dose totale è suddivisa in frazioni. Ogni frazione è somministrata durante una sessione di radioterapia. Tipicamente, per il cancro della mammella sono programmate da 25 a 28 frazioni, ma un trattamento più breve a base di 16 frazioni ha dimostrato la stessa efficacia senza alcun aumento degli effetti indesiderati. Quando è programmato un *boost*, sono somministrati altri 10-16 Gy in frazioni di 2 Gy. Lo scopo della

somministrazione del trattamento in frazioni è quello di ridurre il rischio di danni significativi ai tessuti normali e di aumentare la probabilità di controllo a lungo termine del tumore. Al fine di ridurre la durata del trattamento e di evitare alla paziente di tornare all'unità di radioterapia 26-35 volte, si è tentato di somministrare la radioterapia durante la chirurgia. Questa modalità di somministrazione della radioterapia prende il nome di irradiazione parziale accelerata della mammella. La ricerca in questo campo è ancora in corso, ma risultati preliminari suggeriscono che tale strategia potrebbe essere presa in considerazione per le pazienti di età pari o superiore a 50 anni, con un singolo tumore di diametro inferiore a 3 cm, margini di resezione > 2 mm e assenza di diffusione ai linfonodi. Inoltre, il tumore dovrebbe avere caratteristiche istologiche specifiche (tipo istologico non lobulare, senza componente intraduttale e assenza di invasione linfo-vascolare). Questo tipo di radioterapia richiede apparecchiature dedicate, che attualmente sono disponibili in un numero limitato di centri, perché la ricerca è ancora in corso.

Terapia sistemica



L'obiettivo della terapia sistemica è quello di agire sulle cellule cancerose che potrebbero aver raggiunto altre sedi corporee. Le caratteristiche del tessuto tumorale identificate dall'esame di laboratorio della biopsia e del tumore rimosso chirurgicamente sono essenziali al fine di decidere quale terapia o combinazione di terapie sia più appropriata per ogni singola paziente. Queste caratteristiche includono le dimensioni del tumore, il tipo istologico, il grado, i margini di resezione, il numero di linfonodi colpiti, lo stato dei recettori ormonali, lo stato di HER2 e, se disponibile, il profilo di espressione

multigenica. L'età, lo stato menopausale e le condizioni mediche della paziente rappresentano i fattori soggettivi rilevanti per poter prendere una decisione informata in merito al trattamento sistemico adiuvante.

Per ogni singola paziente, la scelta della strategia terapeutica deve tener conto dei potenziali benefici, dei possibili effetti indesiderati e delle preferenze personali.

La terapia sistemica può consistere di tre tipi di trattamento: la terapia ormonale, la chemioterapia e la terapia anti-HER2.

A seconda dello stato dei recettori ormonali, i tumori vengono classificati in tre gruppi: ormonoresponsivi (ER+ e/o PR+), non ormonoresponsivi (ER- e PR-) e a ormonoresponsività incerta. La terapia ormonale, solitamente, arresta o rallenta la crescita dei tumori ormonoresponsivi che hanno bisogno di ormoni per poter aumentare di dimensioni, ma non ha alcun effetto sulla crescita dei tumori non ormonoresponsivi.

- Le pazienti con tumori ormonoresponsivi possono ricevere la terapia ormonale da sola o una combinazione di terapia ormonale e di chemioterapia.
- Le pazienti con tumori a ormonoresponsività incerta possono ricevere una combinazione di terapia ormonale e di chemioterapia.
- Le pazienti con tumori non ormonoresponsivi devono ricevere la chemioterapia, ma non la terapia ormonale.

Terapia ormonale. La terapia ormonale consiste di uno o, possibilmente, di una combinazione di due dei seguenti trattamenti:

- un farmaco chiamato tamoxifene, che neutralizza gli effetti degli estrogeni sulla mammella ed è attivo sia nelle donne in pre-menopausa sia nelle donne in post-menopausa;
- un farmaco della famiglia degli inibitori dell'aromatasi, come anastrozolo, exemestane o letrozolo, che inibiscono la produzione di estrogeni nelle donne in post-menopausa;
- un farmaco della famiglia degli analoghi dell'ormone rilasciante le gonadotropine, che abbassano il livello di estrogeni nelle donne in pre-menopausa;
- l'ovariectomia - la rimozione chirurgica delle ovaie nelle donne in pre-menopausa.

La scelta della terapia ormonale dipende dallo stato menopausale della paziente.

Per le pazienti che non sono ancora entrate in menopausa (pazienti in pre-menopausa), tamoxifene da solo per 5 anni o l'ovariectomia bilaterale o un analogo dell'ormone rilasciante le gonadotropine in combinazione con tamoxifene per 5 anni rappresentano i trattamenti abituali. Tamoxifene non deve essere utilizzato in concomitanza con la chemioterapia. Per le pazienti che sono entrate in menopausa (pazienti in post-menopausa), gli inibitori dell'aromatasi per 5 anni sono il trattamento da preferire nelle donne ad alto rischio ma, nelle pazienti trattate con tamoxifene, dopo 2-3 anni di trattamento può essere preso in considerazione il passaggio alla terapia con un inibitore dell'aromatasi per 2-3 anni. Le pazienti trattate con inibitori dell'aromatasi sono maggiormente esposte al rischio di sviluppare osteoporosi. Questo rischio deve essere controllato assicurando alla paziente un apporto sufficiente di calcio e di vitamina D. Per monitorare e trattare l'osteoporosi sono disponibili esami specifici, come la misurazione della densità minerale ossea, e trattamenti come i bifosfonati. Tamoxifene aumenta leggermente il rischio di formazione di coaguli di sangue, e occorre interromperne la somministrazione in caso di intervento chirurgico pianificato. Questo farmaco raddoppia, inoltre, il rischio di sviluppare il cancro dell'endometrio (un tumore dell'utero).

