



RETE ONCOLOGICA PAZIENTI ITALIA



# CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRECOCE

**INFORMAZIONI  
PER LE PAZIENTI**

A cura di:  
*Stefania Gori*  
*Alessia Levaggi*  
*Federica Miglietta*  
*Alessandra Modena*



Marzo 2025  
4<sup>a</sup> versione

# CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRECOCE

## INFORMAZIONI PER LE PAZIENTI

A cura di:

***Stefania Gori***

U.O.C. Oncologia Medica, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR)

***Alessia Levaggi***

S.C. Clinica di Oncologia Medica, IRCCS AOU Policlinico San Martino, IST Genova

***Federica Miglietta***

Oncologia Medica2, Istituto Oncologico Veneto IOV- IRCCS, Padova

***Alessandra Modena***

U.O.C. Oncologia Medica, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR)

# SOMMARIO

1. Dati epidemiologici	4
2. Cenni di anatomia	4
3. Fattori di rischio	5
Fattori di rischio non modificabili	5
Fattori di rischio modificabili	6
4. La diagnosi precoce: è possibile?	6
Screening	6
Autopalpazione	7
5. I sintomi	8
6. Come viene posta la diagnosi?	8
Esami strumentali	8
Agospirato e agobiopsia	9
7. Quali sono gli stadi del tumore?	10
8. Esami richiesti per la stadiazione	12
9. Quali sono i trattamenti?	12
10. Chirurgia	12
Chirurgia mammaria	12
Chirurgia ascellare omolaterale	13
Possibili complicanze chirurgiche	13
11. Il referto anatomo-patologico	15
12. I test genomici	19
13. Radioterapia	20
Effetti collaterali	20
14. Terapia medica adiuvante	21
Chemioterapia	22
Terapia ormonale	26
Terapia ormonale associata a un inibitore delle cicline (CDK 4/6)	28
Terapia anti-HER2	29
Immunoterapia	29
Inibitori di PARP (Olaparib)	29
15. Terapia medica neo-adiuvante	30
Quali terapie mediche in neo-adiuvante?	30
16. Counseling genetico	31
17. Studi clinici	32
18. Dove mi curo?	33
Bibliografia	34

## 1. DATI EPIDEMIOLOGICI

Nel 2020 in Italia sono stati diagnosticati 54.976 nuovi casi di tumore maligno della mammella femminile. Non considerando i carcinomi cutanei, il carcinoma mammario è la neoplasia più diagnosticata nelle donne, in cui circa un tumore maligno ogni tre (30%) è un tumore mammario; nell'arco della vita, il rischio di sviluppare un tumore della mammella riguarda circa 1 donna su 8. Considerando le frequenze nelle varie fasce d'età, il cancro della mammella rappresenta il tumore più frequentemente diagnosticato tra le donne sia nella fascia d'età 0-49 anni (41%), sia nella classe d'età 50-69 anni (35%), sia in quella più anziana  $\geq 70$  anni (22%). Il carcinoma mammario rappresenta in Italia la prima causa di morte per tumore nelle donne, con 12.995 decessi nel 2017 (fonte ISTAT), al primo posto anche nelle diverse età della vita.

Dalla fine degli anni Ottanta si osserva una

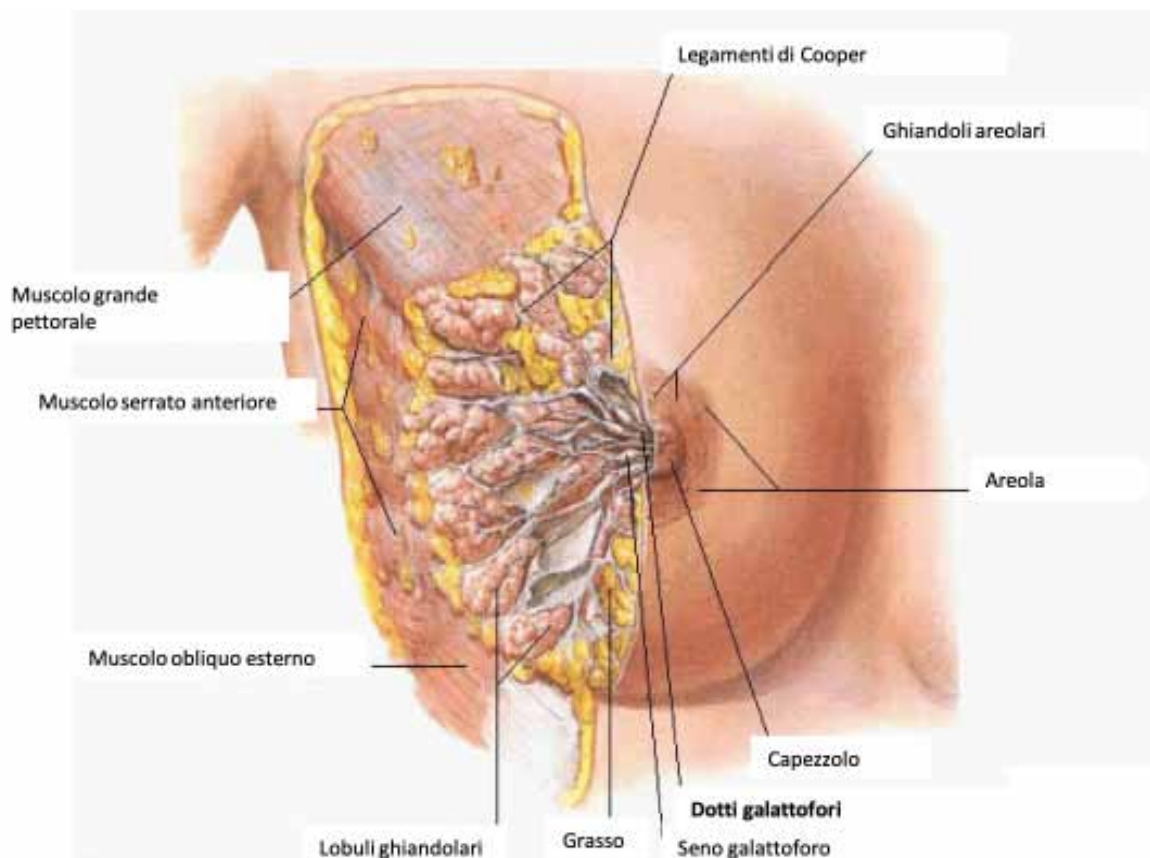
moderata, ma continua tendenza alla diminuzione della mortalità per carcinoma mammario (-0,8%/anno), attribuibile ad una più alta sensibilità dei test e quindi all'anticipazione diagnostica e ai progressi terapeutici. La sopravvivenza a 5 anni delle donne con tumore della mammella in Italia è pari all'87%.

## 2. CENNI DI ANATOMIA

La mammella è una ghiandola formata da un complesso di strutture simili ad acini (lobi) le cui cellule sono deputate alla produzione di latte.

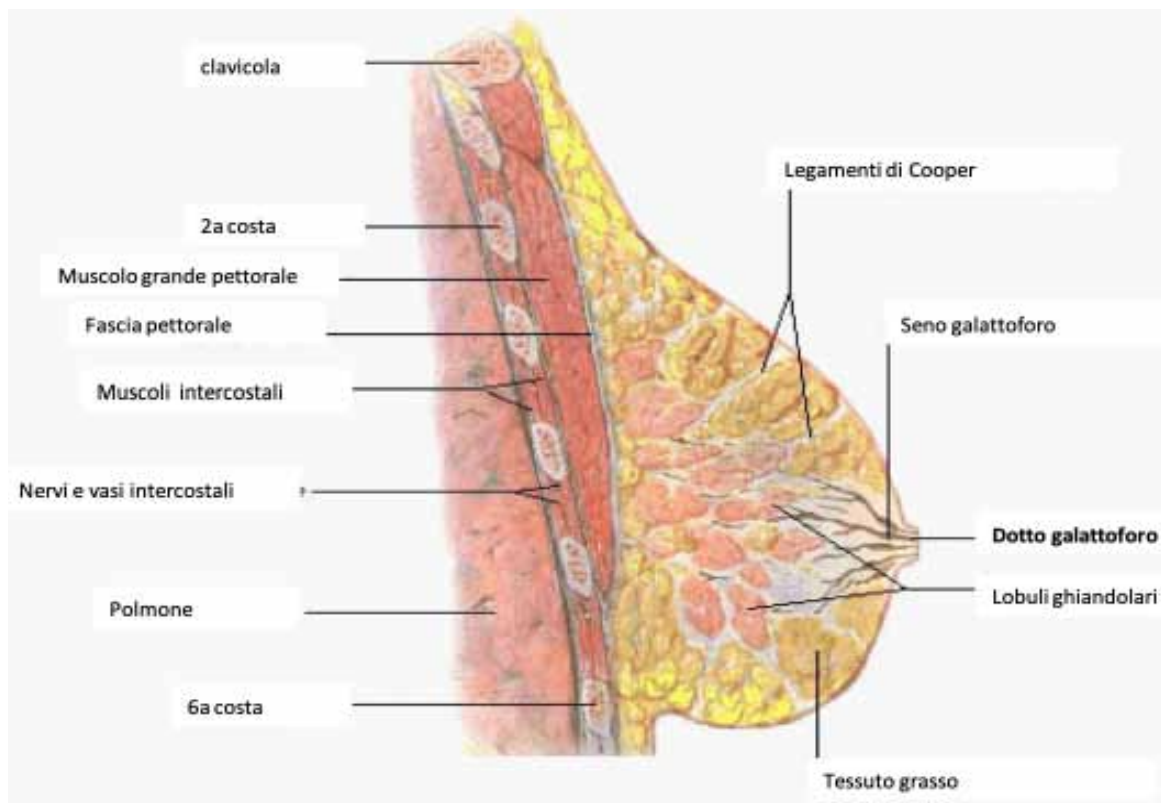
Più nel dettaglio la mammella è composta dalle seguenti strutture:

