

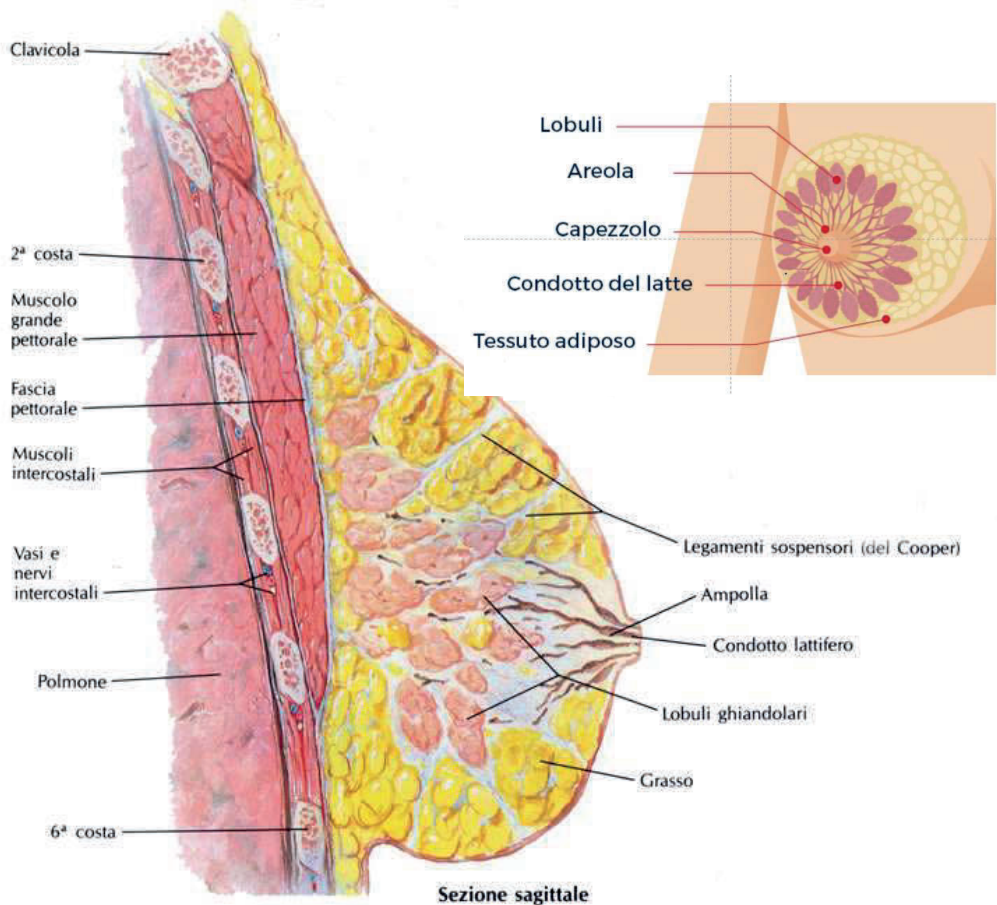


## TUMORE AL SENO: DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA A CURA DI FULVIA PEDANI E MARIA ROSA STANIZZO

### ANTICIPAZIONE DIAGNOSTICA E PROGRAMMA DI SCREENING

#### Premessa – Conosci il tuo seno

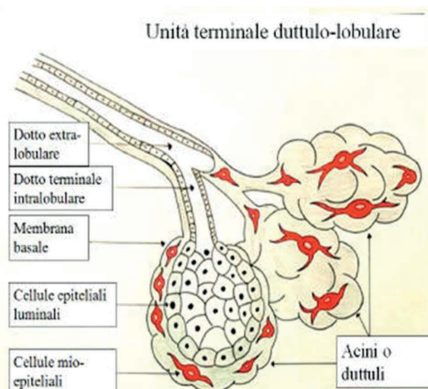
La mammella è una ghiandola pari e simmetrica **localizzata nel tessuto sottocutaneo del torace sopra al muscolo pettorale**, compresa tra la seconda e la sesta costa in senso longitudinale e lateralmente tra lo sterno e l'ascella. I limiti anatomici della ghiandola mammaria non sono netti a eccezione di quello profondo delimitato dalla fascia pettorale superficiale ed è possibile che vi siano alcune propaggini microscopiche oltre i limiti anatomici macroscopici della ghiandola.



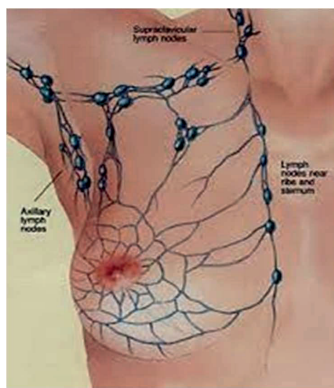
# Capitolo 1

La mammella è composta in prevalenza da tessuto adiposo in cui è immersa la ghiandola mammaria, che ha una forma ad “albero in fiore”, formato dai **dotti galattofori maggiori** che dal capezzolo si ramificano in strutture duttali progressivamente più piccole fino alle “**unità terminali duttulo-lobulari**” o acini. La ghiandola è formata da 15-20 unità **lobulari**, che producono il latte materno e che attraverso i **dotti galattofori** lo portano al **capezzolo**.

Il capezzolo è il punto di sbocco dei dotti galattofori maggiori e presenta circa 15 a 20 orifici duttali. È formato prevalentemente da tessuto fibroso denso e tessuto muscolare liscio, che permettono la contrazione dei dotti e facilitano la secrezione del latte.



L'areola mammaria, è la cute pigmentata che circonda il capezzolo, di diametro variabile tra 3-5 cm, in cui si trovano gli orifici delle ghiandole sebacee (tubercoli di Montgomery) che favoriscono la suzione e rendono morbido ed elastico il capezzolo durante l'allattamento.



I vasi sanguigni portano il nutrimento e i vasi linfatici drenano la linfa di ciascuna mammella portandola ai linfonodi:

**ascella e fascia interpettorale** (linfonodi di Rotter), la più importante via di drenaggio, pari 75% del flusso linfatico;

**catena mammaria interna** lungo il bordo del corpo dello sterno, che drenano il 25%;

**sovraclavicolare, infra-clavicolari** e intramammari che drenano 10%.

I tubuli sono composti da uno strato interno di cellule epiteliali, dette “**cellule luminali**”, e da uno strato esterno composto da cellule mioepiteliali o “**cellule basali**”.

A partire dalla 5a settimana di gestazione lo sviluppo della mammella nella donna è dipendente dalla stimolazione degli ormoni steroidei prodotti dalla madre e dalla placenta. Alla nascita con la scomparsa degli ormoni materni la ghiandola mammaria si rimpicciolisce e diventa quiescente.

Con la pubertà si riattiva il normale sviluppo della ghiandola mammaria con la produzione ciclica degli ormoni prodotti dall'ovaio.

Le cellule luminali vanno incontro a modificazioni secretorie durante la gravidanza e l'allattamento.

**Gli estrogeni stimolano la proliferazione delle cellule epiteliali dei dotti galattofori** e la differenziazione dello stroma periduttale ormonoresponsivo.

**Il progesterone, l'insulina e l'ormone della crescita regolano la differenziazione dei lobuli ghiandolari.** La maturazione funzionale della ghiandola mammaria femminile si completa solo durante la gravidanza con la differenziazione lobulo-alveolare definitiva per la produzione del latte.

La **mammella maschile** non avendo stimolazione ormonale, è formata prevalentemente da strutture duttali con scarso o assente stroma periduttale specializzato e non completa la differenziazione lobulo-alveolare.



## CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

### CARCINOMI INFILTRANTI DELLA MAMMELLA WHO 2019

Carcinoma infiltrante non di tipo speciale (NST)/Carcinoma duttale infiltrante NAS<sup>a</sup> (80%)

Carcinoma lobulare	(10%)
Carcinoma tubulare	(6%)
Carcinoma cribriforme	
Carcinoma mucinoso	(2%)
Cistoadenocarcinoma mucinoso	
Carcinoma infiltrante micropapillare	
Adenocarcinoma apocrino	
Carcinoma metastatico	

**Proliferazioni epiteliali benigne e precursori**  
 Iperplasia duttale usuale  
 Lesioni a cellule colonnari  
 Iperplasia duttale atipica

**Adenosi e lesioni sclerosanti benigne**  
 Adenosi sclerosante  
 Adenoma apocrino  
 Adenosi microghiandolare  
 Cicatrice radiale/ lesione sclerosante complessa

### *Tumori rari del tipo ghiandole salivari*

Carcinoma a cellule aciniche
Carcinoma adenoideo cistico
Carcinoma secretorio
Carcinoma mucoepidermoide
Adenocarcinoma polimorfo
Carcinoma a cellule alte con polarità invertita

### *Neoplasie neuroendocrine*

Tumore neuroendocrino
Carcinoma neuroendocrino

i carcinomi mammari originano dalla proliferazione maligna delle cellule epiteliali che rivestono i dotti e i lobuli della ghiandola mammaria, si distinguono in: **carcinomi in situ (20%)**, cioè che non hanno superato la membrana basale quindi non sono ancora invasivi;

### **Carcinomi infiltranti (80%)**

che hanno superato la membrana basale.