Chemioterapia. La chemioterapia per il cancro della mammella in stadio iniziale consiste nella combinazione di due o tre farmaci antitumorali che sono somministrati secondo un preciso protocollo. Per il cancro della mammella, il trattamento è generalmente somministrato per 4-8 cicli, con un ciclo che consiste in un periodo di tempo compreso tra 2 e 4 settimane, comprensivo di un intervallo prima dell'inizio del ciclo successivo, durante le quali è somministrata una precisa sequenza di farmaci a un dosaggio specifico e in momenti specifici.

A tutt'oggi non è chiaro quale combinazione di farmaci sia più efficace, ma è raccomandabile che la chemioterapia includa doxorubicina o epirubicina, farmaci antitumorali appartenenti alla famiglia delle antracicline. Prima di iniziare la terapia a base di antracicline è importante valutare la funzionalità cardiaca. Tuttavia, regimi non contenenti antracicline, come per esempio la combinazione di docetaxel e ciclofosfamide, si sono dimostrati ugualmente efficaci. I regimi di combinazione sono spesso indicati con acronimi formati dalla prima lettera del nome dei farmaci utilizzati (per esempio, FEC indica la combinazione di fluorouracile, epirubicina e ciclofosfamide). Per le pazienti fragili o anziane, il regime CMF (ciclofosfamide, metotrexato e fluorouracile) potrebbe essere ancora appropriato.

Un'altra opzione, soprattutto per le donne in cui le cellule tumorali si sono diffuse ai linfonodi, è rappresentata dalla combinazione di un'antraciclina (doxorubicina o epirubicina) con un taxano (paclitaxel), da somministrare preferibilmente in sequenza invece che in combinazione.

Terapia anti-HER2. I trattamenti sistemici aventi come bersaglio HER2 sono utilizzati per i tumori HER2-positivi, ossia quando il referto dell'analisi di laboratorio riporta un risultato 3+ del test IHC o un risultato positivo del test FISH o CISH. Trastuzumab è un farmaco efficace nelle pazienti con tumori HER2-positivi, indipendentemente dalle dimensioni del tumore e dallo stato dei recettori ormonali. Nell'ambito degli studi condotti per valutare la sua efficacia come terapia adiuvante, trastuzumab è stato somministrato sempre in combinazione con la chemioterapia. Tuttavia, non è chiaro se l'uso di trastuzumab come terapia adiuvante senza la chemioterapia abbia un effetto positivo.

La durata standard raccomandata del trattamento adiuvante con trastuzumab è di 1 anno.

Trastuzumab può essere somministrato insieme a paclitaxel o a carboplatino, ma non deve essere somministrato insieme a doxorubicina o a epirubicina. Questi ultimi due farmaci, come pure trastuzumab, sono tossici per il cuore. Trastuzumab non può essere somministrato alle pazienti con anomalie della funzionalità cardiaca. In caso di dubbi sulla funzionalità del cuore, prima di iniziare il trattamento con trastuzumab le pazienti devono essere sottoposte ad adeguate valutazioni cardiache.

7.3 Trattamento del cancro metastatico (Stadio IV)

Il cancro metastatico è un tumore che si è diffuso dalla sua sede di origine ad altre parti del corpo. Le sedi più frequenti di metastasi da carcinoma mammario sono le ossa, il fegato, i polmoni e l'encefalo. Dal momento che le cellule tumorali si sono diffuse ad altre sedi corporee, il pilastro del trattamento è rappresentato dalla terapia sistemica. Circa il 5% delle donne con cancro della mammella presenta metastasi al momento della diagnosi.

Trattamento delle pazienti con cancro della mammella metastatico:

- l'obiettivo principale del trattamento è quello di preservare o di migliorare la qualità di vita. Alle pazienti devono essere offerti un appropriato sostegno psicologico e sociale e cure di supporto adeguate;

- gli obiettivi realistici del trattamento devono essere discussi con la paziente e i suoi familiari, e la paziente deve essere incoraggiata a partecipare attivamente a tutte le decisioni terapeutiche. Le preferenze della paziente devono essere sempre tenute in considerazione, ivi comprese le preferenze relative agli aspetti pratici del trattamento (per esempio, somministrazione per via orale o endovenosa).

In molti ospedali, le pazienti possono ricevere un sostegno fondamentale dal personale infermieristico specializzato nell'assistenza delle donne con tumore della mammella, che deve essere a disposizione di tutte le assistite.