- tessuto ghiandolare, suddiviso in lobi, ognuno dei quali sbocca verso il capezzolo attraverso un sottile canale detto canale galattoforo;
- tessuto adiposo e tessuto fibroso che dividono e sostengono le ghiandole;



## CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRECOCE

Informazioni per le pazienti



- capezzolo che si trova all'apice della mammella, è di forma conica e presenta gli sbocchi dei dotti galattofori, chiamati pori lattiferi;
- areola che rappresenta la regione circolare pigmentata che circonda il capezzolo, del diametro di circa 3-5 cm. Le piccole sporgenze dell'areola sono determinate dallo sbocco superficiale delle ghiandole sebacee.

In ciascuna mammella si intersecano inoltre vasi sanguigni e vasi linfatici; questi ultimi, che trasportano un fluido incolore denominato linfa, conducono a piccoli organi, i linfonodi. Le principali stazioni di drenaggio linfatico per la mammella sono localizzate nel cavo ascellare, nella regione retrosternale e sopra la clavicola, alla base del collo.

Lo sviluppo e i cambiamenti della ghiandola avvengono principalmente sotto lo stimolo degli ormoni femminili, estrogeni e progesterone, con prevalenza del tessuto ghiandolare o del tessuto adiposo a seconda della fase ormonale e dell'età della donna. Generalmente la com-

ponente ghiandolare è molto rappresentata nelle donne giovani e in pre-menopausa; al contrario in post-menopausa e con l'avanzare dell'età il tessuto adiposo della mammella tende ad aumentare.

### 3. FATTORI DI RISCHIO

#### Fattori di rischio non modificabili

**Età:** l'incidenza del tumore mammario appare fortemente correlata all'età, essendo estremamente rara prima dei 25 anni. La probabilità di ammalarsi aumenta infatti con l'aumentare dell'età della donna, con una probabilità di sviluppo di cancro al seno del 2.3% fino a 49 anni (1 donna su 43), del 5.4% tra 50 e 69 anni (1 donna su 18) e del 4.5% tra 70 e 84 (1 donna su 22). Questa correlazione con l'età potrebbe essere legata al continuo e progressivo stimolo proliferativo endocrino che l'epitelio mammario subisce nel corso degli anni, unito al progressivo danneggiamento del DNA.

## CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRECOCE

Informazioni per le pazienti

**Fattori riproduttivi:** una lunga durata del periodo fertile, con un menarca precoce (<12 anni) e una menopausa tardiva (>55 anni) rappresenta un fattore di aumentato rischio a causa di una più lunga esposizione dell'epitelio ghiandolare agli stimoli proliferativi degli estrogeni ovarici; la nulliparità, una prima gravidanza a termine dopo i 30 anni e il mancato allattamento al seno costituiscono altri fattori di rischio.

**Familiarità ed ereditarietà:** il rischio di sviluppare un carcinoma mammario aumenta nelle donne con una storia familiare positiva per tale neoplasia. Anche se la maggior parte dei carcinomi mammari sono forme sporadiche, il 5%-7% risulta essere legato a fattori ereditari, 1/4 dei quali determinati dalla mutazione di due geni: BRCA-1 e BRCA-2. Nelle donne portatrici di mutazioni del gene BRCA-1 il rischio di ammalarsi nel corso della vita di carcinoma mammario è pari al 65% e nelle donne con mutazioni del gene BRCA-2 pari al 40%.

**Pregressa radioterapia** (a livello toracico e specialmente se prima dei 30 anni d'età).

**Precedenti displasie o neoplasie mammarie:** una storia personale di carcinoma mammario invasivo ma anche lesioni benigne (iperplasia duttale con o senza atipie e il carcinoma lobulare in situ) e un'elevata densità mammaria rappresentano condizioni associate ad un aumentato rischio di sviluppare un carcinoma mammario.

### Fattori di rischio modificabili

**Fattori ormonali e metabolici:** un incrementato rischio di sviluppare carcinoma mammario è stato dimostrato nelle donne che assumono terapia ormonale sostitutiva durante la menopausa, specie se basata su estroprogestinici sintetici ad attività androgenica e in quelle che assumono contraccettivi orali.

L'obesità è un fattore di rischio riconosciuto, probabilmente legato all'eccesso di tessuto adiposo che in post-menopausa rappresen-

ta la principale fonte di sintesi di estrogeni circolanti, con conseguente eccessivo stimolo ormonale sulla ghiandola mammaria. Più recentemente anche la sindrome metabolica (caratterizzata dalla presenza di almeno tre tra i seguenti fattori: obesità addominale, alterato metabolismo glucidico, elevati livelli di colesterolo e/o trigliceridi e ipertensione arteriosa) è risultata correlata ad un incrementato rischio di carcinoma mammario. Alla base di tale sindrome vi è una predisposizione genetica, ma al suo sviluppo contribuiscono in modo chiaro anche stili di vita modificabili basati su sedentarietà e diete ipercaloriche.

**Fattori dietetici e stile di vita:** una dieta ad alto apporto calorico ricca di grassi e di zuccheri raffinati o con frequente consumo di carni rosse e di alcol aumenta il rischio di sviluppare un tumore al seno. Al contrario la dieta mediterranea, e più in generale un elevato consumo di frutta fresca e verdura e di fibre vegetali riducono il rischio. Anche il regolare esercizio fisico riduce il rischio di sviluppare un tumore al seno.

## 4. LA DIAGNOSI PRECOCE: È POSSIBILE?

### Screening

Il miglioramento delle indagini diagnostiche impiegate per la diagnosi precoce del tumore al seno ha fatto sì che possano essere rilevati tumori molto piccoli, che non sono apprezzabili alla palpazione o addirittura alterazioni che precedono la formazione della neoplasia.

In Italia, il Servizio Sanitario Nazionale offre a tutte le donne di età compresa tra i 50 ed i 69 anni lo **screening mammografico**, cioè la possibilità di eseguire ogni due anni una mammografia. In alcune regioni, l'offerta dello screening è stata ampliata alle donne tra i 45 e 49 anni d'età (con una periodicità annuale) e, in

## CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRECOCE

Informazioni per le pazienti

altre regioni, alle donne fino a 74 anni. La riduzione del rischio di mortalità per le donne con età 50-69 anni è stimata essere pari al 23% per le donne inviate (aderenti e non) e del 40% per le donne aderenti allo screening. Tale programma di screening ha portato a:

- una riduzione della mortalità per carcinoma mammario;
- una riduzione del numero di interventi demolitivi poiché il tumore viene individuato quando ancora è di piccole dimensioni;
- una prognosi migliore dei tumori individuati con lo screening, verosimilmente legata alla diagnosi precoce.

Nelle altre fasce d'età la mammografia andrebbe eseguita personalizzando la cadenza sulla base anche dei fattori di rischio quali la storia familiare e la densità del tessuto mammario.

### Autopalpazione

Per quanto non abbia dimostrato efficacia nello screening non bisogna poi dimenticare l'importanza di eseguire periodicamente un auto-esame del seno che può consentire a ciascuna donna di conoscere la propria mammella e di apprezzarne gli eventuali cambiamenti che potrebbero manifestarsi nel periodo di intervallo tra un esame e il controllo successivo.

L'autopalpazione può essere eseguita dalla donna a partire dai 20 anni di età, una volta al mese, pochi giorni dopo l'inizio del flusso mestruale (al 5°-6° giorno) oppure subito dopo la sua cessazione poiché in questi giorni diminuisce la stimolazione della ghiandola mammaria da parte degli estrogeni e quindi si riduce la tensione mammaria (che potrebbe creare un inutile allarmismo a causa di una maggiore nodularità della ghiandola) e diventa più facile eseguire le manovre di autopalpazione.

Se la donna è in gravidanza o in menopausa, il momento in cui eseguire l'autopalpazione è indifferente.