Più raramente originano dagli altri tessuti che formano il corpo mammario:

dal tessuto linfatico i linfomi,

dal tessuto connettivo i sarcomi.

**I linfomi primitivi** extralinfonodali non Hodgkin (LNH) della mammella sono particolarmente rari (2% di tutti i linfomi extralinfonodali), originano dal tessuto linfoide localizzato prevalentemente in sede perilobulare e periduttale.

**I tumori mesenchimali** mammari sono rari pari a < 1% delle neoplasie mammarie e < 5% dei sarcomi dei tessuti molli, circa 4,5 nuovi casi all'anno/milione persone.

Si possono sviluppare de novo (primitivi), oppure insorgere nell'area di tessuto precedentemente radiotrattato per altra neoplasia (RIS). Il rischio è direttamente proporzionale alle dosi somministrate, inversamente proporzionale all'età al momento della radioterapia e aumenta se concomitante alla chemioterapia. **L'angiosarcoma** è l'istotipo più comune.

**Il tumore fillode** < 1% dei tumori della

mammella, origina dallo stroma intralobulare. Il 20-35% recidiva localmente con andamento benigno nel 60-75%; borderline nel 15- 20% se comprende capezzolo e areola; maligno 10-20%.

**Malattia di Paget della mammella**, è una rara forma di carcinoma mammario (<1%) della cute del complesso areola-capezzolo, dovuto all'estensione epidermica lungo i dotti galattofori di un carcinoma duttale sottostante, più frequentemente in situ. Si manifesta come una placca simil psoriasica o eczematosa con secrezione sierosa o sierolemica dal capezzolo pruriginosa (talora dolente

**Carcinoma infiammatorio o mastite carcinomatosa**, 1-3% dei carcinomi della ghiandola mammaria, caratterizzato da cute arrossata, calda, a buccia d'arancia per ingorgo dei vasi linfatici compressi dalla massa tumorale che simula una mastite.

### TUMORI FIBROEPITELIALI E AMARTOMI DELLA MAMMELLA

Amartoma  
 Fibroadenoma  
 Tumore fillode

### TUMORI DEL CAPEZZOLO

Adenoma del capezzolo  
 Tumore siringomatoso  
 Malattia di Paget del capezzolo

### TUMORI MESENCHIMALI DELLA MAMMELLA

Tumori vascolari  
 Tumori fibroblastici e miofibroblastici  
 Tumori dei nervi periferici  
 Tumori del muscolo liscio  
 Tumori del tessuto adiposo  
 Altri tumori mesenchimali e condizioni simil-tumorali

### TUMORI EMOLINFOPOIETICI DELLA MAMMELLA

Linfomi

# Capitolo 1

Il tumore della mammella in fase iniziale **non presenta** nella maggior parte dei casi **sintomi evidenti** ed è riconoscibile unicamente con la diagnostica strumentale, solo nei casi più evoluti è evidente già all'autopalpazione o durante una normale visita ginecologica o senologica di controllo.

La **migliore arma di difesa** è un'accurata diagnosi precoce come quella offerta dai **programmi di prevenzione organizzati** predisposti dalle ASL, ovvero i programmi di screening mammografico.

**L'autopalpazione non è una metodica utile per l'anticipazione diagnostica** e può essere causa di falsi allarmismi o di falsa rassicurazione, non sostituisce le regolari mammografie né le visite senologiche specialistiche, può tuttavia servire per conoscere il proprio seno e permettere di rilevarne cambiamenti nella forma e nella consistenza



Molti cambiamenti sono causati dall'età, dal ciclo mestruale, dalla gravidanza, dalla menopausa.

## I sintomi cui bisogna prestare attenzione sono:

- aree d'indurimento o cambiamento di consistenza rispetto alle aree vicine della mammella
- variazioni di forma e volume della mammella
- modificazione della pelle o del capezzolo come arrossamento, corrugamento o retrazione
- secrezione di liquido dal capezzolo specie se con presenza di sangue

Qualora si notasse qualcosa di diverso nel proprio seno bisogna consultare il medico o i Centri di Senologia (Breast Unit) e, **se si è già inseriti nei programmi di screening, tornare a visita presso il centro**, al fine di eseguire tutti gli accertamenti necessari per giungere nel minor tempo possibile a una diagnosi di certezza. Non bisogna avere fretta ma raggiungere una diagnosi il più possibile corretta. (**Capitolo 1**)

Qualora venisse individuato un tumore, il medico indicherà le terapie più adatte per ciascuna donna: il tipo di chirurgia, l'eventuale chemioterapia neoadiuvante (cioè prima dell'intervento) e le successive terapie (**Capitolo 2**).

Terminato il percorso terapeutico è previsto un periodo di controlli medici e strumentali (follow up), che varia in base alla specifica condizione alla diagnosi, per monitorare gli effetti collaterali dei trattamenti e il rischio di ricaduta (**Capitolo 3**).

Prendersi cura di sé attraverso un'alimentazione equilibrata e l'esercizio fisico può essere determinante per riconquistare serenità ed equilibrio, oltre che eseguire un'efficace prevenzione (**Capitolo 4**).

Parlare con uno psicologo o con le volontarie dell'Associazione può aiutare a superare le difficoltà comunicative e relazionali e agevolare il pieno ritorno alla vita sociale, familiare e sessuale.

Anche la ripresa della propria attività professionale è una tappa importante del percorso di guarigione. Le donne operate al seno vengono tutelate dalla legge con alcune facilitazioni specifiche, come la possibilità di ottenere permessi e congedi nonché l'astensione dal lavoro notturno (**Capitolo 5**).




## I.1 FATTORI DI RISCHIO

### Dati Generali - Epidemiologia

Il tumore della mammella è la neoplasia più frequente non solo nelle donne, pari a circa 1/3 di tutte le neoplasie maligne femminili (30,3%), ma anche nella popolazione generale (14,6%)

In Italia nel 2022 sono stati diagnosticati circa 55.700 nuovi casi di carcinoma mammario (+0,5% rispetto al 2020), di cui **circa 500 nuovi casi nei maschi**, e sono stati registrati circa 12.500 decessi nelle donne e 150 decessi negli uomini (*Numeri del Cancro 2022 AIURTUM-AIOM*).



**INCIDENZA 2020**  
**376.611 nuove diagnosi di neoplasia maligna**  
**194.754 negli uomini**  
**181.857 nelle donne**

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1	Prostata 36.074 (18,5%)	Mammella 54.976 (30,3%)	Mammella 54.976 (14,6%)
2	Polmone 27.554 (14,1%)	Colon-retto 20.282 (11,2%)	Colon-retto 43.702 (11,6%)
3	Colon-retto 23.420 (12%)	Polmone 13.328 (7,3%)	Polmone 40.882 (10,9%)
4	Vescica 20.477 (10,5%)	Tiroide 9.850 (5,4%)	Prostata 36.074 (9,6%)
5	Rene 9.049 (4,6%)	Endometrio 8.335 (4,6%)	Vescica 25.492 (6,8%)

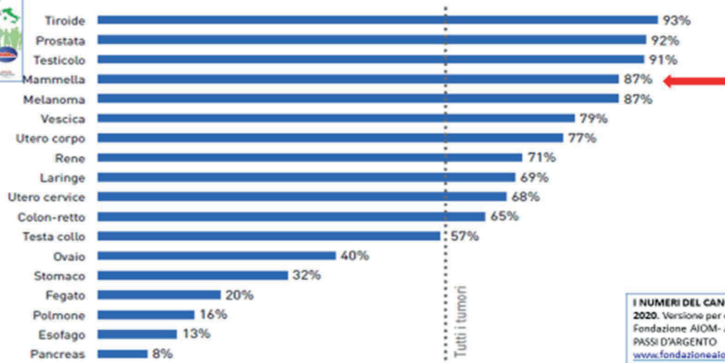
**TABELLA 7.** Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati e proporzione sul totale dei tumori (esclusi i carcinomi della cute non melanomi) per sesso. Stime per l'Italia 2020

Nelle donne la sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è l'88% e supera il 96% nelle donne con diagnosi precoce asintomatiche, ovvero con lesioni riscontrabili solo radiologicamente.

**La frazione di guarigione è del 67% a 20 aa.**

**In Italia vivono oltre 834.200 donne cui è stata diagnosticata una neoplasia mammaria in differente fase di malattia di cui il 50% da più di 10 anni** (43% di tutte le donne vive con storia di tumore), di cui 35.000 con malattia metastatica.