7.3.1 Chirurgia e radioterapia

Alcune pazienti che presentano metastasi potrebbero trarre beneficio dall'asportazione chirurgica del tumore mammario primario o dalla radioterapia. In casi rari, la chirurgia può essere utilizzata anche per trattare le pazienti con una singola metastasi o con un numero molto basso di metastasi, per esempio al fegato, al polmone o all'encefalo. La radioterapia è utilizzata anche per trattare le metastasi ossee e cerebrali.

7.3.2 Terapia sistemica

L'obiettivo della terapia sistemica è quello di agire contemporaneamente sulle cellule cancerose presenti nei vari organi che sono sede di metastasi. Le opzioni di terapia sistemica sono le stesse descritte per il cancro invasivo non metastatico (terapia ormonale, chemioterapia e terapia anti-HER2), con alcuni altri agenti biologici a bersaglio molecolare come bevacizumab o everolimus. Se è utilizzata la chemioterapia, le sue componenti e la sua durata devono essere stabilite su misura per ogni singola paziente.

La scelta della terapia sistemica dipende dallo stato dei recettori ormonali, dallo stato di HER2, dall'urgenza con cui deve essere ottenuta una risposta, nonché dalle terapie precedentemente ricevute e dalla loro efficacia. Si tratta di un campo in evoluzione, con possibile introduzione di nuovi farmaci.

Terapia ormonale. La terapia ormonale rappresenta il trattamento di scelta per le pazienti con cancro della mammella metastatico ormonoresponsivo (ER+ e/o PR+). La scelta della terapia ormonale dipende dallo stato menopausale e dalla precedente terapia ormonale utilizzata.

Per le pazienti in pre-menopausa:

- se non è stata somministrata alcuna precedente terapia con tamoxifene o se l'uso di tamoxifene è stato interrotto da un periodo > 12

mesi, l'opzione da preferire è rappresentata da tamoxifene in combinazione con un analogo dell'ormone rilasciante le gonadotropine o con l'ovariectomia.

- In caso contrario, la terapia deve comprendere inibitori dell'aromatasi come anastrozolo, exemestane o letrozolo in combinazione con gli analoghi dell'ormone rilasciante le gonadotropine o con l'ovariectomia. In aggiunta a questo trattamento si raccomandano supplementazioni di calcio e di vitamina D.

Per le pazienti in post-menopausa:

- se non è stata somministrata alcuna precedente terapia con inibitori dell'aromatasi come anastrozolo, exemestane o letrozolo o se il trattamento con questi agenti è stato interrotto da un periodo > 12 mesi, gli inibitori dell'aromatasi rappresentano l'opzione da preferire. In aggiunta a questo trattamento si raccomandano supplementazioni di calcio e di vitamina D.
- Altrimenti, possono essere utilizzati tamoxifene, fulvestrant, megestrol o androgeni.
- In presenza di segni di progressione o di recidiva del tumore nonostante il trattamento con anastrozolo o letrozolo, una possibile opzione è rappresentata da una combinazione di exemestane ed everolimus. Un'altra possibile alternativa potrebbe essere una combinazione di tamoxifene ed everolimus, ma in Europa questa opzione non è stata ancora approvata.

I tumori si modificano nel tempo ed è possibile che un cancro ER+ diventi ER- o che un cancro ER+ diventi resistente alla terapia ormonale. Alle pazienti con chiara evidenza di resistenza alla terapia ormonale deve essere offerta la chemioterapia o la partecipazione a studi clinici (recentemente è stato registrato il farmaco palbociclib).

Terapia anti-HER2. La terapia con agenti come bersaglio HER2, come trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine o lapatinib, deve essere offerta in una fase precoce del trattamento a tutte le pazienti con malattia metastatica HER2-positiva in aggiunta alla chemioterapia, alla terapia ormonale o da sola. La terapia anti-HER2 deve essere offerta alle pazienti che non l'hanno ricevuta nel contesto adiuvante o che non presentano controindicazioni al suo utilizzo (ad esempio, insufficienza cardiaca). Se durante il trattamento con trastuzumab il cancro continua a diffondersi e a progredire, la somministrazione di

trastuzumab può proseguire con una chemioterapia diversa. Lapatinib, un farmaco orale avente anch'esso come bersaglio il recettore HER2, può essere somministrato in combinazione con l'agente chemioterapico orale capecitabina. La scelta del trattamento deve essere discussa con un medico oncologo.

Chemioterapia. La chemioterapia deve essere offerta:

- alle pazienti con tumori a crescita rapida che hanno colpito organi vitali (ad esempio, interessamento epatico esteso) quando è necessaria una risposta immediata al trattamento sistemico;
- alle pazienti con tumori ormonoresponsivi e HER2-negativi. Questi tumori sono detti “triplo-negativi” (ER–, PR– e HER2–), e per essi la chemioterapia rappresenta la principale opzione terapeutica;
- alle pazienti con tumore ormonoresponsivi che non rispondono o hanno smesso di rispondere alla terapia ormonale.

Alle pazienti che hanno precedentemente ricevuto la chemioterapia con antracicline (epirubicina o doxorubicina) deve essere offerta la chemioterapia includendo un taxano (paclitaxel o docetaxel).