### COME SI ESEGUE?

- 1** Davanti allo specchio, in un ambiente ben illuminato, la donna deve osservare le mammelle tenendo le braccia distese lungo i fianchi. Possono essere presenti eventuali imperfezioni naturali del seno: infatti, solo raramente le due mammelle sono del tutto identiche. La donna deve fare attenzione a modifiche dei seni: un'alterazione del contorno, come un gonfiore, una retrazione cutanea o una forma anomala, diversa dal solito dei capezzoli.
- 2** Le mammelle vanno poi osservate tenendo le braccia ben alzate, mettendo in evidenza la zona ascellare, e successivamente anche di profilo, per controllare la linea delle mammelle ed evidenziare irregolarità o vere e proprie sporgenze.
- 3** Mentre appoggia le braccia sul bacino e spinge forte in modo da contrarre i muscoli del petto, deve osservare le eventuali imperfezioni naturali del seno.
- 4** A questo punto, piegare il braccio destro dietro la nuca e cominciare a palpare delicatamente la mammella destra con la mano sinistra e le dita tese, per identificare eventuali masse anomale, indurimenti o ispessimenti. L'operazione va quindi ripetuta sul seno sinistro usando la mano destra.
- 5** Stringere delicatamente i capezzoli tra le dita per rilevare possibili fuoriuscite di liquido (siero o sangue: aiutarsi in tal caso con un fazzoletto).
- 6** Sdraiarsi (mettendo un cuscino sotto la spalla destra mettendo la mano destra sotto la nuca. A questo punto cominciare a palpare delicatamente la mammella destra con la

## CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRECOCE

Informazioni per le pazienti

mano sinistra e le dita tese, per identificare eventuali masse anomale, indurimenti o ispessimenti (ripetendo le manovre descritte nel punto 4).

L'operazione va quindi ripetuta sul seno sinistro usando la mano destra, naturalmente spostando il cuscino a sinistra. Anche la zona tra seno e ascella va sondata con cura.

Questo controllo mensile del seno può essere eseguito mentre si sta sotto la doccia. Infatti, certe modificazioni a carico delle mammelle risultano più agevolmente percepibili quando la pelle è umida e i tessuti mammari sono rilassati dal calore dell'ambiente.

**Se nel corso dell'autopalpazione la donna evidenzia la presenza di un nodulo, di un infossamento, di una secrezione dal capezzolo, è importante informare il medico, che prescriverà le indagini diagnostiche adeguate per arrivare a una diagnosi corretta.**

**Non bisogna avere paura:** gli esami diagnostici potrebbero infatti evidenziare solo una lesione benigna!

Nel caso in cui, invece, venisse diagnosticato un carcinoma, bisogna pensare che più è precoce la diagnosi, maggiori sono le possibilità di guarigione

## 5. I SINTOMI

La maggior parte dei tumori del seno non dà segno di sé e non provoca dolore. È importante rivolgersi al medico quando alla vista o al tatto siano presenti:

- uno o più noduli della mammella (s'intende per nodulo un indurimento circoscritto fisso o mobile o una parte di consistenza diversa rispetto al resto del seno) o della zona ascellare
- variazioni di forma o dimensioni della mammella
- fuoriuscita di liquido dal capezzolo: il liquido può uscire spontaneamente (macchie sul reggiseno o sui vestiti) oppure quando il capezzolo viene toccato o spremuto e può avere colori diversi (trasparente, giallo, verdastro, rosso vivo, rosso scuro)
- cambiamenti di aspetto della pelle, del capezzolo o dell'areola come infossamenti o retrazioni, gonfiori, arrossamenti, calore, screpolature.

## 6. COME VIENE POSTA LA DIAGNOSI?

**La diagnosi di carcinoma invasivo viene posta grazie ad esami strumentali e successivo ago- aspirato e/o ago-biopsia.**

### Esami strumentali

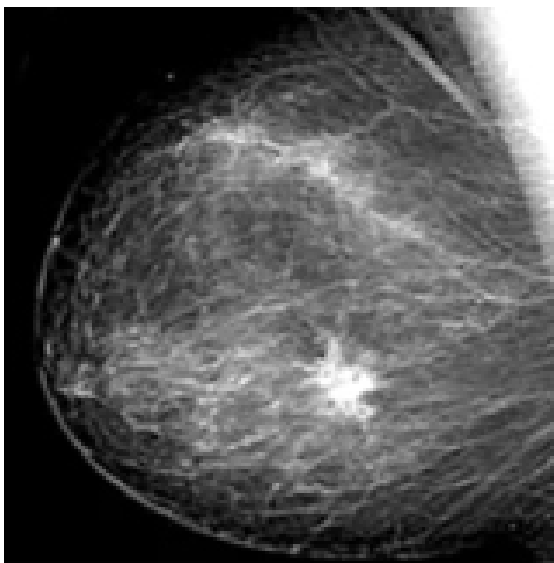
Gli esami di primo livello che possono portare alla diagnosi di un carcinoma mammario sono la **Rx-mammografia** e l'**ecografia mammaria**.





## CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRECOCE

Informazioni per le pazienti



La Rx-mammografia è l'esame di elezione per la ricerca dei tumori al seno soprattutto nelle donne al di sopra dei 40 anni.

Essa si basa sui raggi X che, attraversando il seno, imprime l'immagine su una lastra (o nel computer) potendo così identificare la presenza di noduli, microcalcificazioni o altri segni indiretti di un tumore.

La Rx-mammografia può avere dei limiti diagnostici sulla mammella densa (ricca di tessuto ghiandolare mammario e povera di tessuto grasso), quale si registra nelle pazienti giovani e più in generale in età fertile. In questi casi lo studio viene completato con l'esecuzione di un'ecografia mammaria.

L'ecografia impiega ultrasuoni per rilevare la presenza di un nodulo e ne studia la consistenza, solida o liquida, definendone la natura benigna, dubbia, maligna.

La Risonanza Magnetica (MRI) delle mammelle è invece un esame di secondo livello.

La Risonanza Magnetica delle mammelle viene infatti impiegato a giudizio del radiologo o dello specialista dopo una mammografia e/o un'ecografia, nei casi dubbi o in presenza di un carcinoma accertato, per una migliore stadiazione locale. Tale metodica è in grado di inter-

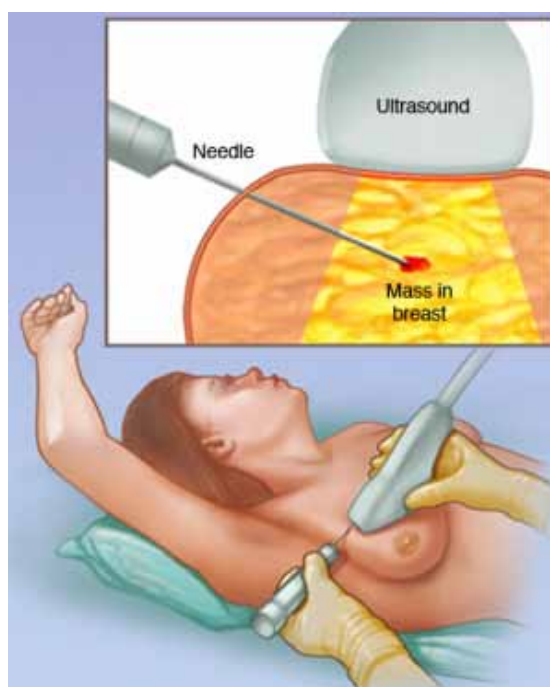
pretare la natura delle lesioni mammarie non tanto sulla base dell'aspetto morfologico quanto piuttosto sulla base delle caratteristiche di impregnazione del mezzo di contrasto radio-magnetico: un uptake del mezzo di contrasto intenso e rapido è tipico delle lesioni maligne.

### AGOASPIRATO e AGOBIOPSIA

L'eventuale identificazione di noduli o formazioni sospette porta in genere il medico a consigliare un **agoaspirato** o un **ago-biopsia**.

L'**agoaspirato** è un esame durante il quale si preleva con un ago sottile un campione di cellule da un nodulo mammario e si ottiene così un esame citologico che consente di stabilirne la natura.

L'**ago-biopsia** è una tecnica che preleva un campione di tessuto da una zona o da un nodulo ritenuto sospetto, potendo ottenere un esame microistologico per identificare la natura e le caratteristiche biologiche del tessuto maligno. In presenza di microcalcificazioni evidenziate dall'esame mammografico può essere eseguito il **mammotome**, una metodica che permette di effettuare in contemporanea più prelievi



*Esecuzione di agoaspirato durante ecografia mammaria*

biopsie di tessuto mammario da sottoporre ad esame istologico. È una procedura indolore che si esegue in anestesia locale, sotto guida mammografica (stereotassica).

