

## SALUTE IN PRIMO PIANO

Grazie agli screening e alle terapie innovative la gran parte dei casi si affronta. L'attenzione alle mutazioni del Dna

Quattro grandi categorie per riconoscere forme e sottotipi

Farmaci a bersaglio molecolare e l'uso di nanoparticelle

# Seno

## Diagnosi di tumore, una cura precoce sempre più personale

# U

GIUSEPPE DEL BELLO

na diagnosi precoce che preceda i sintomi è sinonimo di guarigione. Almeno nel 75% dei casi. Meno minaccioso, con una mortalità in calo "moderato" e costante, ma ancora il più frequente, il tumore della mammella rappresenta oggi il 29% di tutte le neoplasie femminili e coinvolge, nel 41% dei casi, le donne fino a 49 anni. Un trend che diminuisce tra i 50 e i 69 (36%) e dopo i 70 (21%). E anche la sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi è migliorata, raggiungendo l'87%. Come molti tumori, anche quello della mammella riconosce più fattori che ne determinano la genesi, ma secondo gli specialisti la maggior parte si inquadra nei cosiddetti "sporadici".

«Vuol dire che le alterazioni del patrimonio genetico insorgono durante l'arco della vita per vari motivi», premette Sabino De Placido, ordinario di Oncologia alla Federico II di Napoli, «in un ristretto gruppo di cellule (per mutazioni somatiche del Dna), da cui poi origina il tumore». Esigua la componente ereditaria, stimata tra il 7 e il 10%, non deve far pensare a una malattia che si trasmette attraverso il Dna, ma alla predisposizione a svilupparla, cioè a un rischio aumentato rispetto alla popolazione generale.

Ma quali geni sono più frequentemente coinvolti nei fenomeni di mutazione? «Quelli denominati BRCA 1 e 2 (Breast per seno, CA per cancer)»,

risponde De Placido, «sono classificati come oncosoppressori, deputati alla riparazione dei danni sul Dna, impedendo l'accumulo di mutazioni che favoriscono la crescita incontrollata delle cellule. Quando questi geni subiscono un'alterazione, la loro funzione viene a mancare e si arriva alla proliferazione cellulare incontrollata e, quindi, al tumore».

La prevenzione è fondamentale in oncologia, ma altrettanto importante è saperne riconoscere i sintomi. Il segno più comune, nel caso di tumore mammario, è rappresentato da un nodulo palpabile o, addirittura, visibile nel quadrante superiore esterno (nella metà dei casi) della mammella. Ma l'allarme deve scattare anche quando si scopre che il capezzolo ha cambiato aspetto e forma (retrazione, deviazione, erosione) o se ci si trova davanti a perdite di sangue o fluidi (in genere, se il fenomeno riguarda entrambi i capezzoli la causa è ormonale). Come pure, ci si deve insospettire se la pelle del seno assume un aspetto localizzato a buccia d'arancia. Solo il dolore è poco significativo, visto che spesso è assente.

«Il tumore del seno non è una malattia unica», precisa il docente, «ma un insieme di entità pa-

tologiche, ciascuna guidata da meccanismi molecolari profondamente distinti. Attualmente, una classificazione semplificata dei carcinomi mammari prevede alcune grandi categorie definite in base alla positività per l'espressione dei recettori ormonali (per l'estrogeno ER e/o per il progesterone PgR) e del recettore per il fattore di crescita epidermico umano (HER2)». La conoscenza dei meccanismi molecolari che permette di identificare forme e sottotipi di tumore e le nuove terapie a bersaglio molecolare hanno aumentato il ventaglio di cure possibili. Ma, soprattutto, oggi è una realtà la terapia personalizzata, definita caso per caso.

«Notevoli risultati sono stati ottenuti nei confronti del carcinoma HER2 positivo», precisa De Placido, «una forma particolarmente aggressiva

che interessa circa il 25% delle pazienti. I recettori HER2 che mediano la crescita delle cellule sono paragonabili a delle serrature nelle quali vanno ad inserirsi apposite chiavi, cioè i fattori circolanti di stimolazione della crescita. Il trastuzumab, anticorpo monoclonale che riconosce e lega il recettore con un sistema chiave-serratura, è un'opzione terapeutica capace di ridurre del 40-45% la recidiva del tumore dopo intervento chirurgico».