La chemioterapia con un singolo farmaco (monochemioterapia) è quasi sempre da preferire alla chemioterapia con più farmaci (poli-chemioterapia) poiché è associata a una migliore qualità di vita senza alcuna riduzione della sopravvivenza. La durata della chemioterapia deve essere personalizzata per ogni singola paziente. In generale, nelle pazienti con tumori triplo-negativi le metastasi possono essere più frequenti e la progressione della malattia più rapida. Pertanto, a queste pazienti potrebbe essere offerta la chemioterapia di combinazione.

Le pazienti che hanno ricevuto 3 diversi regimi possono continuare ad assumere la chemioterapia a condizione che siano in buono stato generale di salute e che i loro tumori abbiano “risposto” (si siano ridotti di dimensioni) ai trattamenti chemioterapici precedenti.

7.3.3 Altre terapie

La radioterapia può essere utilizzata come terapia palliativa per il trattamento delle metastasi ossee, delle metastasi cerebrali o di altre masse tumorali locali come le lesioni maligne (ulcerate e necrotiche) dei tessuti molli.

I bifosfonati devono essere utilizzati per il trattamento dell'ipercalcemia e quando sono presenti metastasi ossee. L'obiettivo del trattamento è quello di alleviare il dolore e di prevenire possibili conseguenze delle metastasi

ossee come le fratture. I bifosfonati sono disponibili in formulazioni orali o endovenose e sono generalmente ben tollerati, anche se in casi rari possono causare una complicanza chiamata osteonecrosi della mandibola. Questa condizione consiste nella formazione di lesioni caratterizzate dall'esposizione di tessuto osseo generalmente necrotico a livello della mascella o della mandibola, la cui guarigione richiede molto tempo. Questa complicanza si verifica più spesso nelle pazienti con condizioni di salute dentale scadenti. Pertanto, prima di iniziare una terapia con bifosfonati si raccomanda di sottoporsi a un controllo dentistico.

Denosumab è una nuova terapia utilizzata per il trattamento delle metastasi ossee. Denosumab sembra essere leggermente più efficace rispetto ai bifosfonati nel prevenire le complicanze ossee, ed è inoltre associato a minor tossicità renale. Come i bifosfonati, anche denosumab può causare osteonecrosi della mandibola.

7.3.4 Studi clinici



La partecipazione a studi clinici con nuovi farmaci è spesso proposta alle pazienti con malattia metastatica. **La partecipazione agli studi clinici deve essere incoraggiata, poiché essi rappresentano l'unico modo per compiere progressi in un contesto in cui i casi di guarigione continuano a essere estremamente rari.**



7.3.5 Valutazione della risposta

La risposta al trattamento deve essere valutata al fine di soppesare il rapporto tra benefici ed eventi avversi delle terapie. La valutazione della risposta è raccomandata dopo 2-3 mesi di terapia ormonale e dopo 2-3 cicli di chemioterapia. La risposta è determinata in base al quadro clinico e sintomatologico, alla valutazione della qualità della vita, ai risultati degli esami del sangue e alla ripetizione delle indagini radiologiche effettuate prima di iniziare il trattamento.

Se il rapporto tra benefici ed effetti indesiderati del trattamento non è favorevole, il personale medico deve discutere nuove opzioni terapeutiche con la paziente e i suoi familiari.

In alcune pazienti, la misurazione dei livelli ematici di alcune sostanze chiamate marcatori tumorali, come il CA15.3 o il CEA, può aiutare a valutare la risposta al trattamento. La riduzione dei livelli di un marcatore tumorale indica che il trattamento è efficace, mentre un loro aumento indica che il trattamento non funziona. Tuttavia, i test per la misurazione dei marcatori tumorali non sono molto affidabili e il loro utilizzo è solitamente limitato alle pazienti per cui non sono disponibili valutazioni radiologiche del tumore.

I possibili effetti indesiderati del trattamento

8.1 Rischi ed effetti indesiderati della chirurgia

Tutti gli interventi chirurgici eseguiti in anestesia generale sono associati al rischio di sviluppare alcune complicanze. Queste complicanze sono rare e includono trombosi venosa profonda, problemi cardiaci o respiratori, sanguinamento, infezioni o reazioni all'anestesia. Poiché subito dopo l'intervento le pazienti avvertono frequentemente dolore, allo scopo di ridurlo o di prevenirlo è proposta la somministrazione di antidolorifici. Alcune pazienti possono avvertire anche rigidità alla spalla, ma questo effetto è generalmente temporaneo.

La rimozione dei linfonodi ascellari può danneggiare o bloccare il sistema linfatico con conseguente comparsa di linfedema, una condizione caratterizzata da gonfiore al braccio dovuto all'accumulo di liquido linfatico. Questa complicanza può verificarsi subito dopo l'intervento, ma anche in un momento successivo. Il rischio di sviluppare linfedema si abbassa quando è effettuata solo la biopsia del linfonodo sentinella, mentre aumenta quando la dissezione ascellare è seguita dalla radioterapia. In questi casi, sino al 40% delle pazienti può sviluppare linfedema.

Gli effetti indesiderati possono essere alleviati con il consulto e i consigli di specialisti in oncologia.

8.2 Effetti indesiderati della radioterapia

La maggior parte delle pazienti sviluppa pochi effetti indesiderati che, in molti casi, si manifestano in forma lieve. Poiché gli effetti della radioterapia

variano da persona a persona, è difficile prevedere esattamente come reagirà la paziente al trattamento.