## 7. QUALI SONO GLI STADI DEL TUMORE?

La stadiazione consiste nella classificazione schematica della patologia tumorale secondo parametri che ne descrivono l'estensione. La conoscenza dello stadio della malattia è importante per fornire alla paziente le cure più appropriate, oltre che per formulare una prognosi. Il sistema più usato è il sistema TNM dove T descrive le dimensioni del tumore, N lo stato dei linfonodi ed M indica se esiste malattia a distanza (metastasi); l'insieme di questi tre parametri identifica lo stadio. Va sottolineato che il carcinoma mammario **INVASIVO** è una entità completamente diffe-

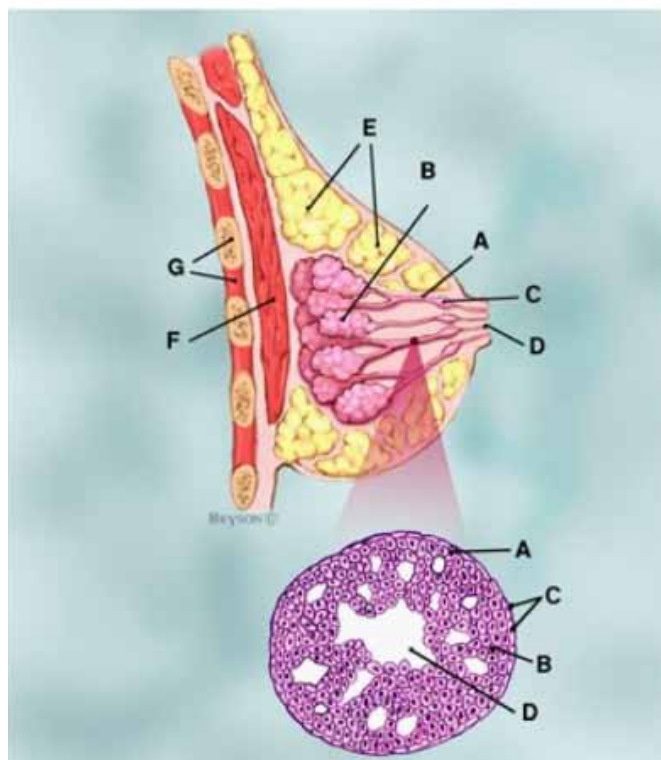
rente dal carcinoma mammario **NON** invasivo. Il **carcinoma mammario non invasivo o carcinoma duttale in situ o carcinoma intraduttale (DCIS = ductal carcinoma in situ)** è confinato all'interno dei dotti galattofori, non supera la membrana basale di questi dotti e non ha la capacità di dare metastasi nei linfonodi ascellari né negli organi distanti. Rappresenta lo stadio più precoce (detto Stadio 0 nella classificazione TNM).

Il carcinoma duttale in situ viene trattato in un altro Quaderno ROPI ("il carcinoma mammario duttale in situ" 2021- [www.reteoncologicaropi.it](http://www.reteoncologicaropi.it)).

Il carcinoma mammario invasivo, argomento di questo Quaderno, ha invece la capacità di infiltrare il tessuto ghiandolare mammario circostante, di arrivare ai linfonodi regionali (metastasi linfonodali) e ad altri organi (metastasi a distanza).

Il carcinoma invasivo o infiltrante non di tipo

### CARCINOMA DUTTALE IN SITU



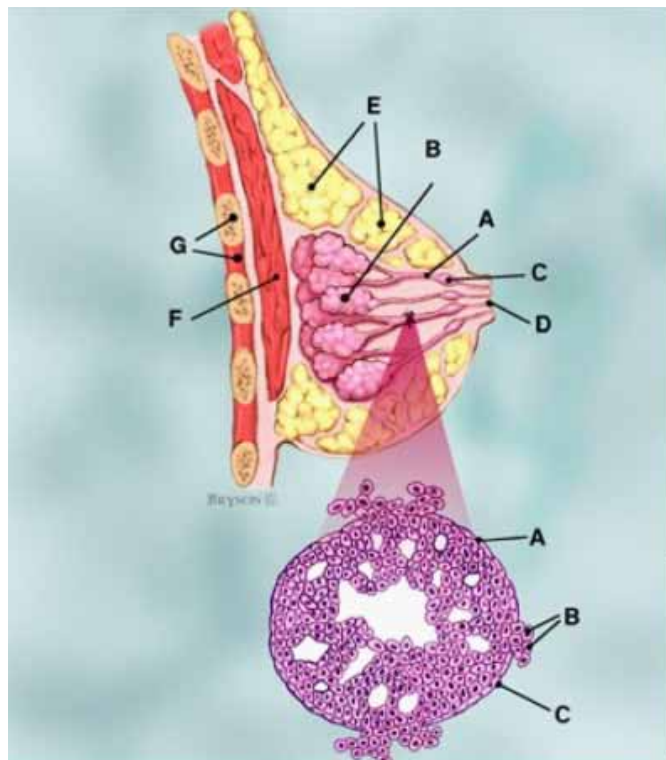
- A = Sistema duttale mammario
- B= Lobuli
- C = Sistema duttale mammario
- D= capezzolo
- E= Tessuto adiposo
- F= Muscolo toracico
- D= coste

- A= Cellule duttali
- B= **Cellule tumorali (entro il dotto)**
- C= **Membrana basale integra**
- D = Parte centrale del dotto

## CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRECOCE

Informazioni per le pazienti

**Carcinoma invasivo o infiltrante di tipo non speciale (no special type, NST), comunemente noto come carcinoma duttale di tipo non altrimenti specificato (classificazione 2019 WHO)**



A= Sistema duttale mammario  
 B= Lobuli  
 C = Sistema duttale mammario  
 D= capezzolo  
 E= Tessuto adiposo  
 F= Muscolo toracico  
 D= coste

A= Cellule duttali  
 B= Cellule tumorali che hanno distrutto la membrana basale  
 C= Membrana basale

speciale (no special type, NST) comunemente noto come carcinoma duttale di tipo non altrimenti specificato, comprende il 70-80% di tutti i carcinomi invasivi della mammella.

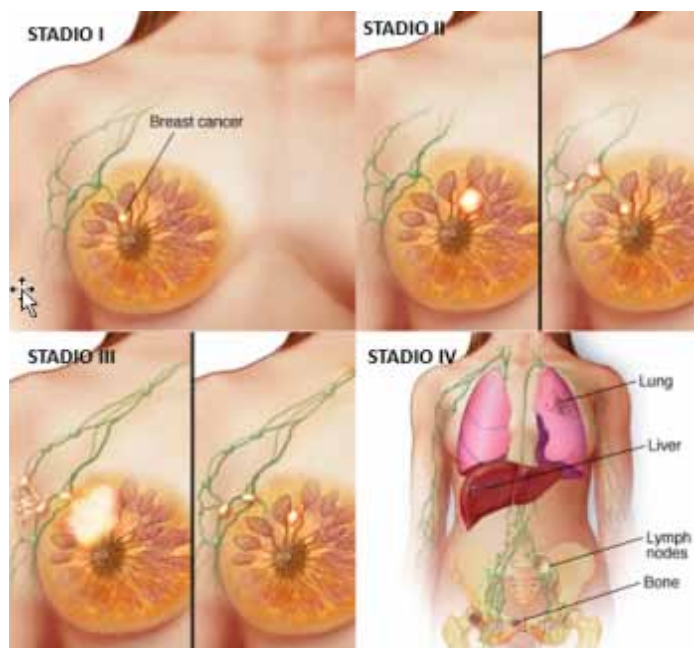
variabili e possono essere presenti metastasi nei linfonodi ascellari o sotto/sovra-claveari o della catena mammaria interna dello stesso lato, oppure il tumore può coinvolgere i

### Gli stadi del carcinoma mammario invasivo sono i seguenti.

**Stadio I:** è un tumore in fase iniziale, del diametro inferiore o uguale a 2 centimetri e senza metastasi nei linfonodi ascellari dello stesso lato (oppure con presenza di micrometastasi nei linfonodi ascellari dello stesso lato).

**Stadio II:** è anch'esso un tumore in fase iniziale, con diametro uguale o inferiore a 2 centimetri ma con la presenza di metastasi nei linfonodi ascellari dello stesso lato; oppure è un tumore del diametro superiore a 2 centimetri con la presenza o l'assenza di metastasi nei linfonodi ascellari dello stesso lato.

**Stadio III:** è un tumore localmente avanzato. Le dimensioni del tumore possono essere



tessuti contigui al seno (cute sovrastante e/o parete toracica).

**Stadio IV:** è un tumore che ha coinvolto altri organi al di fuori della mammella (per esempio fegato, ossa, polmoni etc) ove ha determinato la formazione di metastasi (metastasi a distanza).

## 8. ESAMI RICHIESTI PER LA STADIAZIONE

Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo in stadio iniziale (Stadio I e II), il riscontro di metastasi a distanza asintomatiche (cioè che non danno sintomi clinici) è così basso che non vi è indicazione all'effettuazione di scintigrafia ossea, ecografia epatica e Rx-torace. Una scintigrafia ossea e una TC torace-addome sono indicati in presenza di sintomi sospetti per metastasi a distanza oppure nelle pazienti a più elevato rischio di presenza di metastasi asintomatiche alla diagnosi (per esempio, nelle pazienti con metastasi ascellari clinicamente evidenti, con tumori mammari di diametro superiore a 5 centimetri, con caratteristiche biologiche aggressive).

La PET-TC con FDG è indicata solo come approfondimento diagnostico dopo aver eseguito gli esami convenzionali.