# Capitolo 1



**I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA**  
 2020. Versione per cittadini e pazienti.  
 Fondazione AIOM- AIRTUM-PASSI-  
 PASSI D'ARGENTO  
[www.fondazioneaiom.it](http://www.fondazioneaiom.it)

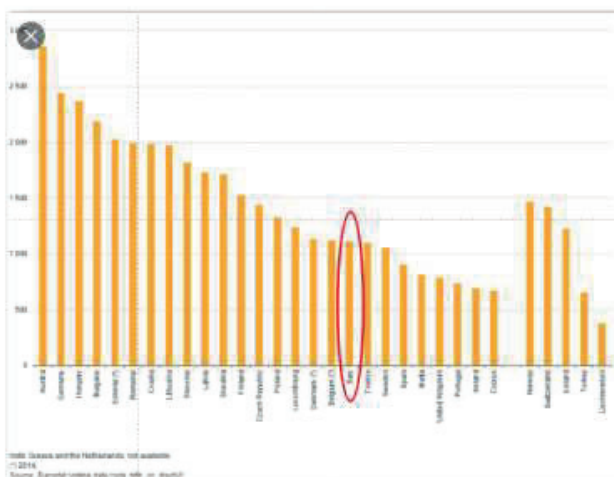
**FIGURA10.** Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi (standardizzata per età) per il periodo di incidenza 2005-2009 (pool AIRTUM), maschi e femmine

Nell'ultimo decennio la mortalità si è significativamente ridotta (-0,8% per anno) in tutte le classi di età e soprattutto nelle donne con meno di 50 anni, rimanendo tuttavia la prima causa di morte per tumore nelle donne. La riduzione della mortalità è dovuta per lo più all'anticipazione diagnostica dei programmi di screening mammografico, oltre ai progressi terapeutici e ad un approccio multidisciplinare.

## In Italia i tumori provocano meno decessi rispetto alla media europea.

Migliorata sensibilmente la sopravvivenza a lungo termine in alcuni tumori in fase metastatica

- Mammella
- Polmone
- Colon-retto
- Rene
- Melanoma



Fonte: Database Europeo della Mortalità, 2014  
 Source: Eurostat online database, info\_en@ec.europa.eu



- ❖ **INCIDENZA** numero di persone che ricevono una nuova diagnosi di tumore.
- ❖ **PREVALENZA** numero di persone che vivono dopo una diagnosi di un tumore.
- ❖ **SOPRAVVIVENZA** probabilità di sopravvivere dopo una diagnosi di tumore.
- ❖ **MORTALITÀ** numero di persone decedute in una popolazione di riferimento in un arco di tempo definito, per una particolare causa.
- ❖ **GUARIGIONE** assenza di segni o sintomi di malattia dopo 5 anni dal termine delle cure con una prospettiva di vita sovrapponibile a quella della popolazione generale a parità di età e sesso.

## I PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO

### ➤ Età

con l'avanzare dell'età aumentano le possibilità di ammalarsi di tumore della mammella. Il rischio di ammalarsi di carcinoma della mammella nell'arco della vita è di circa del 12%, ovvero più di 1 donna su 8, e aumenta con il progredire dell'età fino alla menopausa (50-55anni) per rallentare dopo la menopausa, dovuto al differente stimolo proliferativo che gli ormoni femminili (estrogeni) esercitano sull'epitelio mammario nei vari periodi della vita.

#### PROBABILITÀ DI SVILUPPARE UN CANCRO DELLA MAMMELLA IN BASE ALL'ETÀ

- 2,3% fino all'età 49 anni (1 su 43 donne - **5.000 nuove diagnosi anno prima dei 45aa**)
- 5,4% nella fascia di età 50-69 anni (1 su 18 donne)
- 4,5% nella fascia di età 70-84 (1 su 22 donne)

### ➤ Fattori riproduttivi/ormonali

- Sono più a rischio le donne che hanno avuto la prima mestruazione (menarca) in età precoce (prima dei 12 anni) e quelle che sono entrate in menopausa tardivamente (dopo i 55anni).
- Le donne che non hanno avuto gravidanze (nulliparità) o prima gravidanza dopo i 30anni, probabilmente per il potente stimolo differenziativo che ciascuna gravidanza, in particolare la prima, esercita sull'epitelio ghiandolare mammario, riducendone la suscettibilità alla trasformazione.
- Le madri giovani che hanno avuto più figli corrono meno rischi di chi ha un solo figlio dopo i trent'anni
- **Terapia ormonale sostitutiva durante la menopausa**, specie se con estrogeni ed estroprogestinici ad attività androgenica

### ➤ Fattori dietetici e metabolici

- **Sindrome Metabolica: predisposizione genetica** a specifiche alterazioni metaboliche, il cui sviluppo è **facilitato da uno stile di vita** sedentario e da una dieta ipercalorica, che si manifesta qualora vi sia la contemporanea presenza di almeno 3 dei fattori sotto riportati.

## Sindrome metabolica

Parametro	Valore limite
Elevata circonferenza vita	102 cm (uomo)
	88 cm (donna)
Elevati trigliceridi	≥ 150 mg/dl
Ridotto colesterolo HDL	< 40 mg/dl (uomo)
	< 50 mg/dl (donna)
Pressione sanguigna elevata	sistolica ≥ 130 e/o diastolica ≥ 85 mm/Hg
Elevata glicemia a digiuno	≥ 100 mg/dl

- **Obesità:** il tessuto adiposo (il grasso) in menopausa rappresenta la principale fonte di produzione di estrogeni circolanti, con conseguente stimolo della ghiandola mammaria proporzionale al volume del grasso addominale. Dopo la menopausa il sovrappeso e l'obesità determinano **un aumento tra il 30-50% del rischio** di sviluppare un tumore alla mammella.

Il grado di sovrappeso o di obesità può essere calcolato con l'**indice di massa corporea (BMI - Body Mass Index)** associato alla misura del giro vita, poiché il BMI non distingue il peso della massa grassa da quello della massa magra (muscoli), né indica dove e come la massa grassa è distribuita, e **il rischio aumenta se la massa grassa è accumulata sui fianchi e addome**. Per questo l'associazione col giro vita è un indice migliore.

### UGUALE BMI CON CORPORATURA DIVERSA

$$BMI = \frac{kg}{m^2}$$

**GIROVITA**

102 cm

88 cm

**VALORE DI BMI**

18.5-24.9	Normopeso
25-29.9	Sovrappeso
30-34.9	Obesità I grado
35-39.9	Obesità II grado
≥40	Obesità III grado





- **Dieta ad alto apporto calorico** ricca di grassi e di zuccheri raffinati con frequente consumo di carni rosse (OMS consiglia non oltre 500g di carne alla settimana) e eccesso di alcol (consigliato non superare 50ml vino rosso a pasto).



Solo la dieta mediterranea (**Patrimonio Culturale Immateriale dell'Umanità UNESCO**) con equilibrato consumo di frutta fresca, verdura e fibre vegetali, come il regolare esercizio fisico, ha dimostrato di ridurre il rischio di sviluppare patologie cardiovascolari, diabete, obesità, ipertensione arteriosa e tumori, tra cui il tumore al seno.

**Piramide Alimentare Mediterranea: uno stile di vita quotidiano**  
Linee Guida per la popolazione adulta

Porzioni frugali e secondo le abitudini locali  
Vino con moderazione e secondo le abitudini sociali

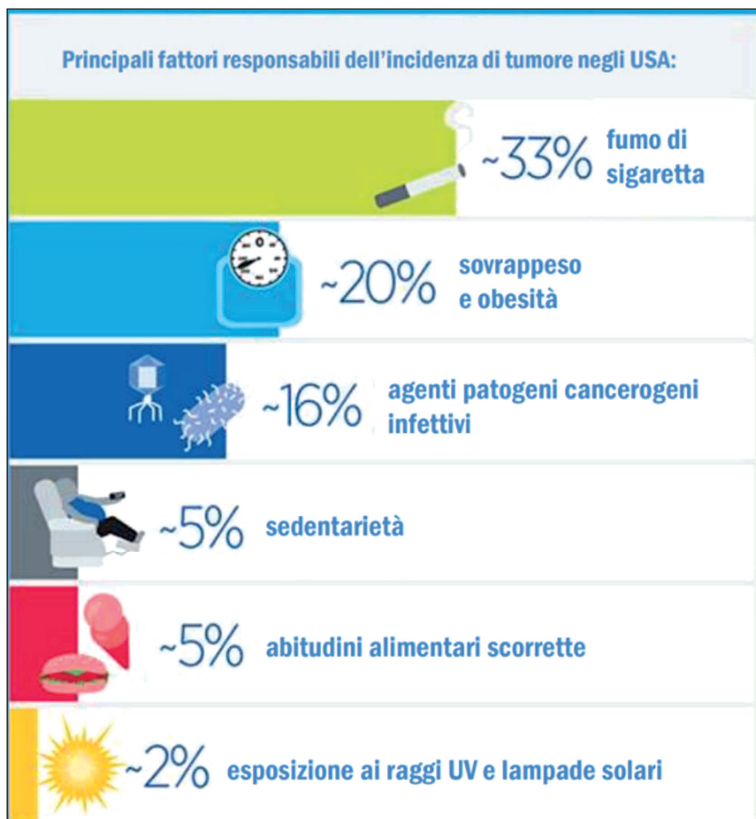


# Capitolo 1

- Precedenti displasie o neoplasie mammarie.
- Radioterapia del torace specialmente se prima dei 30 anni d'età, **con un'incidenza del 13–20 % tra i 40 e 45 anni**, simile a quella delle donne BRCA mutate
- Fattori psicologici. Vi sono prove evidenti come lo stress favorisca comportamenti non salutari come: l'abitudine al fumo, al consumo di alcol e droghe, come pure un'alimentazione smodata e ricca di alimenti poco salutari, che unitamente ad una vita sedentaria possono avere ripercussioni sull'incidenza dei tumori oltre che sulla prognosi e sulla qualità di vita del malato di cancro.
- Familiarità ed ereditarietà. (Cap 1.2)



**N.B. NON SI EREDITA IL TUMORE, MA LA PREDISPOSIZIONE**



L'intervento su questi fattori può ridurre il rischio in 20 anni dell'1,6% in menopausa, arrivando al 3,2% nelle donne con familiarità positiva e al 4,1% nelle donne ad alto rischio.