Sono disponibili alcune strategie tese a prevenire o ad alleviare alcuni di questi effetti indesiderati. Grazie a importanti miglioramenti apportati alle macchine per la radioterapia, oggi giorno gli effetti indesiderati gravi sono molto rari. La maggior parte degli effetti indesiderati della radioterapia scompare gradualmente dopo la conclusione del trattamento. Tuttavia, in alcune pazienti essi possono persistere per alcune settimane.

I principali effetti indesiderati della radioterapia per il cancro della mammella sono rappresentati da arrossamento, bruciore o/e irritazione della pelle del torace a distanza di 3-4 settimane dalla somministrazione della radioterapia esterna. Questi effetti solitamente scompaiono 2-4 settimane dopo la conclusione del trattamento. L'area, tuttavia, potrebbe mostrare una colorazione leggermente più scura rispetto alla cute circostante.

Alcuni effetti indesiderati a lungo termine possono comparire a distanza di mesi e a volte di anni.

- La pelle può assumere un aspetto diverso o mostrare una colorazione più intensa di prima. A causa del danno arrecato dal trattamento ai piccoli vasi sanguigni, potrebbero comparire sulla pelle striature ramificate o reticolate di colore rosso (teleangiectasia).
- Il braccio può gonfiarsi (linfedema), perché i linfonodi sono stati danneggiati.
- La radioterapia stessa può causare lo sviluppo del cancro, e un piccolo numero di pazienti svilupperà un secondo tumore indotto dal trattamento ricevuto. Tuttavia, la probabilità che si sviluppi un secondo tumore è bassa e i benefici della radioterapia superano i rischi a essa associati. Il rischio non dipende dalla dose ricevuta e aumenta nel tempo.

8.3 Effetti indesiderati della chemioterapia

Gli effetti indesiderati della chemioterapia sono molto frequenti e dipendono dal/i farmaco/i somministrato/i, dalle dosi e da fattori individuali. Nelle pazienti che in passato hanno sofferto di altri problemi medici (per esempio, problemi cardiaci) devono essere adottate alcune precauzioni e/o apportate delle modifiche al trattamento. In generale, l'uso di combinazioni di farmaci diversi causa un numero superiore di effetti indesiderati rispetto all'uso di un singolo farmaco.

Gli effetti indesiderati più frequenti dei farmaci chemioterapici utilizzati per il cancro della mammella sono la perdita di capelli e la riduzione delle conte di cellule ematiche, che può portare ad anemia, sanguinamenti e infezioni. Una volta completata la chemioterapia, i capelli ricrescono e le conte di cellule ematiche tornano ai valori normali.

Altri effetti indesiderati frequenti includono:

- reazioni allergiche, come arrossamento e rash;
- problemi a carico dei nervi delle mani e/o dei piedi (neuropatia periferica), che possono causare sensazioni di formicolio sulla pelle, intorpidimento e/o dolore;
- calo temporaneo del visus o alterazioni della vista;
- ronzii alle orecchie o alterazioni dell'udito;
- abbassamento della pressione sanguigna;
- nausea, vomito e diarrea;
- infiammazione di zone come la mucosa che riveste internamente la bocca;
- perdita del senso del gusto;
- inappetenza;
- lievi alterazioni delle unghie e della cute che scompaiono nell'arco di breve tempo;
- gonfiore, dolore e infiammazione nel punto in cui è praticata l'iniezione;
- dolore muscolare o articolare;
- stanchezza.

Possono verificarsi, anche, altri effetti indesiderati meno frequenti, ma più gravi, che includono soprattutto ictus, infarto miocardico e alterazioni della funzionalità renale ed epatica. La comparsa di uno qualunque di questi effetti deve essere riferita al medico.

Per le donne più giovani che non sono ancora in menopausa, alcuni farmaci chemioterapici possono bloccare la produzione di ormoni da parte delle ovaie e indurre una menopausa precoce. In questi casi possono comparire sintomi tipici della menopausa che includono scomparsa del ciclo mestruale, vampate di calore, sudorazioni, sbalzi d'umore e secchezza vaginale. Anche la fertilità può essere danneggiata.

La maggior parte degli effetti indesiderati della chemioterapia può essere trattata. Per questo motivo, è importante riferire al medico o al personale infermieristico qualsiasi disturbo che si avverte.

Oltre a questi effetti generali, ogni farmaco può causare anche effetti indesiderati differenti. I più comuni sono descritti di seguito, anche se non tutte le pazienti li manifestano o li manifestano con la stessa intensità.