## 9. QUALI SONO I TRATTAMENTI?

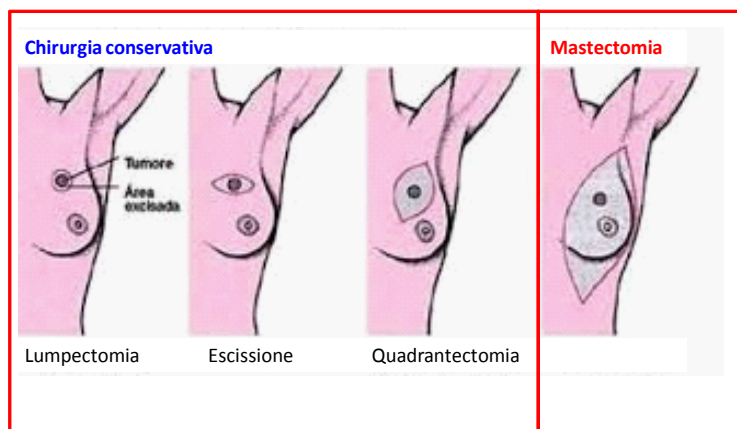
I tumori mammari sono un gruppo eterogeneo di malattie per le quali oggi sono disponibili molti tipi di terapie tra loro alternative o complementari, che vanno dalla chirurgia alla radioterapia, dall'ormonoterapia alla chemioterapia. La paziente che riceve una diagnosi di carcinoma invasivo della mammella sarà seguita da un team di medici specialisti (Gruppo

Multidisciplinare) composto da radiologo, chirurgo senologo, anatomo-patologo, oncologo, radioterapista e chirurgo plastico che valuterà sulla base dello stadio, delle caratteristiche biologiche del tumore e delle condizioni di salute della paziente, quale sia la strategia più efficace.

## 10. CHIRURGIA

### Chirurgia mammaria

#### 1) Chirurgia conservativa



- Lumpectomia/escissione/quadrantectomia: asportazione del tumore con un'area di tessuto circostante (nel caso della quadrantectomia consiste solitamente nell'asportazione di un ampio settore di ghiandola mammaria pari ad un quadrante). L'intervento può essere considerato radicale se i margini chirurgici risultano "no ink on tumor", ovvero non infiltrati dal tumore.

#### 2) Chirurgia demolitiva

- Mastectomia totale: asportazione della ghiandola mammaria, della cute sovrastante e del complesso areola-capezzolo.
- Mastectomia con risparmio di cute ("skin-sparing"): asportazione della ghiandola mammaria e del complesso areola-capezzolo, conservando tutto o parte del rivestimento cutaneo della mammella.

## CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRECOCE

Informazioni per le pazienti

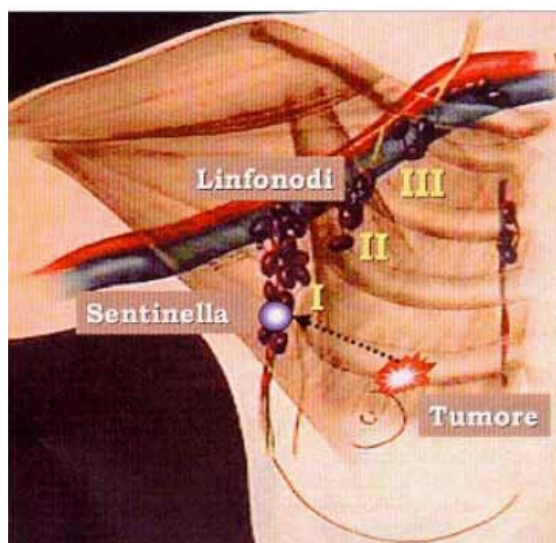
- Mastectomia con risparmio del complesso areola-capezzolo (“nipple-sparing”): asportazione della ghiandola mammaria con preservazione del complesso areola capezzolo.

### Chirurgia ascellare omolaterale

La tecnica più diffusa è la **biopsia del linfonodo sentinella**, che consiste nell’asportazione del primo linfonodo che riceve la linfa dall’area del seno affetta da tumore e che per primo può essere interessato da cellule tumorali. Viene individuato iniettando nella mammella una sostanza radioattiva ed eseguendo poi una linfoscintigrafia che permette di individuare il linfonodo che ha captato la sostanza iniettata.

Se il linfonodo sentinella dovesse risultare metastatico, dovrà essere valutato se completare l’intervento con l’asportazione degli altri linfonodi ascellari tramite la **dissezione o svuotamento ascellare** oppure no.

### Linfonodo sentinella



### Possibili complicanze chirurgiche

**Sieroma:** in sede di intervento e, in particolare, nel cavo ascellare può formarsi un gonfiore

dovuto ad una raccolta di siero che può durare anche qualche settimana dopo l’intervento per poi ridursi progressivamente.

Inizialmente può essere necessario aspirare il siero con una siringa; con il tempo il movimento contribuirà a ripristinare la circolazione linfatica e venosa, favorendo il riassorbimento del sieroma. Se il gonfiore si ripropone nel tempo, potrebbe essere utile sottoporsi a linfodrenaggio manuale ad opera di fisioterapisti specializzati.

**Linfedema:** la rimozione chirurgica dei linfonodi del cavo ascellare può causare una rallentata circolazione linfatica dell’arto superiore che può tradursi, nei mesi successivi o anche dopo anni, in un gonfiore visibile al braccio o a parti di esso. Il gonfiore può inizialmente manifestarsi in una parte dell’arto (braccio, avambraccio, mano) e regredire spontaneamente.



La manifestazione sporadica può, nel tempo, divenire permanente e l’arto essere stabilmente gonfio.

È importante che il linfedema venga curato precocemente, non appena compare, da personale specializzato. La terapia d’elezione è rappresentata dal trattamento fisico decongestivo comprendente vari provvedimenti terapeutici che possono essere combinati tra loro come la mobilizzazione dell’arto, il linfodrenaggio manuale, la pressoterapia, la contenzione elastica o il bendaggio multistrato linfologico. Una terapia farmacologica può essere utile solo se di supporto alla terapia fisica. Raramente vi è indicazione alla chirurgia che, comunque, non può prescindere dal trattamento fisico a lungo termine.

## CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRECOCE

Informazioni per le pazienti

**Linfangite:** il linfedema e la rallentata circolazione linfatica possono predisporre l'arto a processi infiammatori o infettivi che si manifestano con arrossamento della cute, dolore, calore, febbre e aumento del volume dell'arto. Gli episodi di linfangite possono essere causati da qualche evento traumatico come punture di insetti, piccole ferite, sforzi prolungati, scottature.

È necessario rivolgersi tempestivamente al proprio medico. La cura consiste in una terapia farmacologica a base di antibiotici ed antinfiammatori.

**Lesioni nervose:** durante l'intervento chirurgico potrebbero essere lesi alcuni rami nervosi come quelli del nervo muscolo-cutaneo con comparsa di sintomi quali senso di pesantezza, formicolii, senso di goccia d'acqua fredda che scende lungo il braccio, bruciore, insensibilità di un'area del braccio vicino all'ascella (la sensazione riferita è quella di "un cuscinetto sotto l'ascella"). Tali sintomi tendono a diminuire progressivamente fino a scomparire non appena le fibre nervose si rigenerano, in un tempo che va da qualche

settimana ad un anno. Questi disturbi non dovranno interferire con la normale attività di tutti i giorni e con gli esercizi fisioterapici consigliati che andranno iniziati nella prima settimana dopo l'intervento chirurgico.

Con minor frequenza, potrebbe verificarsi la lesione di un nervo tale da rendere più difficili i movimenti di elevazione del braccio e provocare una sporgenza della scapola detta scapola alata. In questo caso, può essere necessario programmare un periodo di riabilitazione per una rieducazione posturale e la messa in atto di esercizi specifici.

**Alterazioni della cicatrice:** dopo l'intervento potrebbe verificarsi la formazione di aderenze cicatriziali con retrazione dei tessuti e fastidio. Fin da subito può essere utile massaggiare quotidianamente la cicatrice utilizzando apposite creme elasticizzanti in vendita nelle farmacie. Il corretto massaggio consiste in un movimento circolare sulla cute sovrastante la cicatrice, attraverso i polpastrelli delle dita, senza provocare arrossamenti della zona. Tale pratica può essere proseguita anche per mesi dopo l'intervento.

### CONSIGLI PER LA PREVENZIONE DEL LINFEDEMA

- evitare attività che possano provocare sforzi muscolari intensi (ad esempio, portare sacchetti della spesa) o movimenti ripetitivi prolungati con l'arto operato (ad esempio, usare il mouse/tastiera, stirare, pulire le finestre senza interruzioni per lunghi periodi). Anche le borse dovrebbero essere portate dal lato opposto;
- evitare di indossare bracciali, orologi, indumenti che stringano l'arto;
- evitare prelievi o infusioni di farmaci soprattutto se è stata effettuata un dissezione ascellare;
- è possibile praticare attività sportive purché non comportino sollecitazioni eccessive;
- evitare ferite da graffio o morso di animali, punture di insetto, ferite con taglienti o aghi, scottature. Al fine di ridurre il rischio, è consigliabile usare guanti protettivi nelle attività domestiche o di giardinaggio; nelle zone infestate da zanzare o altri insetti usare opportuni repellenti o abiti con maniche lunghe; evitare di bagnarsi con acqua troppo calda e di esporsi in modo prolungato al sole in particolare nelle ore più calde; evitare cerette o rasoio per la depilazione ed evitare di togliere pellicine profonde durante la manicure.

## CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRECOCE

Informazioni per le pazienti

### 11. IL REFERTO ANATOMO-PATOLOGICO

Nel referto anatomico-patologico vengono riportate informazioni derivanti dall'esame effettuato su tessuto mammario (ottenuto con biopsia o con escissione chirurgica) dall'anatomico-patologo. Tali informazioni sono molto importanti per classificare ogni **carcinoma mammario invasivo** e per identificare le sue caratteristiche. In base a tali caratteristiche verrà poi valutato il rischio di ripresa di malattia a 10 anni per valutare le differenti terapie adiuvanti (precauzionali) proponibili alla singola paziente.

#### TABELLA 1 - DATI CONTENUTI NEL REFERTO ANATOMO-PATOLOGICO

- tipo istologico
- dimensioni del tumore (T)
- stato dei margini di resezione
- stato dei linfonodi ascellari (N)
- grado istologico (grading)
- attività proliferativa (Ki-67 o MIB-1)
- invasione vascolare
- stato dei recettori ormonali per gli estrogeni (ER) e per il progesterone (PgR)
- stato di HER2
- TILs

#### TIPO ISTOLOGICO

Il carcinoma invasivo o infiltrante non di tipo speciale (no special type, NST) comunemente noto come carcinoma duttale di tipo non altrimenti specificato, comprende il 70-80% di tutti i carcinomi invasivi della mammella.

Esistono poi altri tipi istologici di carcinoma mammario invasivo: carcinoma lobulare, carcinoma tubulare, carcinoma cribriforme, carcinoma mucinoso, ecc ( classificazione 2019 WHO).

#### DIMENSIONI DEL TUMORE MAMMARIO

La dimensione del tumore mammario (T) è collegata alla prognosi della paziente: la pro-

gnosi è migliore se il tumore è molto piccolo (uguale o inferiore a 5 millimetri di diametro) , è peggiore nel caso di tumori molto grandi (sopra i 5 centimetri), È tuttavia noto che è importante considerare ANCHE altri fattori prognostici (quali lo stato dei linfonodi ascellari, la percentuale di proliferazione delle cellule tumorali, lo stato dei recettori ormonali, lo stato di HER2, il grading) per valutare il rischio di ripresa di malattia a 10 anni dalla chirurgia.

Le dimensioni della componente invasiva del tumore devono essere valutate dall'anatomico-patologo e devono essere riportate nel referto. Nel caso in cui vengano evidenziati più focolai di tumore invasivo, è necessario indicare nel referto anatomico-patologico il numero di questi focolai e il loro diametro.

Secondo la classificazione TNM, il diametro del tumore mammario primitivo (T) è quello del focolaio tumorale di maggiori dimensioni.

#### TUMORE MULTICENTRICO

Il carcinoma mammario invasivo è multicentrico quando sono presenti più di un focolaio e tali focolai sono situati in quadranti mammari diversi.

#### TUMORE MULTIFOCALE

Il carcinoma mammario invasivo è multifocale quando sono presenti più di un focolaio e tali focolai sono situati nello stesso quadrante mammario.

#### STATO DEI MARGINI DI RESEZIONE

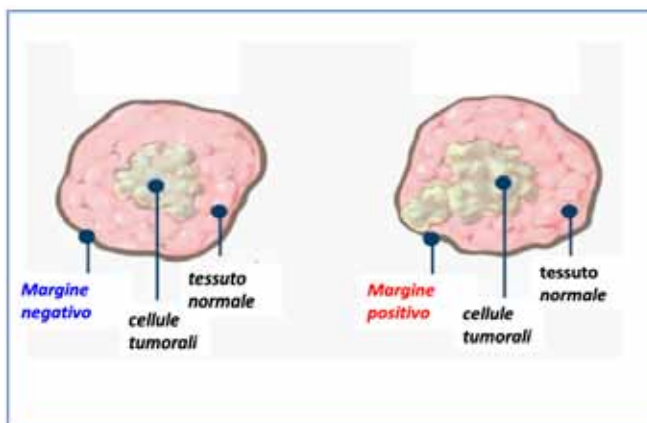
Lo stato dei margini di resezione indica se il carcinoma invasivo è presente sui margini di resezione chirurgica (margini infiltrati o margini positivi) oppure no (margini non infiltrati o margini negativi).

L'obiettivo dell'intervento chirurgico è quello di rimuovere il tumore con tessuto normale intorno, al fine di ottenere margini negativi.

## CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRECOCE

Informazioni per le pazienti

### Margini di resezione chirurgica



Se i margini di resezione sono positivi (infiltrati), viene indicato il tipo di coinvolgimento del margine, se focale o esteso. Questo parametro è utile per valutare se sia eventualmente necessario un nuovo intervento di radicalizzazione chirurgica. In caso di margini negativi (non infiltrati o liberi) viene in genere indicata la distanza in millimetri tra margine e tumore.

### STATO DEI LINFONODI ASCELLARI (N)

Il rischio di recidiva (di ripresa) di malattia è minore quando i linfonodi ascellari sono negativi. Quando sono presenti metastasi nei linfonodi

ascellari, il rischio di recidiva aumenta con l'aumentare del numero dei linfonodi metastatici. Generalmente le pazienti vengono suddivise in tre categorie di rischio:

- a basso rischio, se i linfonodi ascellari non sono metastatici (N0);
- a rischio intermedio, se sono presenti da 1 a 3 linfonodi ascellari metastatici (N+ 1-3);
- ad alto rischio se sono presenti 4 o più linfonodi ascellari metastatici (N+  $\geq$ 4).

La presenza di cellule tumorali isolate (ITC) o di micro-metastasi nel linfonodo sentinella non sembra influenzare la prognosi delle pazienti, che viene a essere uguale a quella delle donne N0.

### GRADO ISTOLOGICO (GRADING)

Il grado istologico (o GRADING) esprime il grado di differenziazione del tumore rispetto al tessuto ghiandolare mammario dal quale deriva e può essere:

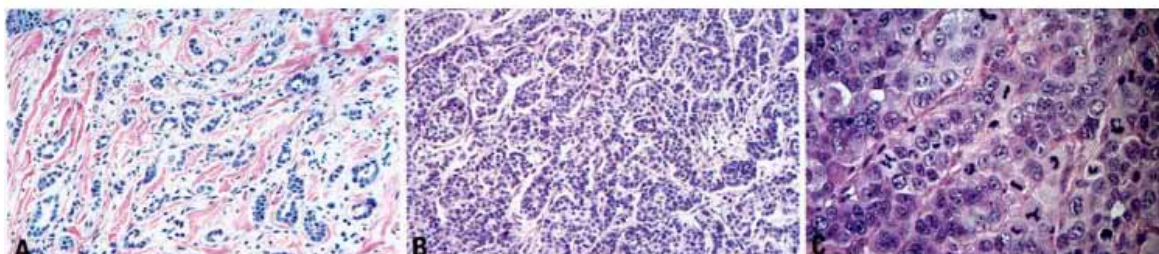
G1: tumore ben differenziato

G2: tumore moderatamente differenziato (grado di differenziazione intermedio)

G3: scarsamente differenziato.

**Carcinoma invasivo o infiltrante di tipo non speciale (no special type, NST), comunemente noto come carcinoma duttale di tipo non altrimenti specificato (classificazione 2019 WHO).**

### ESEMPI DI DIFFERENZIAZIONE



↓  
Carcinoma  
ben  
differenziato  
**G1**

↓  
Carcinoma  
moderatamente  
differenziato  
**G2**

↓  
Carcinoma  
scarsamente  
differenziato  
**G3**



## CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRECOCE

Informazioni per le pazienti

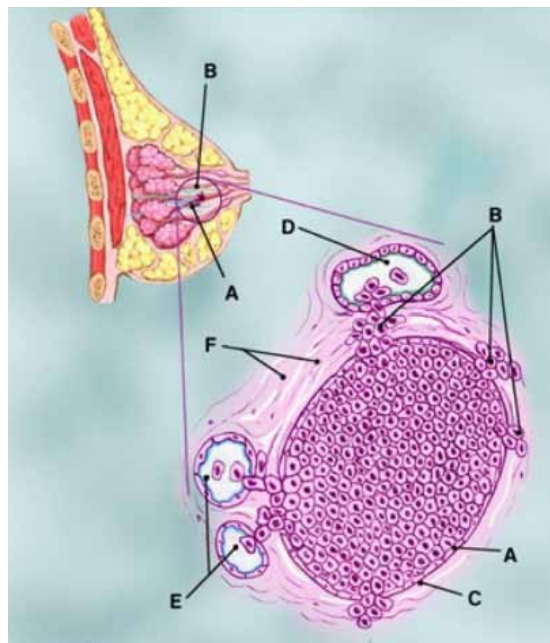
I carcinomi mammari G1, ben differenziati, sono molto simili al tessuto ghiandolare mammario dal quale derivano e sono a buona prognosi. I tumori G3, scarsamente differenziati, sono a prognosi peggiore, mentre i carcinomi G2 sono a prognosi intermedia.

### ATTIVITÀ PROLIFERATIVA

Indica la percentuale di cellule tumorali in attiva proliferazione (moltiplicazione): se questa percentuale è elevata, il rischio di ripresa di malattia è più elevato, se è bassa, il rischio è minore.