## 1.2 VACCINI: ARMA DI PREVENZIONE

### ❖ PREVENZIONE DEI CARCINOMI DA PAPPILLOMA VIRUS UMANO (HPV)

La vaccinazione anti HPV è **l'unica strategia veramente efficace contro i tumori maligni dovuti a HPV**, è una **prevenzione primaria** cioè rimuove la causa che dà origine al tumore evitando contatto con il virus.

Esistono oltre 120 varianti dell'HPV, ceppi responsabili dei tumori maligni sono:

**HPV6, HPV11** a basso rischio causano il 90% dei condilomi urogenitali e papillomi orali,

**HPV16 e HPV18** ad alto rischio, sono responsabili del **70% di tutti i tumori del collo dell'utero, vulva, vagina, ano, pene e rinofaringe**. Oltre il 75% delle donne sessualmente attive si infetta nel corso della vita con un virus HPV, soprattutto le giovani fino a 25 anni di età (circa 2.400 nuovi casi nel 2020 di carcinoma della cervice, pari all'1,3% di tutti i tumori incidenti nelle donne).

Gli uomini hanno una probabilità 5 volte superiore alla donna di infettarsi, spesso in modo inconsapevole poiché non vi sono al momento programmi di screening adeguati e il trattamento delle lesioni è tardivo. Il virus è presente nel liquido seminale ed è in grado di legarsi agli spermatozoi riducendone la motilità.

Nelle donne lo screening con il Pap-test, l'HPV DNA Test e la colposcopia permette una precoce individuazione delle lesioni pre-cancerose, potendole efficacemente trattare prima che la malattia si sviluppi.

La vaccinazione è **gratuita** per le ragazze e i ragazzi a partire dagli 11 anni di età, somministrata in due dosi a distanza di 6 mesi e in tre dosi se inizia dopo il compimento dei 15 anni, e nelle **donne con lesioni della cervice uterina** su prescrizione medica

È offerta in co-pagamento nelle donne tra i 18 e 45 anni

- Un vaccino bivalente, contro HPV 16 e 18, può essere eseguita soltanto in età adolescenziale fino a 14 anni
- Un vaccino quadrivalente, contro HPV 6, 11, 16 e 18, indicato in entrambi i sessi fino a 13
- Un vaccino nonavalente verso i ceppi di Papillomavirus 6, 11, 16, 18, 31,

La somministrazione avviene per via intramuscolare, nel braccio, a seconda dell'età, la vaccinazione completa consiste nella somministrazione di due o tre dosi di vaccino e, al momento, non sono necessari ulteriori richiami.

La vaccinazione gratuita non è uguale in tutte le Regioni, ti consigliamo di consultare le **pagine informative sulle disposizioni della tua Regione consultabili nel sito del ministero** al seguente link

[https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioCampagneVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&menu=campagne&p=dacampagne&id=1675, 52, 58,](https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioCampagneVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&menu=campagne&p=dacampagne&id=1675, 52, 58)

[http://media.aiom.it/userfiles/files/doc/iniziativa-campagne-eventi-pubblici/2016\\_Opuscolo\\_HPVPdf](http://media.aiom.it/userfiles/files/doc/iniziativa-campagne-eventi-pubblici/2016_Opuscolo_HPVPdf)

### ❖ PREVENZIONE DELLE INFEZIONI

I pazienti con tumore mammario sono più suscettibili alle infezioni batteriche e virali, il rischio varia in base all'età, allo stadio di malattia, al tipo e intensità del trattamento e talvolta possono rivelarsi estremamente severe fino a compromettere non solo la prosecuzione delle cure oncologiche ma l'esistenza stessa. È quindi importante, dove possibile, prevenire le infezioni immunizzandosi con vaccinazioni specifiche.

# Capitolo 1

## Vaccini possono essere:

Vaccini **inattivati**: preparati con componenti (parziali o globali) di batteri o virus o da loro prodotti.

Vaccini **vivi attenuati**: Sono vaccini che usano una forma viva mitigata del virus o del batterio.

Vaccini **ricombinanti**: geneticamente ingegnerizzati, sono costituiti da antigeni e inattivati.

I vaccini possono contenere sostanze “adiuvanti” che ne aumentano la risposta immunitaria.

Generalmente la neoplasia da sola non causa un’immunodeficienza (riduzione delle difese immunitarie) tale da non consentire la vaccinazione, è tuttavia consigliabile, se possibile, completare la vaccinazione prima dell’inizio della chemioterapia, dell’immunoterapia e della radioterapia: 4 settimane per i vaccini vivi e 2 settimane per i vaccini inattivati.

**Vaccini inattivati e ricombinanti possono essere somministrati durante la chemioterapia**, se il paziente è in buone condizioni cliniche, non ha infezioni o tossicità d’organo

**Non vanno somministrati vaccini vivi attenuati.**

In caso di **grave neutropenia** in chemioterapia **non va somministrato alcun vaccino.**

Il ciclo vaccinale interrotto con l’inizio della chemioterapia va ripreso e completato dopo tre mesi dalla fine della chemioterapia, poiché la risposta potrebbe non essere ottimale. La rivaccinazione non è necessaria quando le vaccinazioni sono state somministrate prima dell’inizio della terapia.

## È importante assicurare anche l’immunità dei familiari e caregiver

Nei pazienti oncologici **sono consigliate**:

- vaccinazione **antinfluenzale** con **vaccino antinfluenzale stagionale adiuvato** ripetuto ogni stagione, è indicata anche nel corso della terapia. La somministrazione di due dosi di vaccino contro l’influenza può essere utile se è la prima volta che si esegue la vaccinazione.

- vaccinazione **anti-pneumococcica non lascia memoria immunologia ed è indicato per ampliare la protezione da polmonite pneumococcica**. Può essere offerta simultaneamente alla vaccinazione antinfluenzale o separatamente e in qualsiasi stagione dell’anno

È indicata la somministrazione di PCV-13 seguito da PPV-23, con un intervallo di almeno 8 settimane tra l’ultima dose, una seconda dose di vaccino PPV-23 dopo un intervallo di 5 anni è indicata in pazienti con meno di 65 anni.

- vaccinazione **anti-SARS-CoV-2 (COVID)** con **vaccini a RNA messaggero** (PfizerBioNTech/Moderna). Il vaccino Vaxzevria di Astra Zeneca non è indicato, come da Circolare del Ministero della Salute dell’8 marzo 2021

- vaccinazione **anti-Herpes Zoster (fuoco di S. Antonio): il vaccino ricombinante adiuvato si è dimostrato più efficace** del vaccino vivo attenuato, può essere somministrato con il vaccino anti influenza e pneumococco.

Il 90% degli adulti ha contratto infezione da virus della Varicella Zoster e un individuo su tre rischia di sviluppare un Herpes Zoster nel corso della vita, spesso complicato da dolore intenso che persiste anche dopo la risoluzione del quadro cutaneo (nevralgia postherpetica).



## CODICE EUROPEO CONTRO IL CANCRO

### 12 modi per ridurre il tuo rischio di cancro

- 1 Non fumare. Non consumare nessuna forma di tabacco.
- 2 Rendi la tua casa libera dal fumo. Sostieni le politiche che promuovono un ambiente libero dal fumo sul tuo posto di lavoro.
- 3 Attivati per mantenere un peso sano.
- 4 Svolgi attività fisica ogni giorno. Limita il tempo che trascorri seduto.
- 5 Segui una dieta sana:
  - Consuma molti e vari cereali integrali, legumi, frutta e verdura.
  - Limita i cibi ad elevato contenuto calorico (alimenti ricchi di zuccheri o grassi) ed evita le bevande zuccherate.
  - Evita le carni conservate; limita il consumo di carni rosse e di alimenti ad elevato contenuto di sale.
- 6 Se bevi alcolici di qualsiasi tipo, limitane il consumo. Per prevenire il cancro è meglio evitare di bere alcolici.
- 7 Evita un'eccessiva esposizione al sole, soprattutto per i bambini. Usa protezioni solari. Non usare lettini abbronzanti.
- 8 Osserva scrupolosamente le istruzioni in materia di salute e sicurezza sul posto di lavoro per proteggerti dall'esposizione ad agenti cancerogeni noti.
- 9 Accerta di non essere esposto a concentrazioni naturalmente elevate di radon presenti in casa. Fai in modo di ridurre i livelli elevati di radon.
- 10 Per le donne:
  - L'allattamento al seno riduce il rischio di cancro per la madre. Se puoi, allatta il tuo bambino.
  - La terapia ormonale sostitutiva (TOS) aumenta il rischio di alcuni tipi di cancro. Limita l'uso della TOS.
- 11 Assicurati che i tuoi figli partecipino ai programmi di vaccinazione contro:
  - l'epatite B (per i neonati)
  - il papillomavirus umano (HPV) (per le ragazze).
- 12 Partecipa a programmi organizzati di screening per il cancro:
  - dell'intestino (uomini e donne)
  - del seno (donne)
  - del collo dell'utero (donne).