- Doxorubicina ed epirubicina possono danneggiare il muscolo cardiaco. Per questo motivo, prima di iniziare la terapia con questi due farmaci è importante valutare la funzionalità cardiaca. Anche trastuzumab può causare danno cardiaco e non può essere somministrato insieme a doxorubicina o a epirubicina. Doxorubicina ed epirubicina possono rendere la pelle più sensibile alla luce solare e causare arrossamento nelle aree in cui la paziente è stata precedentemente sottoposta a radioterapia. Per alcuni giorni dopo il trattamento l'urina potrebbe assumere una colorazione rossa o rosa. Questo colore non è dovuto alla presenza di sangue, bensì al colore del farmaco.
- Capecitabina può causare irritazione dei palmi delle mani e delle piante dei piedi. Questa condizione è chiamata sindrome palmo-plantare e può causare formicolio, intorpidimento, dolore, secchezza e talvolta desquamazione dei palmi delle mani e delle piante dei piedi.
- Docetaxel a volta causa ritenzione idrica, alterazione temporanea del colore delle unghie e rash cutaneo pruriginoso. Alcune pazienti sviluppano anche la sindrome palmo-plantare descritta con capecitabina o semplicemente intorpidimento e formicolio alle mani o ai piedi.
- Paclitaxel può causare neuropatia periferica a seconda della dose somministrata, della durata dell'infusione e dello schema di somministrazione. Con le dosi più basse di paclitaxel o con i regimi settimanali la neuropatia si verifica con minor frequenza. I sintomi includono intorpidimento, parestesie e dolore urente alle mani e alle gambe. I sintomi sono spesso simmetrici e in genere insorgono nelle zone distali degli arti inferiori. Le pazienti riferiscono comunemente la comparsa simultanea dei sintomi nelle dita dei piedi e delle mani, ma sono stati descritti anche casi di presentazione asimmetrica. L'interessamento del volto è meno frequente. Benché sia stato riferito che i sintomi lievi migliorano o scompaiono completamente nell'arco di alcuni mesi dopo l'interruzione del trattamento, i sintomi e i disturbi persistono più a lungo nelle pazienti che sviluppano neuropatia grave.

8.4 Effetti indesiderati della terapia ormonale

Gli effetti indesiderati della terapia ormonale sono molto frequenti e dipendono dal/i farmaco/i somministrato/i, anche se i principali effetti indesiderati sono gli stessi per tutte le terapie ormonali.

Per le donne in pre-menopausa, il primo obiettivo della terapia ormonale è quello di sopprimere la funzione delle ovaie mediante la rimozione chirurgica o l'azione di un farmaco (analoghi dell'ormone rilasciante le gonadotropine). La soppressione della funzione ovarica porta alla comparsa dei sintomi tipici della menopausa come vampate di calore, sudorazioni, sbalzi d'umore e secchezza vaginale. Ovviamente, scompare anche il ciclo mestruale.

Di seguito sono descritti i principali effetti indesiderati comuni a tutte le terapie ormonali. Questi effetti sono correlati alle variazioni dei livelli o dell'effetto degli ormoni indotte dalla terapia. Nel complesso, in quasi tutte le donne i benefici della terapia ormonale superano i rischi a essa correlati.

- Vampate di calore e sudorazioni (molto frequenti, soprattutto con tamoxifene).
- Secchezza vaginale o perdite vaginali.
- Dolore ai muscoli o alle articolazioni (soprattutto con gli inibitori dell'aromatasi).
- Sbalzi d'umore.
- Affaticamento.
- Nausea.
- Riduzione del desiderio sessuale (che può verificarsi per molte ragioni diverse correlate al cancro della mammella, ma le variazioni dei livelli ormonali indotte dalla terapia possono spiegare almeno in parte questo effetto).

Raramente possono verificarsi anche alcuni altri effetti indesiderati più seri. La maggior parte dei farmaci ha effetti sulle ossa e può portare allo sviluppo di osteoporosi. Per questo motivo, è molto importante somministrare quantità sufficienti di calcio e di vitamina D e, se necessario, valutare la densità ossea mediante esami radiologici.

Nelle donne in post-menopausa, tamoxifene può aumentare il rischio di sviluppare tumori del corpo dell'utero. Per questo motivo, qualsiasi episodio

di sanguinamento vaginale che si verifichi dopo la menopausa deve essere riferito a un medico, anche se la maggior parte dei sanguinamenti vaginali non è dovuta alla presenza di un cancro dell'utero.

Inoltre, tamoxifene può aumentare il rischio di formazione di coaguli di sangue, generalmente nelle gambe (trombosi venosa profonda). In casi rari, un pezzo del coagulo di sangue può staccarsi (embolizzare), andare in circolo e occludere un'arteria polmonare (embolia polmonare) causando dolore toracico e affanno. Questi sintomi devono essere riferiti al medico.

8.5 Effetti indesiderati delle terapie biologiche

8.5.1 Trastuzumab e pertuzumab

Gli effetti indesiderati di trastuzumab sono minori a quelli della chemioterapia. Trastuzumab può causare reazioni allergiche che includono brividi, febbre e talvolta rash pruriginoso, malessere, affanno, respiro sibilante e cefalee, arrossamento e svenimento. Brividi, febbre, rash, nausea e vomito sono solitamente dovuti all'infusione stessa, e tendono a comparire durante le prime infusioni per poi diventare meno comuni.

Trastuzumab può causare danno al cuore, ivi compresa insufficienza cardiaca. Deve essere prestata attenzione quando trastuzumab è somministrato alle pazienti che soffrono già di problemi di cuore o di ipertensione, e durante il trattamento tutte le pazienti devono essere sottoposte a controlli della funzionalità cardiaca.

Trastuzumab non deve essere utilizzato nelle donne che potrebbero essere ipersensibili al principio attivo, alle proteine di topo o a uno qualsiasi degli eccipienti. Trastuzumab non deve essere utilizzato nelle pazienti con gravi problemi respiratori a riposo, dovuti a complicanze del tumore, o alle pazienti che necessitano dell'ossigenoterapia.