La percentuale di cellule tumorali in proliferazione viene misurata valutando il numero di cellule tumorali che esprimono il Ki-67, un antigene nucleare presente SOLO nelle cellule

### CARCINOMA DUTTALE INFILTRANTE CON INVASIONE VASCOLARE

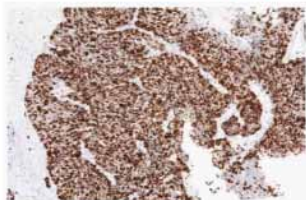


A= vasi venosi  
B= vasi linfatici

A= cellule duttali  
B= cellule tumorali che attraversano la membrana basale  
C= membrana basale interrotta  
D= cellule neoplastiche dentro un vaso linfatico  
E= cellule tumorali dentro un vaso venoso  
F= tessuto mammario normale

Ki-67 presente nel 95% delle cellule tumorali: **KI-67 alto**

Ki-67 presente nel 5% delle cellule tumorali: **KI-67 basso**



*Carcinoma duttale infiltrante. Esempi di differenti valori di Ki-67.*

in proliferazione. Queste cellule si colorano con l'utilizzo di un anticorpo per la proteina MIB-1. La percentuale di cellule tumorali in attività proliferativa viene indicata con la sigla Ki-67 o MIB-1.

### INVASIONE VASCOLARE

Indica la presenza di cellule tumorali nei vasi (linfatici e venosi) peritumorali e, se presente, può essere indicativa di maggior rischio di ripresa di malattia.

### STATO DEI RECETTORI ORMONALI

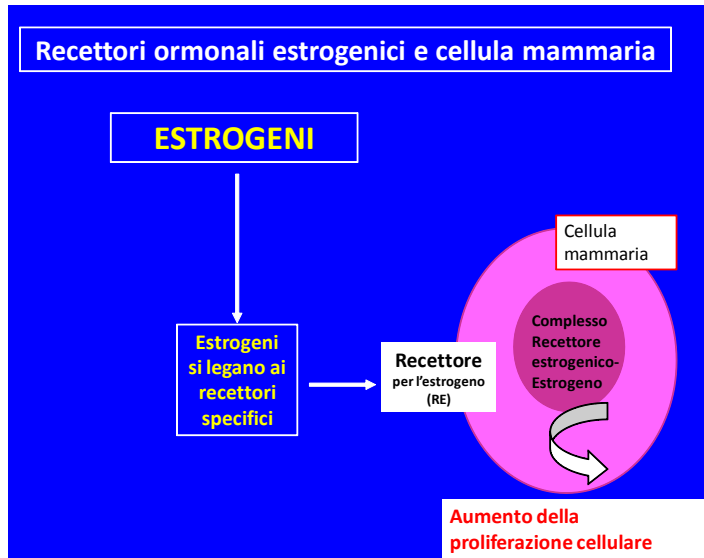
È importante valutare nelle cellule tumorali la presenza o assenza di recettori ormonali per gli estrogeni (ER) e per il progesterone (PgR) e valutare la percentuale di cellule positive.

Nella cellula mammaria, gli estrogeni si legano a recettori specifici formando nel nucleo un complesso "recettore-estrogeno" che determina l'aumento della proliferazione cellulare. Questo avviene anche nelle cellule tumorali mammarie che esprimono recettori ormonali.

La presenza di recettori ormonali nelle cellule tumorali mammarie si correla a una prognosi migliore e anche a una buona risposta alla terapia ormonale (leggere capitolo 13.B). Inoltre, maggiore è la percentuale di cellule tumorali che esprimono recettori ormonali e migliore è la prognosi.

## CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRECOCE

Informazioni per le pazienti



recettore ricopre un ruolo importante nella regolazione della proliferazione cellulare e della sopravvivenza cellulare.

In circa il 15-20% dei carcinomi invasivi mammari è presente un numero elevato di recettori HER2 sulla membrana cellulare (**iperepressione**) e questo determina un' aumentata proliferazione delle cellule neoplastiche e una peggior prognosi.

La presenza di recettori HER2 sulla membrana cellulare tumorale viene evidenziata con una colorazione

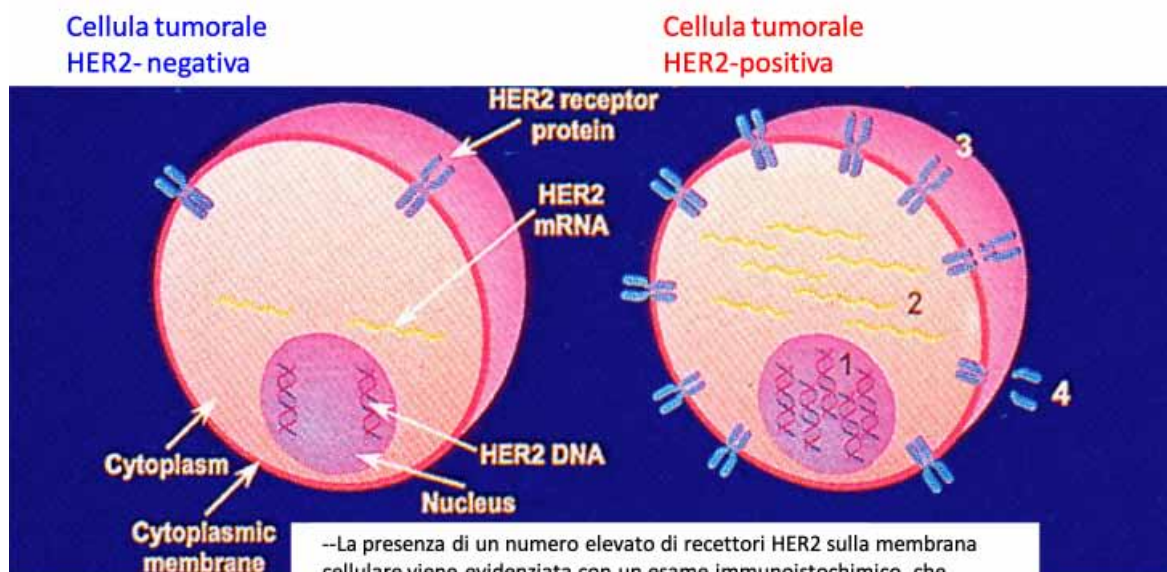
Vengono considerati positivi i carcinomi mammari con almeno l'1% delle cellule tumorali che esprimono (cioè, hanno) recettori ormonali per gli estrogeni e/o per il progesterone.

### STATO di HER2

HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) è un recettore glicoproteico (ad attività tirosinchinasica) presente sulla membrana cellulare di molti tipi cellulari normali. Questo

immuno-istochimica che determina una colorazione che viene graduata, a seconda della "ricchezza" di recettore HER2 presente, come 0,1+ (test negativo), 2+ (test dubbio) oppure 3+ (test positivo).

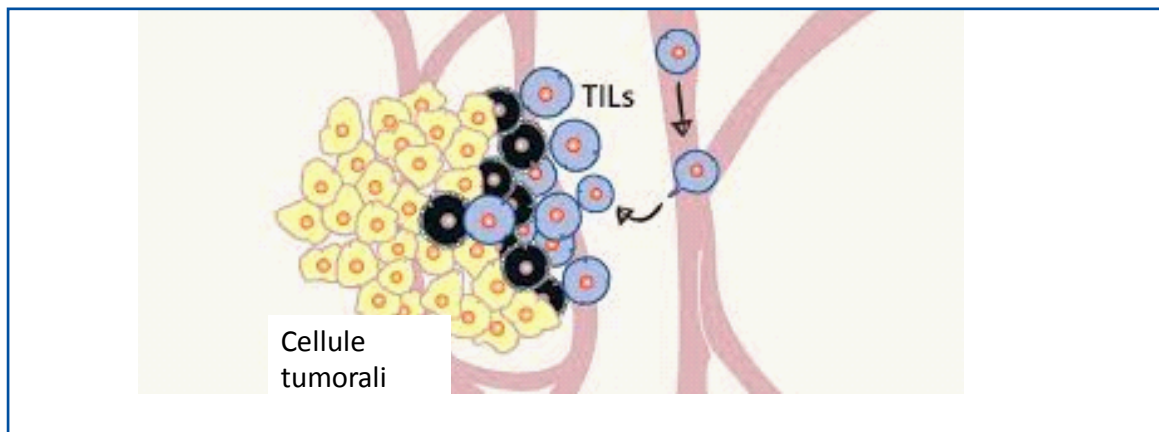
L'**amplificazione** del gene c-erb-B2 (gene che codifica per il recettore HER2) viene invece valutata con un esame chiamato ibridazione in situ (in campo chiaro: ISH= in situ hybridization oppure in fluorescenza: FISH).



--La presenza di un numero elevato di recettori HER2 sulla membrana cellulare viene evidenziata con un esame immunoistochimico, che determina una "colorazione" intensa delle membrane cellulari ricche di questo recettore.

--L'amplificazione del gene c-erb-B2 viene invece valutata mediante un esame che si chiama ISH o FISH.