Il Codice Europeo contro il cancro interessa le azioni che i singoli cittadini possono adottare per contribuire alla prevenzione del cancro che per essere efficace richiede che queste azioni individuali siano sostenute dalle politiche e dagli interventi del governo.

Per saperne di più sul Codice Europeo contro il cancro consulta il sito: <http://cancer-code-europe.iarc.fr>



## I.3 GENETICA E TUMORE DELLA MAMMELLA

I tumori della mammella e dell'ovaio sono malattie causate dalla combinazione ed interazione di diversi e numerosi fattori, definiti come fattori di rischio. Il Cancro della Mammella rappresenta il tumore più frequente nella donna. Il Carcinoma dell'Ovaio colpisce circa il 2% delle donne nei paesi occidentali, dove rappresenta la principale causa di morte per neoplasia ginecologica.

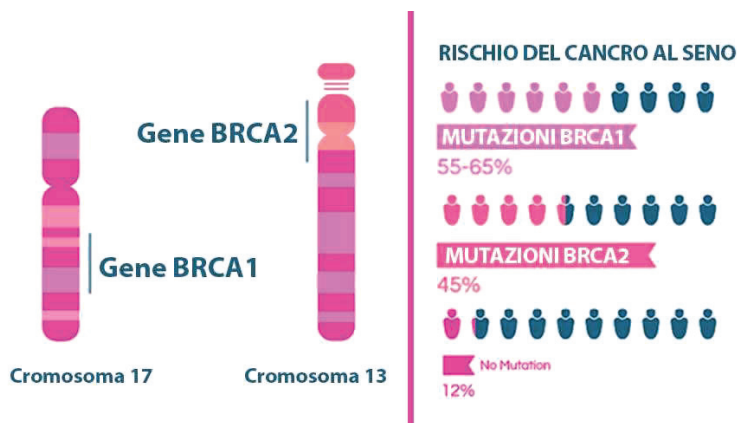
**La familiarità**, vale a dire la presenza all'interno della stessa famiglia (materna e/o paterna) di uno o più casi di tumore della mammella ed eventualmente anche di tumore dell'ovaio, rappresenta uno dei fattori di rischio noti, distinguendo tra "rischio familiare" e "rischio ereditario".

La maggior parte dei tumori della mammella è sporadica, cioè dovuto ad una **mutazione nelle cellule somatiche** (cioè del tessuto d'origine), **pertanto non viene ereditata poiché confinata al tessuto neoplastico**. Circa un **18% possono definirsi familiari** mentre il **13% è dovuto ad una predisposizione ereditaria** correlata a geni ad alta e moderata penetranza.

I due geni principalmente coinvolti nella predisposizione ereditaria di tali neoplasie sono il gene **BRCA1 ed il gene BRCA2**. Le mutazioni a carico di questi geni conferiscono un aumentato rischio di sviluppare un tumore della mammella rispetto alla popolazione generale pari a 10.5 volte in più per BRCA1 e 5.8 volte superiore per BRCA2.

Inoltre vi è un aumentato rischio di sviluppare un tumore mammario controlaterale dopo 20 anni dalla prima diagnosi pari al 53 e 65% rispettivamente per le BRCA1 e BRCA2 mutate.

Mentre nella popolazione generale 1/500-1.000 soggetti è affetto da una patologia legata a mutazioni nei geni BRCA1 e BRCA2, **1/40 individui di origine Ebraica Ashkenazita** è portatore di una mutazione BRCA1/BRCA2.



Altri geni ritenuti responsabili pari a 1.5-7.5 volte in più rispetto alla popolazione generale sono MSH6, BARD1, ATM, CHEK2, RAD51C, RAD51D, e PALB2.



Vi sono altre mutazioni genetiche piuttosto rare che correlano con varie manifestazioni patologie ereditarie, tra cui anche un significativo aumento rispetto alla popolazione normale del rischio di sviluppare un carcinoma mammario.

Tavolo 2

Malattie associate ai 12 geni di suscettibilità al cancro al seno.

BCSG	Spettro di malattia		
	Maligno	Benigno	Confine
<i>ATM</i>	Cancro al seno, cancro colorettales, cancro gastrico, cancro al pancreas, cancro alla prostata		
<i>BARD1</i>	Tumore al seno		
<i>BRCA1</i>	Cancro al seno, cancro alle ovaie, cancro al pancreas, cancro alla prostata		
<i>BRCA2</i>	Cancro al seno, melanoma, cancro alle ovaie, cancro al pancreas, cancro alla prostata		
<i>CDH1</i>	Cancro al seno, cancro gastrico	Sindrome BCD*	
<i>CHEK2</i>	Cancro al seno, cancro del colon-retto, cancro gastrico, cancro del rene, cancro della prostata, osteosarcoma, cancro della tiroide		
<i>NF1</i>	Tumore al cervello, cancro al seno, leucemia, sarcoma	Displasia ossea, macchie caffè-latte, disabilità intellettiva, amartoma dell'iride, neurofibroma, stenosi polmonare, pelle	GIST, Paranglioma, Feocromocitoma
<i>PALB2</i>	Cancro al seno, cancro alle ovaie, cancro al pancreas, cancro alla prostata		
<i>PTEN</i>	Tumore al cervello, cancro al seno, cancro del colon-retto, cancro dell'endometrio, cancro del rene, melanoma, cancro della tiroide	Ceratosi acrale, autismo, malformazione cerebrovascolare, papule facciali, polipi amartomatosi gastrointestinali, lipoma, macrocefalia, pigmentazione maculare, papillomatosi della mucosa orale, cheratosi palmoplantare, tiroide, trichilemmoma, fibroma	

GI, gastrointestinale; BCD, blefarocelodonto; SCST, tumore stromale del cordone sessuale; GIST, tumore stromale gastrointestinale.

### ➤ **Sindrome carcinoma gastrico diffuso familiare**

Le donne con **mutazioni in CDH1** hanno un rischio del **60%** di sviluppare un carcinoma lobulare della mammella entro gli **80** anni

### ➤ **SINDROME DI COWDEN (PTEN Hamartoma Tumor Syndromes)**

Colpisce 1 persona ogni 200.000, caratterizzata da plurime lesioni benigne (**amartomi**) della cute (90-100%), mammella, tiroide, tubo digerente, endometrio; papillomi della mucosa orale; ed elevato rischio di sviluppare tumori in età giovanile (**30-40** anni) della **mammella (85%)**, tiroide, endometrio, rene e colon-retto.

**Nell'80% dovuta a mutazioni nel gene PTEN**, ma sono coinvolti anche altri geni: KLLN, SDHB, SDHD, AKT1, PIK3CA.

#### **Follow-up per pazienti con mutazioni PTEN:**

- Ecografia tiroide anche dall'età di 18 anni.
- Fra 35-40 anni colonscopia e ecografia renale biennale.
- Screening mammografico e ecografie transvaginali annuali dall'età di 30 anni.

- **SINDROME DI PEUTZ-JEGHERS (JPS)** rara < 1/25.000-300.000  
Mutazione del gene *STK11* (19p13.3) è responsabile della malattia nel 80-94% delle famiglie. Caratterizzato da polipi diffusi intestinali e lentiggini (melanosi) della mucosa buccale, della regione anale e delle dita. Si associa ad aumento del rischio per carcinoma dell'ovaio, del testicolo, del pancreas e **della mammella (carcinoma duttale)**
- **SINDROME DI LI-FRAUMENI (LFS) 50% mutazione di TP53.** Rara Il rischio di sviluppare un tumore è del 15% a 15 anni, dell'80% nelle donne a 50 anni e del 40% negli uomini della stessa età. Predispone a sarcomi dei tessuti molli e osso, carcinoma mammario giovanile utile **MRI per il carcinoma della mammella dopo i 20 anni.**

Esiste un **cospicuo numero di famiglie in cui, nonostante vi siano caratteristiche fortemente suggestive della presenza di una predisposizione ereditaria al cancro, non vengono evidenziate mutazioni in geni noti.** Tali famiglie necessitano comunque di essere prese in carico per un'adeguata strategia di sorveglianza specifica e diversificata rispetto a quella dei tumori sporadici.

Il test genetico deve essere effettuato prima di tutto su di un componente della famiglia che abbia già sviluppato la malattia (caso indice). Se non disponibile il caso indice, si può offrire l'analisi ad un parente sano che abbia una probabilità di mutazione maggiore del 10%.

Accedere al test genetico non sempre permette di avere risposte sicure, è possibile ottenere:

- **Un risultato informativo:** la mutazione predisponente è stata identificata,
- **Un risultato non informativo:**
  - la mutazione predisponente non è stata identificata ma non si può escluderne la presenza;
  - identificata una mutazione di significato incerto cui non è possibile attribuire un valore di rischio (VUS).