Nel tumore in fase avanzata (metastatico), oggi si possono utilizzare due nuovi farmaci, il pertuzumab e il T-DM1, farmaco coniugato (anticorpo e potente tossina), che ha la prerogativa di distruggere dall'interno la cellula tumorale in modo selettivo. Ultimo farmaco, l'everolimus. «È una terapia a bersaglio molecolare nelle donne con tumore con recettori ormonali positivi ma HER2 negativo», conclude l'oncologo, «che inibendo mTor (proteina che regola i principali meccanismi di crescita e progressione del tumore) agisce su duplice fronte: da un lato rallenta la proliferazione cellulare, dall'altro indebolisce la resistenza del tumore stesso alla terapia ormonale». E infine il fronte della chemio, in progress grazie alla nanotecnologie, oggi è rappresentato dal nab-paclitaxel: il farmaco coniuga il principio antitumorale (paclitaxel) con nanoparticelle di albumina. Si tratta della primananochemioterapia-target che, per le pazienti in fase avanzata, comporta una riduzione della massa e un significativo aumento della sopravvivenza libera da progressione del tumore.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

## INCIDENZA IN ITALIA

Dati Airtum 2012-2013

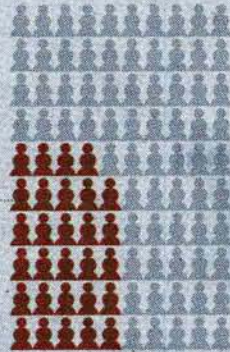
**114 casi** ogni 100mila donne all'anno

Il tumore al seno è la neoplasia maligna più frequente tra le donne di tutte le età

**29%**

di tutti i tumori femminili colpiscono il seno

**48mila** nuovi casi diagnosticati nel 2013



## PER FASCE D'ETÀ

Incidenza sul totale di donne colpite di tumore della mammella

0-49 anni

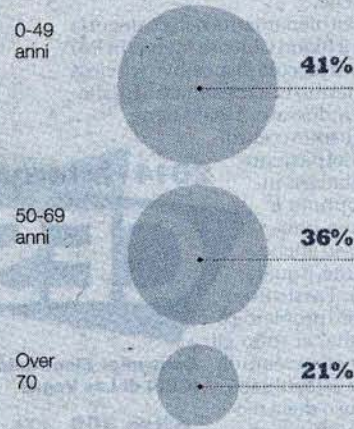
**41%**

50-69 anni

**36%**

Over 70

**21%**



INFOGRAFICA PAULA SIMONETTI

FONTE: RELABORAZIONE DATI LA REPUBBLICA-SALLITE / AIRTUM / PROF. SABINO DE PLACIDO, ORDINARIO DI ONCOLOGIA ALLA FEDERICO II DI NAPOLI

**Rappresenta un terzo delle neoplasie femminili, tende a diminuire nelle over 50. Cresce la sopravvivenza**

## LA POLEMICA

### LA MAMMOGRAFIA A 40 ANNI, ALTRI DUBBI DOPO MEGA-STUDIO

Un ampio studio canadese (90 mila donne, in 25 anni, *British Medical Journal*) bocchia la mammografia: per le donne tra 40 e 59 anni non riduce la mortalità, basta la visita e la palpazione. Per il direttore di Oncologia 2, ateneo di Padova, Pierfranco Conte, invece, grazie agli screening «sono aumentate le diagnosi di tumori e di neoplasie infiltranti di piccole dimensioni che consentono una chirurgia conservativa».

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Le incertezze su trattamento e utilità possono essere sciolte in fase iniziale e in alcuni specifici casi. Esami molto costosi

# Il test genomico indica quando fare la chemio

MARIA PAOLA SALMI

**O**gni tumore al seno ha il suo identikit genetico, decodificarlo permette di evitare la chemioterapia se inutile, o di aggiungerla alla terapia ormonale quando necessario. Attualmente sono disponibili diversi test con valore prognostico e predittivo, ossia che permettono all'oncologo di capire come può evolvere la malattia nel tempo e quale può essere la risposta del tumore alle terapie farmacologiche. Oncotype DX validato su oltre 4 mila donne in 13 studi internazionali, è uno dei test genomici più utilizzati, ad oggi sono state effettuate oltre 275.000 analisi genomiche per identificare i tumori che necessitano o meno della chemioterapia. Di solito si ricorre al test nei casi di tumore al seno in stadio iniziale con espressione del recettore per l'estrogeno (ER positivo) o per il progesterone (PgR positivo) e linfonodi ascellari negativi, che rappresentano circa il 15% di tutti i tumori al seno. Si tratta di forme tumorali che lasciano dubbi sul tipo di trattamento da scegliere dopo l'intervento chirurgico. In molti di

questi casi si potrebbe andare incontro ad un sottotrattamento o, viceversa, a un sovratrattamento, evenienza da scongiurare per gli effetti collaterali (nausea, vomito e alopecia) cui può andare soggetta la paziente in corso di chemioterapia con conseguente scadimento della qualità di vita. «Disporre di questo test che studia specificamente 21 geni e analizza le interazioni,

co, consentendo un'indagine sulla natura del tumore molto più raffinata».