In una singola paziente potrebbero svilupparsi uno o più degli effetti indesiderati summenzionati, ma non necessariamente tutti nella stessa paziente.

8.5.2 Lapatinib

Gli effetti indesiderati più frequenti che si verificano in oltre il 30% delle pazienti che assumono lapatinib in combinazione con capecitabina sono diarrea e sindrome mono-piede (rash cutaneo, gonfiore, arrossamento, dolore e/o desquamazione della pelle sui palmi delle mani e sulle piante dei piedi). Questi

eventi si manifestano solitamente in forma lieve, compaiono precocemente (in genere 2 settimane dopo l'inizio del trattamento) e possono richiedere riduzioni delle dosi dei farmaci. Possono verificarsi anche anemie, nausea, vomito e aumento dei livelli degli enzimi epatici nel sangue.

8.5.3 Everolimus

Benché le pazienti potrebbero non sviluppare tutti questi effetti indesiderati, la loro eventuale comparsa potrebbe richiedere un intervento medico. È necessario contattare immediatamente il medico qualora si noti la comparsa dei seguenti effetti indesiderati:

- gonfiore al volto, alle braccia, alle mani, alle gambe o ai piedi;
- sangue dal naso;
- senso di costrizione al torace;
- tosse o raucedine;
- labbra screpolate;
- riduzione del peso corporeo;
- diarrea;
- affanno o difficoltà respiratorie;
- difficoltà a deglutire;
- febbre o brividi;
- senso generale di malessere o di indisposizione;
- dolore alla parte bassa della schiena o al fianco;
- difficoltà o dolore a urinare;
- rapido aumento del peso corporeo;
- formazione di afte, ulcere o macchie bianche sulle labbra, sulla lingua o all'interno della bocca;
- gonfiore o infiammazione della bocca;
- ispessimento delle secrezioni bronchiali;
- formicolio alle mani o ai piedi.

Al termine del trattamento adiuvante

Dopo che il trattamento adiuvante è stato completato, non è insolito che le pazienti sviluppino sintomi a esso correlati.

- Non è raro che nel periodo post-trattamento compaiono ansia, difficoltà a dormire, depressione o affaticamento estremo; le pazienti che sviluppano questi sintomi potrebbero aver bisogno di un sostegno psicologico.



- Perdita di memoria e difficoltà di concentrazione sono effetti indesiderati non rari della chemioterapia, e in genere scompaiono nell'arco di alcuni mesi.
- Le donne giovani potrebbero entrare prematuramente in menopausa a causa della chemioterapia, con conseguente comparsa di sbalzi d'umore, aumento di peso, vampate di calore, dolori articolari e difficoltà a dormire. Le strategie per trattare questi sintomi devono essere discussi con il medico.

9.1 Follow-up con i medici



Dopo il completamento del trattamento, i medici proporranno alla paziente di sottoporsi periodicamente a dei controlli (follow-up) con i seguenti obiettivi:

- identificare il prima possibile una possibile recidiva,
- identificare un eventuale tumore nell'altra mammella,
- valutare e trattare gli eventi avversi del trattamento precedentemente ricevuto,
- fornire sostegno psicologico e informazioni per facilitare il ritorno alla vita normale.

Le visite di follow-up con il medico oncologo devono includere:

- la raccolta di informazioni mediche (revisione della storia medica della paziente), la raccolta dei sintomi e l'esame obiettivo.

- Ogni anno si raccomanda per tutte le donne una mammografia della mammella colpita, se non è stata effettuata la mastectomia, e della mammella contro-laterale. In situazioni particolari, come nelle pazienti con storia familiare di cancro della mammella o nelle donne di età inferiore a 35 anni, al posto della mammografia può essere eseguita una risonanza magnetica. Nelle donne che sono state sottoposte a chirurgia ricostruttiva della mammella sarà effettuata una risonanza magnetica, un'ecografia e non la mammografia.
- *Se la paziente non manifesta alcun sintomo non devono essere eseguite altre valutazioni radiologiche né esami del sangue.*

È importante sapere che l'aumento del peso influenza negativamente la prognosi e deve pertanto essere scoraggiato; se necessario, è raccomandata la consulenza con un nutrizionista. Una regolare attività fisica a lungo termine di intensità moderata-alta è associata a una prognosi favorevole; l'esercizio aerobico e la pesistica non influenzano negativamente lo sviluppo del linfedema.

9.2 Ritorno alla vita normale

Tornare alla vita di tutti i giorni con la consapevolezza che il cancro potrebbe ricomparire può essere difficile. In base alle conoscenze attualmente disponibili, tenere sotto controllo il peso e praticare regolarmente attività fisica potrebbe ridurre il rischio di recidive dopo il completamento del trattamento.



Un regolare esercizio fisico arreca svariati benefici: aiuta a sentirsi fisicamente e psicologicamente meglio e può anche ridurre il rischio di recidiva. Dopo il completamento della terapia bisogna evitare di prendere peso, poiché è probabile che l'aumento ponderale abbia un effetto negativo sulla prognosi. Per evitare un aumento di peso potrebbe essere proposta la consulenza con un nutrizionista, che deve essere invece raccomandata per le pazienti obese. Per

le fumatrici è inoltre fortemente raccomandata la cessazione dell'abitudine al fumo, un traguardo che può essere ottenuto con l'aiuto di specialisti.