**Avere un risultato positivo in persone sane di famiglie ad alto rischio non significa che si svilupperà sicuramente un tumore** o che reciderà se ha già avuto un tumore al seno, ma permette di attuare tutte le strategie di sorveglianza con protocolli specifici e di prevenzione (per far sì che ciò non accada o che accada il più tardi possibile). Altrettanto avere un risultato negativo o incerto non esclude a priori l'insorgenza di un tumore e ogni tipo di risposta va interpretata da un genetista e rivista in base all'anamnesi personale e familiare del paziente.

**Solo se il risultato è informativo, il test genetico può essere esteso agli altri membri della famiglia** che desiderino effettuarlo, a partire dai 18 anni di età. Non è indicata l'esecuzione del test nei minorenni, poiché l'aumento del rischio di tumori inizia con l'età adulta.

**Il counseling genetico** deve favorire e promuovere una scelta informata autonoma e consapevole rispetto sia al test genetico (quando indicato) sia alle scelte di sorveglianza e/o prevenzione. La consulenza psicologica viene inclusa nel percorso oncogenetico trasversalmente nelle diverse fasi.





<b>Criteria per avvio consulenza genetica oncologica in paziente con carcinoma mammario</b>
---

<b>Storia personale di:</b>
-----------------------------

Variante patogenetica nota in un gene predisponente in un familiare
---

Uomo con carcinoma mammario
-----------------------------

Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico
--

Donna con carcinoma mammario triplo negativo
--

Donna con carcinoma mammario bilaterale < 50 anni
---

Donna con carcinoma mammario a recettori ormonali positivi ≤ 45 anni
--

Donna con carcinoma mammario a recettori ormonali positivi e ≥ 4 linfonodi positivi
---

Donna con carcinoma mammario recettori ormonali positivi post CT neoadiuvante e CPS/EG score≥3
--

<b>Storia personale di carcinoma mammario 46-50 anni e familiarità di primo grado* per:</b>
---

Carcinoma mammario <50 anni
-----------------------------

Carcinoma ovarico non mucinoso o borderline a qualsiasi età
---

Carcinoma mammario bilaterale
-------------------------------

Carcinoma mammario maschile
-----------------------------

Carcinoma del pancreas
------------------------

Carcinoma della prostata
--------------------------

<b>Storia personale di carcinoma mammario &gt;50 anni e familiarità per carcinoma mammario, ovarico, pancreatico o prostatico in 2 o più parenti in primo grado* tra loro</b>
---

*\*Presenza di un familiare di primo grado (genitore, fratello/sorella, figlio/a) con le caratteristiche di malattia specificate. Per il lato paterno della famiglia, considerare anche familiari di secondo grado (nonna, zie).*

L'unico approccio che si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di sviluppare il tumore mammario del 90-100% è la **mastectomia bilaterale profilattica**, cioè l'asportazione di entrambe le ghiandole mammarie in assenza di tumore.

Anche l'intervento di **salpingo-ovariectomia bilaterale profilattica** in donne BRCA mutate si correla con una riduzione del rischio di carcinoma mammario del 50% circa.

Per quanto riguarda la chemoprevenzione (terapia medica che può prevenire e contrastare l'insorgenza e lo sviluppo di tumori) in donne BRCA mutate, i dati sono ancora molto limitati e basati esclusivamente sull'uso del Tamoxifene e dell'Anastrozolo, che riducono il rischio del 50% di sviluppare tumori a recettori positivi.

**Le strategie di sorveglianza** consigliate in donne portatrici di mutazione BRCA non sottoposte a chirurgia profilattica si basano soprattutto sull'utilizzo della RM mammaria annuale a partire dai 25 anni associata alla mammografia dai 35 anni. In alcune realtà l'aggiunta dell'ecografia mammaria viene proposta a distanza di 6 mesi dalla RM/mammografia.

Nelle donne con cancro unilaterale e documentata mutazione BRCA1 o BRCA2 la mastectomia profilattica controlaterale comporta una diminuzione della mortalità da cancro della mammella.

## La Genetica medica a supporto delle Breast units

- Identificazione della mutazione patogenetica
- Inquadramento della patologia
- Definizione del percorso terapeutico (approccio chirurgico e farmacologico)
- Individuazione dei familiari a rischio e test genetici a cascata
- Individuazione di nuove associazioni gene-malattia
- Programmazione del corretto follow-up e approcci preventivi
- Valutazione di possibili rischi riproduttivi
- Diagnosi prenatale
- Diagnosi preimpianto

Per la **terapia medica** delle donne affette da carcinoma mammario **BRCAMutato HER2negativo**, esistono oggi dei farmaci (PARP inibitori) che hanno dimostrato un vantaggio di sopravvivenza in casi ad alto rischio di recidiva se dati per un anno al termine delle chemioterapia/ormonoterapia (neo)adiuvante; nella malattia metastatica hanno dimostrato un vantaggio rispetto alla chemioterapia nell'aumentare la sopravvivenza libera da progressione anche se non un vantaggio significativo in sopravvivenza globale.

Nella malattia metastatica BRCA mutata, l'Olaparib è indicato dopo terapia con antraciclina e taxani e derivati del platino nel tumore triplo negativo, mentre il Talazoparib possiede la stessa indicazione anche per i tumori ormonoresponsivi.

In considerazione della disponibilità dei PARP inibitori nel quadro metastatico ed adjuvante è possibile una nuova forma di **counseling genetico finalizzato al trattamento** (Mainstreaming Cancer Genetics-MCG), con cui gli Oncologi Medici e altri specialisti del percorso diagnostico e terapeutico oncologico richiedono direttamente la valutazione genetica sia per le pazienti con tumore della mammella da sottoporre a chirurgia primaria, sia per le pazienti con tumore mammario metastatico che possono disporre di terapie target con i PARP inibitori. Il counselling genetico a scopo clinico viene definito **minicounseling**.

### RICORDA

In Italia le persone che hanno un tumore e rispondono ai criteri di rischio ereditario, accedono ai **test genetici di screening gratuitamente**.

Il percorso per i familiari a rischio, invece, varia da regione a regione.

**L'esenzione D99 o D97 per individui sani a rischio non è disponibile su tutto il territorio**, in alcune regioni gli individui "sani" a rischio pagano il ticket sia per il test genetico sia per gli esami successivi.

L'esenzione è attiva in Emilia-Romagna, Liguria, Lombardia, Toscana, Piemonte, Valle d'Aosta, Campania, Sicilia, Puglia, Veneto e Provincia autonoma di Trento.

Esistono tuttavia difformità tra le diverse delibere in merito al trattamento della diagnosi precoce tra i due sessi, le età di inizio dello screening e la tipologia di esami previsti. Si consiglia di **rivolgersi alle Breast Unit di riferimento territoriale per maggiori dettagli sui percorsi locali**.



## I.4 SCREENING MAMMOGRAFICO

### Importanza e i vantaggi dei programmi organizzati -Alfonso Frigerio

I nuovi casi stimati di tumore in Italia nel 2022 secondo i più recenti dati ministeriali, dei Registri Tumori e dell'ONS (Osservatorio Nazionale Screening) sono circa 390.000, di cui 185.000 nelle donne.

**Il tumore più frequente nella donna è quello della mammella, con un'incidenza in aumento e stimata in circa 55.000 nuovi casi nell'anno.**

Tra le donne che vivono dopo una diagnosi di tumore, **il tumore mammario rappresenta anche la patologia a maggior prevalenza** (numero di viventi dopo una diagnosi di tumore), **con oltre 800.000 donne in Italia.**

Una malattia antica, di cui si hanno notizie storiche che risalgono alle prime civiltà del bacino del Mediterraneo (dagli egizi in poi), eppure ancora terribilmente attuale, come ci dimostrano i dati riportati.

**Lo screening mammografico di popolazione**, cioè l'invito regolare di tutte le donne nelle fasce di età più a rischio, si è dimostrato l'intervento di sanità pubblica che negli ultimi cinquant'anni è stato capace di interrompere, grazie alla diagnosi anticipata, una storia di insuccessi durata millenni.

Dopo il primo grande studio prospettico randomizzato condotto a New York tra il 1963 e il 1970 (studio HIP), che per primo dimostrò una riduzione significativa nella mortalità nel gruppo di donne invitate a controlli mammografici ripetuti, altri grandi studi eseguiti in varie nazioni (specialmente in Svezia) negli anni '70-'80 del secolo scorso convalidarono tale risultato e diedero il via ai grandi programmi organizzati di screening mammografico "di servizio", spesso su base nazionale o regionale, che si diffusero gradualmente in molte parti del mondo, e sempre più estesamente negli anni 1990-2010 (a Torino dal 1991).

**Ora i programmi di screening mammografico di popolazione sono una realtà consolidata, all'interno dei quali si è potuto dimostrare che la riduzione di mortalità, nelle donne che aderiscono agli inviti, può toccare il 50-60%.**

Certo, il cancro mammario non è un problema completamente risolto (resta una quota di forme più subdole e aggressive, che talvolta rendono vani gli sforzi di diagnosi e terapia), tuttavia la sinergia tra la diagnosi precoce ottenibile con lo screening e gli straordinari progressi della terapia degli ultimi 20 anni ci ha portati a una situazione di enorme vantaggio rispetto a un passato anche recente.