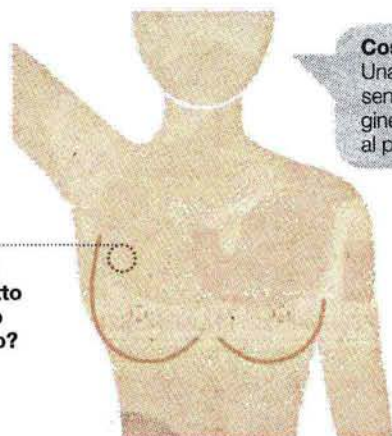
Il test determina nel 40% dei casi un cambiamento del trattamento: nei due terzi delle pazienti si evita la chemioterapia, in un terzo invece viene associata all'ormonoterapia. Dunque la genomica rivoluziona la scelta terapeutica. «Il test è un traguardo importante - spiega Riccardo Masetti direttore della unità di chirurgia senologica del Gemelli di Roma - perché offre indicazioni più chiare sui rischi di ripresa della malattia e sulla reale efficacia di un trattamento chemioterapico aggiuntivo alla tradizionale ormonoterapia».

Un altro test meno diffuso del primo è il MammaPrint che indaga 70 geni. La differenza tra i due riguarda il pezzo da analizzare: Oncotype DX si esegue su tessuto paraffinato, MammaPrint su tessuto fresco. Nessuno dei due test è rimborsato dal Ssn e i costi superano i 3 mila euro. Un terzo test molto promettente sul quale c'è ancora poca esperienza, è il Pam50 per il quale sono in corso studi anche per neoplasie diverse da quelle mammarie.

**Circa tremila euro non rimborsati dal Ssn. Ben 4 volte su dieci si cambia il trattamento**

la funzionalità e il profilo molecolare del tumore potendo così ipotizzare se la neoplasia si ripresenterà entro 10 anni dalla diagnosi e se la chemio è veramente necessaria, è utilissimo - afferma Francesco Cognetti direttore del Dipartimento di oncologia medica all'Istituto nazionale tumori "Regina Elena" di Roma - Oncotypes DX affianca non solo l'esperienza dell'oncologo ma anche i parametri di tipo anatomico-clinico e biologi-

© RIPRODUZIONE RISERVATA



Hai un sospetto nodulo al seno?

**Cosa fare?**  
Una visita senologica o ginecologica al più presto

## DALLA DIAGNOSI ALLA CURA

### LEGENDA

- Diagnosi iniziale
- Fuori pericolo
- Diagnosi di cancro
- Paziente in cura

### SCOPERTA DI UN NODULO

**Visita ginecologica**  
Lo specialista scopre un nodulo sospetto durante una visita di controllo



**Autopalpazione**  
Si scopre da sola un nodulo nel seno



**Mammografia di controllo**  
Questo esame rivela un nodulo sospetto



### ESAMI DA ESEGUIRE

Nella presenza di un tumore



**Agobiopsia**  
È una procedura diagnostica mini-invasiva. Si preleva un frammento del nodulo, sotto controllo radiologico, per poi sottoporlo ad esame istologico



### NODULO MALIGNO

Si devono eseguire altri esami per conoscere le caratteristiche specifiche e la diffusione del tumore



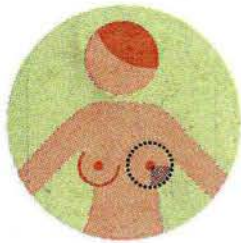
### Specialista

Un ginecologo, uno specialista in senologia o un chirurgo esegue la visita e richiede gli esami da fare per scoprire la natura del nodulo



### NODULO BENIGNO

Si eseguono le cure del caso e si prescrivono controlli periodici



## ASPORTAZIONE CHIRURGICA

Può essere **totale o parziale**. Quest'ultima riguarda un unico quadrante o il solo tumore



## TRATTAMENTO POST-OPERATORIO

In base all'analisi del tumore asportato si decide se eseguire o meno: radioterapia, chemioterapia, terapia ormonale o un mix

8



### ASSISTENZA

Si prescrive subito assistenza psicologica e medico-oncologica

### ALTERNATIVE

Si decide se si esegue subito la **chemioterapia e la radioterapia**, o se si fanno dopo l'asportazione



## Risonanza magnetica del seno

Permette di vedere lesioni di dimensioni molto piccole, che sfuggono ad altri esami



4

5

## Risultati degli esami eseguiti

## STRATEGIA TERAPEUTICA

Si decide in base ai risultati degli esami, all'età della paziente e di eventuali altre patologie presenti

## Ricerca di eventuali metastasi nel corpo

Per escludere la presenza di metastasi nel corpo si prescrivono: Rx torace, ecografia del fegato, scintigrafia ossea, Tac total body o Pet

4