A causa del cancro stesso e del suo trattamento, per alcune donne tornare alla vita normale potrebbe non essere facile. L'immagine corporea, la sessualità, l'affaticamento, il lavoro, la sfera emotiva o lo stile di vita potrebbero essere fonte di problemi. Parlare di questi problemi con i familiari, gli amici o il personale medico potrebbe essere d'aiuto. Alcune pazienti potrebbero inoltre trovare sostegno in gruppi di ex-pazienti o in servizi telefonici di informazione e assistenza.



9.3 E se il cancro dovesse ricomparire?

La ricomparsa di un cancro prende il nome di recidiva e il trattamento dipende dalla sua estensione.

Se la recidiva si sviluppa nella stessa area della mammella e dei linfonodi colpiti la prima volta, essa deve essere trattata come un nuovo cancro. Si raccomanda sempre di escludere eventuali metastasi ai polmoni, al fegato o alle ossa mediante indagini radiologiche appropriate.

Se fattibile, è raccomandabile rimuovere interamente la recidiva mediante chirurgia. Dopo la chirurgia, a seconda del trattamento precedentemente ricevuto può essere somministrata anche la radioterapia:

- dopo l'intervento, le pazienti precedentemente non esposte alla radioterapia devono essere sottoposte a radioterapia della parete toracica e dei linfonodi regionali;
- le pazienti esposte in precedenza alla radioterapia non devono essere irradiate nuovamente, perché una nuova esposizione alle radiazioni potrebbe danneggiare gravemente polmoni e cuore. Potrebbero essere irradiate aree limitate del torace, prestando la dovuta cautela.

A tutt'oggi, non è chiaro sino a che punto la somministrazione della chemioterapia, della terapia ormonale o della terapia anti-HER2 dopo il trattamento locale allunghi la vita delle pazienti in cui il tumore ricompare nella stessa area della mammella e dei linfonodi interessati la prima volta.

Per le pazienti considerate inoperabili nel momento in cui è diagnosticata la recidiva della malattia, il trattamento di scelta è rappresentato dalla terapia sistemica, il cui scopo è quello di ridurre le dimensioni del tumore e, se possibile, di renderlo operabile. Il trattamento di seconda scelta è la radioterapia della parete toracica e dei linfonodi regionali.

Per quanto riguarda la chemioterapia, prima di prendere una decisione devono essere presi in considerazione e discussi molti fattori, ivi compresi l'aggressività del tumore, i trattamenti precedentemente ricevuti nonché il benessere generale e le preferenze della paziente.

Se il cancro ricompare sotto forma di metastasi, la malattia deve essere trattata come spiegato nel Paragrafo 7.3 a pagina 31. In questo caso, e ogniqualvolta possibile, deve essere eseguita una biopsia della metastasi che sarà analizzata in laboratorio allo scopo di:

- confermare che il tumore è una metastasi del cancro della mammella, e non una metastasi di un altro cancro o non è affatto una metastasi,
- verificare che le caratteristiche del tumore, come lo stato dei recettori ormonali e lo stato di HER2, siano ancora le stesse. Le caratteristiche del tumore potrebbero infatti variare nel tempo.



L'Unità di Senologia Clinica

L'UNITÀ DI SENOLOGIA CLINICA DI LEGNAGO è la prima e finora l'unica in Regione Veneto ad aver ottenuto, in data 19 maggio 2017, la certificazione EUSOMA¹ n. 1030/00 (Figura A.1 e in copertina).



Figura A.1: Schema *Breast Centres Certification*[®] in conformità con la regolamentazione internazionale in tema di Certificazione ISO/IEC17065. Si basa sulle linee guida EUSOMA “The requirements of a specialist breast centre”. Attualmente, è il primo e unico in Europa a essere stato accreditato da ACCREDIA (Ente Italiano di Accreditamento).

¹*European Society of Breast Cancer Specialist, la Società Europea di Mastologia (EUropean SOciety of MAsiology)*

Il Gruppo Senologico Multidisciplinare



Direttore Clinico

Prof. Andrea Bonetti

Radiologia Senologica

Dott. Andrea Zogno

Dott.ssa Chiara Calciolari

Dott.ssa Lisa Zantedeschi

Dott. Manuel Signorini

Anatomia e Istologia Patologica

Dott. Andrea Remo

Dott.ssa Caterina Zanella

Chirurgia Senologica

Dott. Roberto Sandrini (*Vicedirettore Clinico*)

Dott. Enrico Molinari

Chirurgia Plastica

Dott. Maurizio Governa

Dott. Andrea Favaro

Oncologia Medica

Dott.ssa Anna Mercanti

Dott. Filippo Greco

Radioterapia

Dott. Francesco Fiorica

Dott.ssa Milena Gabbani

Recupero e Rieducazione Funzionale

Dott.ssa Elisa Robol

Psicologia Clinica

Dott.ssa Lucia Costa

Supporto Infermieristico

Annachiara Guastalli (*Case Manager*)

Erica Morin (*Case Manager*)

Maddalena Buniotto (*Coordinatrice*)

Data Manager

Dott. Alberto Dai Prè