**Ecco perché i programmi di screening mammografico meritano tutto il rispetto e il sostegno delle autorità sanitarie, con risorse e finanziamenti adeguati**, che ne consentano una gestione robusta e allo stesso tempo la possibilità di svolgere al loro interno progetti di studio controllati, finalizzati al miglioramento delle tecniche e dei protocolli.

**E naturalmente i programmi di screening meritano l'attenzione della popolazione femminile**, che dovrebbe poter usufruire di un patrimonio scientifico, organizzativo, assistenziale così rilevante per la propria salute ed **essere incoraggiata ad aderire agli inviti ricevuti.**

# Capitolo 1

Va sottolineata la superiorità dello screening organizzato regionale, rispetto all'effettuazione di controlli periodici presso centri pubblici o privati **non inseriti in un progetto controllato**, screening cosiddetto 'opportunistico'.

I centri dello screening organizzato sono sottoposti a processi di valutazione continua e garantiscono livelli elevati di formazione degli operatori, i quali lavorano nel contesto di centri dedicati, in stretta collaborazione con le strutture multidisciplinari dei Centri di Senologia.

Anche nello studio francese recentemente pubblicato (9 dicembre 2022) su Cancer Epidemiology, **lo screening organizzato ha dimostrato la sua maggiore efficacia**, con livelli di sopravvivenza significativamente migliori **oltre ai noti benefici dal punto di vista dell'equità**, estendendo i potenziali vantaggi della diagnosi a tutta la popolazione, indipendentemente dalle condizioni socioeconomiche.

## Screening Mammografico in Italia

Lo screening mammografico è una attività di **prevenzione secondaria periodica** rivolta a **donne sane asintomatiche** al fine di individuare carcinomi mammari **in stadio precoce** e offrire trattamenti meno aggressivi e più efficaci, con l'obiettivo di ridurre la mortalità da carcinoma mammario e migliorare la qualità della vita delle donne.

I programmi di screening prevedono la **gratuità di tutti gli esami necessari alla diagnosi**

### PERCORSO DELLO SCREENING MAMMOGRAFICO



Nel 2021 in Italia sono stati **eseguiti 1.937.375 esami di screening mammografico**, sono stati diagnosticati:



- **9.845 tumori invasivi** (5,1 casi ogni 1.000 donne sottoposte a screening)
- 1.316 carcinomi duttali in situ
- 1.343 lesioni benigne.
- **2.786 tumori invasivi inferiori ai 10mm**

## CHI HA DIRITTO ALLO SCREENING

<b>Test di screening: mammografia</b>
<p><b>Donne 45-49 anni</b> Adesione spontanea al primo accesso e successivo re-invito da parte del programma di screening con cadenza annuale. Le donne 45enni ricevono una lettera informativa che descrive il programma di screening e le invita a contattare i centri di screening per prendere un appuntamento per effettuare una mammografia.</p>
<p><b>Donne 50-69 anni</b> Invito attivo da parte del programma di screening tramite lettera con appuntamento prefissato (modificabile contattando i <i>call centre</i> attivi) per effettuare una mammografia ogni due anni.</p>
<p><b>Donne 70-75 anni</b> Adesione spontanea con cadenza biennale.</p>

Considerato il costante incremento dell'aspettativa di vita, l'American Cancer Society suggerisce di continuare ad eseguire la mammografia periodica fino a quando la donna è in buone condizioni di salute e ha un'aspettativa di vita uguale o superiore a 10 anni.

Tutte le donne residenti o domiciliate in una regione **in età per lo screening mammografico**, che non hanno ricevuto la lettera di convocazione, **possono accedere direttamente al programma** contattando il centro di screening della propria zona o rivolgendosi al Centro Prenotazioni e prenotare l'esame nei seguenti casi:

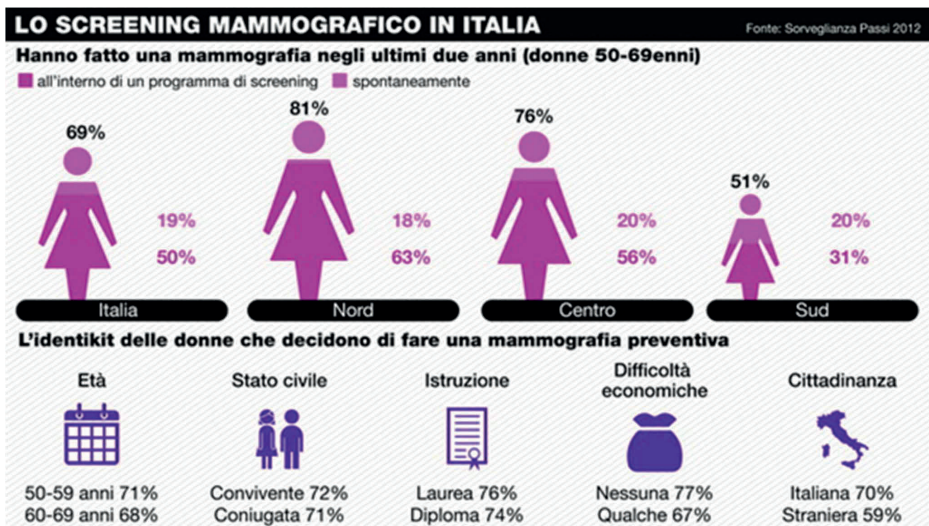
- se non hanno mai effettuato un test di screening
- se il precedente test era negativo e, in attesa di un nuovo invito, si sono presentati dei sintomi
- se, dopo l'ultimo test eseguito, è passato un intervallo di tempo uguale o superiore a quello previsto dal programma di screening.

### Codice di esenzione D03 - Prevenzione oncologica

Consente la mammografia gratuita alle donne dai 40-45 anni che non possono accedere ai centri di screening e alle donne dai 50-69 anni che non aderiscono allo screening ma eseguono spontaneamente l'esame presso centri senologici.

([http://www.ccmnetwork.it/screening/intro\\_legislazione](http://www.ccmnetwork.it/screening/intro_legislazione))

## PURTROPPO L'ADESIONE È ANCORA SCARSA IN MOLTE AREE.



### Il programma prevede due livelli di approfondimento:

- mammografia senza rilascio delle immagini (**I Livello**). Se negativa, la risposta viene inviata a casa con l'invito per l'esame successivo.
- **se si evidenziano immagini dubbie e occorrono ulteriori indagini (II Livello)** la paziente viene richiamata tramite telefonata per sottoporsi ad esami di approfondimento (ecografia - biopsia), circa il 6.1% degli esami eseguiti nell'anno.

La maggior parte di questi casi dubbi non è dovuta alla presenza di un tumore, ma è necessario eseguire questi esami supplementari proprio per esserne sicuri. Tale livello prevede la consegna scritta del referto con l'esito degli esami eseguiti e la programmazione dei controlli e provvedimenti successivi a breve o lungo termine.

## 1.5 GLI STRUMENTI DI DIAGNOSI PRECOCE

### ❖ Mammografia

Attualmente, **per le donne tra i 45 e i 69 anni, la mammografia è il test più efficace** per individuare i tumori che non danno ancora sintomi e non sono palpabili.

La mammografia è una radiografia del seno. Per ottenere un risultato chiaro è necessario comprimere le mammelle. Questa compressione può risultare fastidiosa o leggermente dolorosa, specie dopo il 10° giorno del ciclo, ma dura pochi secondi, con **minima esposizione ai raggi x**.

La Mammografia digitale consente di aumentare la risoluzione dell'immagine memorizzata su computer, identificando microcalcificazioni sospette con diametro oltre 1 mm, che appaiono come aree puntiformi chiare sullo sfondo scuro, o come noduli chiari se più grandi.



Il personale che effettua la mammografia è altamente qualificato e le apparecchiature utilizzate sono tecnologicamente avanzate e controllate. Per una maggiore sicurezza sulla diagnosi, **ogni esame viene letto da due radiologi esperti**. Ogni radiologo deve leggere  $\geq 5.000$  mammografie all'anno.

**La mammografia come screening è indicata dopo i 45 anni, ma rimane l'esame iniziale d'elezione in caso di lesioni sospette a qualsiasi età.**

## ❖ **ESAMI DI APPROFONDIMENTO**

In genere, ogni 100 donne che effettuano una mammografia, circa 5 devono ripetere l'esame o sottoporsi ad approfondimenti. Per 4 su 5 si tratta in realtà di 'falsi allarmi', in quanto gli approfondimenti escludono la presenza di un tumore. Lo svantaggio è rappresentato principalmente dall'ansia che la donna può provare in tali situazioni

Le donne che sono richiamate per accertamenti possono effettuare a completamento uno o più esami di approfondimento.

### ➤ **Esame Clinico del Seno –Visita Senologica**

Permette di raccogliere un'accurata anamnesi familiare e personale, oltre a consentire un'accurata ispezione del seno e delle ascelle, utile per individuare eventuali nodi palpabili o anormali secrezioni del capezzolo e valutare il percorso diagnostico più idoneo. **Da sola non ha tuttavia alcun valore predittivo.**

**- Valutazione clinica della mammella: non evidenza di efficacia nello screening**



### ➤ **Ulteriori Mammografie**

Permettono di ottenere immagini ingrandite e più dettagliate, interpretare meglio eventuali anomalie rilevate e valutare più dettagliatamente lesioni di piccole dimensioni o alterazioni localizzate in sedi poco accessibili alla mammografia standard.

In alcuni centri viene utilizzata la **Tomosintesi mammaria** o mammografia digitale tridimensionale ad alta definizione, che consente di ricostruire la mammella nella sua completezza e un risparmio della dose radiante rispetto alle proiezioni mammografiche aggiuntive. Presenta maggiore accuratezza diagnostica con un 15% in meno di richiami per indagini diagnostiche aggiuntive e **29% in più di carcinomi mammari riscontrati**, specie in caso di seno denso. È raccomandata dalle linee guida della European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC) come tecnica di approfondimento nei casi di sospetto clinico e di richiamo allo screening.

# Capitolo 1

## ➤ **Ecografia Mammaria**

È un esame indolore, che utilizza gli ultrasuoni rilevati attraverso una sonda fatta scorrere con una lieve pressione sulla mammella. Permette di controllare noduli palpabili oppure evidenziati dalla mammografia ed è in grado di distinguere se sono solidi o contengono del liquido (cisti). È un **esame complementare alla mammografia, non la sostituisce**, in caso di seno denso e lesioni dubbie alla mammografia.

È anche utilizzata per effettuare la biopsia con precisione e il **posizionamento di repere preoperatorio** della lesione (traccia di carbone vegetale, clips metallica, tracciante radioattivo) per facilitarne l'individuazione in corso dell'intervento chirurgico.

## ➤ **Biopsia**

È una metodica ambulatoriale, effettuata in caso di riscontro di un nodulo o una zona sospetti, le cellule prelevate vengono poi esaminate consentendo di stabilirne la natura e le caratteristiche biologiche, con un'attendibilità diagnostica di oltre il 95%. A seconda della lesione può essere eseguita tramite:

### ▪ **Agoaspirato**

È un esame di semplice esecuzione, effettuato utilizzando un ago sottile montato su una siringa o un apparecchio automatico sotto guida ecografica. La durata è di pochi secondi e in genere non determina dolore o altri sintomi significativi, a parte un possibile leggero sanguinamento. Questo esame permette di prelevare un campione di cellule da esaminare al microscopio (**esame citologico**).

### ▪ **Ago biopsia o biopsia percutanea**

Si esegue in ambulatorio, in anestesia locale viene prelevato un frammento della lesione attraverso la cute.

È necessario **sospendere i farmaci anticoagulanti** qualche giorno prima e concordare con il medico eventuale terapia sostitutiva. Può essere eseguita sotto guida ecografica oppure sotto guida stereotassica (Mammotone), quest'ultima è una procedura computerizzata che permette prelievi multipli di tessuto dall'area sospetta che viene poi analizzato al microscopio (**esame istologico**).

## ➤ **Istologico conferma la presenza del tumore e ne definisce le caratteristiche**

- tipo istologico (duttale-lobulare-intraduttale ecc... invasivo o in situ)
- il grado di differenziazione delle cellule, ovvero quanto conservano le caratteristiche delle cellule da cui derivano e quindi quanto più sono aggressivi man mano che le perdono
  - G1 ben differenziato (mantiene le caratteristiche)
  - G2 moderatamente differenziato (mantiene parte delle caratteristiche)
  - G3 scarsamente differenziato (ha perso completamente le caratteristiche)
- presenza o no dei recettori ormonali per estrogeni (ER) e progesterone (PgR) sulla membrana cellulare delle cellule tumorali, la quantità viene espressa in percentuale.
- la frazione di crescita delle cellule (Ki67), cioè la velocità di crescita espressa in percentuale.





- la presenza e la quantità sulla membrana cellulare del Recettore B2 per il fattore di crescita epidermico umano (HER2 - Human Epidermal growth factor Receptor2), proteine che normalmente regolano diverse funzioni di crescita e di riparazione della cellula ma se sono sovra espresse rendono più rapida e pericolosa la crescita cellulare. L'espressione di HER2 viene quantizzata con + preceduto da valori numerici crescenti:
  - HER2=0 negativo
  - HER2=1+ basso
  - HER2=2+ equivoco, in questo caso si esegue la valutazione dell'espressione del gene che produce il recettore HER2 (FISH), se sovra espresso è considerato positivo (HER 2+ FISH positiva) viceversa sarà considerato HER2 negativo 2+
  - HER2 1+ - HER2 2+ oggi sono classificati come **HER2 Low**
  - HER2=3+ positivo (presente nel 25% delle cellule dei carcinomi mammari)

Queste caratteristiche sono presenti in modo variabile in ciascun tumore mammario individuando **forme molto diverse tra loro sebbene simili**, le diverse caratteristiche di ciascun tumore sottoposto a biopsia indirizzano insieme all'estensione della malattia la scelta terapeutica iniziale più idonea per ciascuna persona, ovvero se chirurgica o medica.

In alcuni casi può essere necessario un approfondimento di livello superiore come la **Risonanza magnetica nucleare (RM)**, tecnica diagnostica che utilizza campi magnetici di elevata intensità applicati al distretto corporeo da esaminare senza esporre a radiazioni ionizzanti. Fornisce immagini dettagliate tridimensionali che permettono una migliore definizione della lesione specie ai fini chirurgici. Richiede l'utilizzo del mezzo di contrasto endovenoso per distinguere le aree sane dai tumori maligni e in situ.

È consigliabile eseguire l'esame nella seconda o terza settimana del ciclo mestruale per evitare che stimolazioni ormonali, fisiologiche o farmacologiche, della ghiandola mammaria possano interferire. È utilizzata per studiare lo stato delle protesi mammarie.

**N.B. Non possono** sottoporsi a questo tipo di esame **le donne portatrici di pacemaker o di dispositivi ad attivazione magnetica** (elettrodi e neurostimolatori). Esistono anche dispositivi compatibili certificati.

I nuovi espansori cutanei non sono più un problema, ma è consigliabile chiedere conferma al chirurgo se sia possibile fare la Risonanza

### **LIMITI DELLO SCREENING MAMMOGRAFICO**

- non sempre la mammografia è in grado di evidenziare il tumore quando è presente. In alcuni casi la mammella è molto densa (cioè contiene molte ghiandole) e ciò rende difficile l'identificazione del tumore

- ci sono casi in cui la malattia si sviluppa molto rapidamente nell'intervallo tra due test di screening. È quindi importante prestare sempre attenzione ai cambiamenti, nel caso, recarsi dal proprio medico o contattare il centro di screening.

## 1.6 SCREENING DELLE DONNE AD ALTO RISCHIO

**Sono considerate ad alto rischio le donne che presentano:**

- mutazione BRCA1 o BRCA2;
- rischio 20–25% secondo i comuni modelli di predizione del rischio;
- sindrome di Li-Fraumeni, di Cowden, del carcinoma gastrico diffuso familiare
- pregressa radioterapia toracica tra i 10 e i 30 anni;

Nelle donne ad alto rischio i controlli strumentali vengono iniziati all'età di 25 anni o 10 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane.

Nelle donne ad alto rischio su base eredo-familiare è indicata la **Risonanza Magnetica Mammaria con mezzo di contrasto annuale**.

Numerosi studi hanno mostrato che **l'associazione di mammografia e ecografia, anche a cadenza semestrale, non apportano guadagno diagnostico**, pertanto nelle donne con età inferiore a 35 anni possono essere evitate. La combinazione di mammografia ed ecografia è invece opportuna nelle donne ad alto rischio che non possono eseguire la RM.

**Nelle donne con precedente radioterapia toracica la mammografia risulta più efficace** rispetto alla Risonanza con mezzo di contrasto per la maggiore incidenza di carcinoma duttale in situ con microcalcificazioni e minore neoangiogenesi.

A partire dai 25 anni, o almeno da 8 anni dopo la radioterapia toracica, dovrebbero essere inserite in un programma di sorveglianza dedicato con RM con mezzo di contrasto bilaterale annuale alternata con cadenza semestrale a mammografia bilaterale o tomosintesi, raggiunta l'età per lo screening organizzato sarà valutata la possibilità di aderire al protocollo di screening annuale o biennale con eventuale tomosintesi o se proseguire con screening intensivo in base all'entità di rischio.

In Italia, con la determina del 29.11.2017, AIFA ha inserito il Tamoxifene nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale per il trattamento preventivo del carcinoma mammario in donne sane ad alto rischio (**Chemioprevensione**). In età premenopausale andrebbe proposto solo il tamoxifene a 20 mg/die per 5 anni a partire dai 35 anni dopo aver completato il proprio desiderio di gravidanza.

La riduzione del rischio è significativa per tumori con recettori ormonali positivi ma non con recettori ormonali negativi.