**TILs: Tumor-Infiltrating Lymphocytes**



I **linfociti infiltranti il tumore (TILs o Tumor-infiltrating lymphocytes)** sono *leucociti* che hanno lasciato il circolo sanguigno per migrare in un tumore. Sono cellule immunitarie mononucleate presenti in proporzioni variabili (es. linfociti T, B, NK, macrofagi), sebbene la quota più rappresentata sia costituita da linfociti T. Possono essere presenti nello stroma e nel tumore. I TILs sono coinvolti nella distruzione delle cellule tumorali e la loro presenza si associa a una migliore prognosi per la paziente.

**Il carcinoma mammario viene considerato HER2-positivo se risulta essere amplificato alla ISH/FISH oppure se risulta 3+ all’immunostochimica.**

Nel caso in cui il tumore risulti alla colorazione immunostochimica 2+, è necessario eseguire valutazione con ISH/FISH per evidenziare l’eventuale amplificazione genica e considerare così il tumore HER2-positivo.

Nonostante lo stato di HER2-positività esprima una peggior prognosi, oggi è disponibile un farmaco anti-HER2 utilizzabile in terapia adiuvante e neoadiuvante (leggere capitoli 14 e 15), il TRASTUZUMAB, che colpisce in maniera selettiva questo recettore HER2, migliorando in maniera netta la prognosi di queste pazienti.

**TILs (Tumor infiltrating lymphocytes)**

I carcinomi mammari con un’elevata presenza di linfociti nel tessuto tumorale e stromale presentano una migliore prognosi rispetto ai tumori con scarsa presenza di TILs. Questo sembra essere particolarmente evidente nei tumori TRIPLO-NEGATIVI.

**12. TEST GENOMICI**

I test genomici valutano gruppi di geni espressi nel tumore mammario per caratterizzare ancor meglio la neoplasia e prevedere le sue probabilità di recidiva a 10 anni dopo la chirurgia e la risposta alle terapie mediche adiuvanti (precauzionali).

Nei carcinomi mammari invasivi operati, in stadio iniziale, con recettori ormonali positivi e HER2-negativo, i TEST genomici potrebbero rappresentare uno strumento in più per poter identificare le pazienti a rischio elevato di ripresa di malattia a 10 anni e nelle quali la chemioterapia potrebbe essere di beneficio se aggiunta all’ormonoterapia adiuvante.

I test genomici disponibili in commercio sono:

- Oncotype DX
- Mammaprint
- Prosigna (PAM-50)
- Endopredict
- Breast Cancer Index (BCI).

Tutti questi test sono eseguibili su tessuto

tumorale mammario fissato e incluso in paraffina, quindi su tessuto tumorale prelevato durante una biopsia o durante l'intervento chirurgico e conservato in Anatomia Patologica. Per ulteriori informazioni consultare il Quaderno ROPI 2021 "TEST GENOMICI E CARCINOMA MAMMARIO IN STADIO INIZIALE" ([www.reteoncologicaropi.it](http://www.reteoncologicaropi.it)).

## 13. RADIOTERAPIA

Nelle pazienti affette da neoplasia mammaria, la radioterapia viene generalmente utilizzata dopo la chirurgia per eliminare eventuali cellule tumorali residue e ridurre pertanto il rischio di una recidiva loco-regionale. La radioterapia è in genere raccomandata:

- in caso di una chirurgia conservativa come la quadrantectomia
- in caso di mastectomia se il tumore ha un diametro maggiore di 5 centimetri, se il tumore infiltra la cute e/o il muscolo pettorale e/o la parete toracica o se sono stati coinvolti da metastasi 4 o più linfonodi ascellari.

L'irradiazione, a seconda dei casi, può quindi riguardare la mammella residua, la parete toracica e le stazioni linfonodali di drenaggio. La radioterapia è preceduta da un centraggio

mediante TAC senza mezzo di contrasto che permette di localizzare la sede da irradiare e di delimitarla attraverso puntiformi tatuaggi sulla cute.

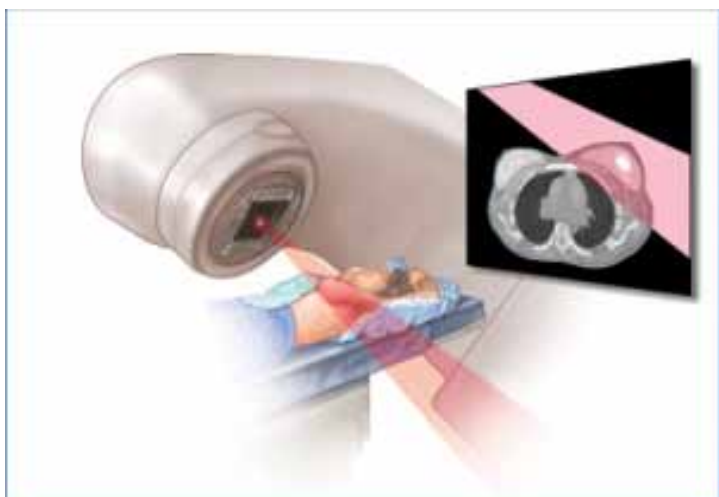
### Procedura radioterapica

Di seguito sono elencate le modalità più frequenti di radioterapia:

- **Trattamento standard:** consiste nell'irradiazione dell'intera mammella associata ad un eventuale sovra-dose successiva sulla zona del letto operatorio. Il trattamento viene effettuato dilazionando la dose di radiazioni in **5 o 6 settimane** (25 o 30 sedute giornaliere). La durata della singola seduta è di pochi minuti.
- **Ipfrazioneamento accelerato:** consiste nell'irradiazione dell'intera mammella associata ad un'eventuale sovra-dose concomitante sulla zona del letto operatorio. Questa modalità permette di **accorciare la durata del trattamento** che viene effettuato dilazionando la **dose di radiazioni in 3 settimane** (15 sedute giornaliere). I risultati sono sovrapponibili a quelli del trattamento standard in termini efficacia e tollerabilità.

### Effetti collaterali

Durante la radioterapia può comparire un arrossamento più o meno intenso della cute a seconda della sensibilità individuale; tale effetto in genere si manifesta dopo qualche seduta e si attenua progressivamente dopo la fine del trattamento. Può comparire un senso di stanchezza e calo di appetito che, generalmente, cessa spontaneamente qualche settimana dopo la fine delle sedute. Talvolta può manifestarsi un aumento di volume della mammella (edema), causato dal rallentamento della circolazione linfatica della zona irradiata e dallo stato infiammatorio indotto dalle radiazioni. Nel tempo la cute irradiata può diventare più scura e si



## CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRECOCE

Informazioni per le pazienti

### RADIOTERAPIA E EFFETTI COLLATERALI: COME PREVENIRLI?

Durante la radioterapia:

- è opportuno usare saponi non aggressivi;
- è fondamentale idratare quotidianamente e con costanza la cute irradiata attraverso creme consigliate dal personale sanitario;
- è importante evitare i reggiseni e indumenti troppo stretti e i tessuti sintetici;
- è consigliato evitare l'esposizione al sole durante e per almeno tre mesi dopo il trattamento radiante; successivamente è bene esporsi con moderazione applicando creme ad alta protezione.

possono verificare modifiche della consistenza del tessuto sottocutaneo della mammella che diventa maggiormente denso traducendosi talvolta in una diminuzione del volume.

## 14. TERAPIA MEDICA ADIUVANTE

**La terapia sistemica adiuvante (o precauzionale) viene somministrata DOPO la chirurgia con lo scopo di eradicare eventuali metastasi OCCULTE (cioè non evidenziabili con i comuni esami di laboratorio e strumentali oggi disponibili) e che potrebbero essere responsabili di eventuali recidive di malattia negli anni futuri.**

La terapia medica adiuvante viene proposta alla paziente quando lo stadio di malattia e le caratteristiche biologiche del tumore mammario indicano un elevato rischio di ripresa di malattia a 10 anni.

La somministrazione di una terapia sistemica adiuvante ha infatti dimostrato una "riduzione" statisticamente significativa del rischio di ripresa di malattia e del rischio di morte.

I trattamenti sistemici che possono essere somministrati in adiuvante sono:

- ✓ **chemioterapia**
- ✓ **ormonoterapia**
- ✓ **ormonoterapia + Inibitori delle cicline**

- ✓ **terapia anti-HER2**
- ✓ **immunoterapia**
- ✓ **inibitori di PARP**

La decisione di quale o quali terapie utilizzare nella singola paziente con carcinoma mammario invasivo non metastatico richiede un'attenta valutazione:

- delle caratteristiche del tumore (Tabella n.1)
- dei benefici attesi dalla terapia medica adiuvante
- degli effetti collaterali prevedibili
- dell'eventuale presenza di altre malattie concomitanti
- dell'età della paziente
- delle condizioni fisiche e delle preferenze della paziente.

### QUALE TERAPIA MEDICA ADIUVANTE NEI DIVERSI SOTTOGRUPPI TUMORALI?

Si riconoscono tre sottogruppi tumorali in base alle loro caratteristiche biologiche:

- ✓ i tumori con recettori ormonali positivi e HER2-negativo (che rappresentano circa il 70%-75% dei carcinomi mammari invasivi), identificati anche come carcinomi HR+/HER2-negativi;
- ✓ i tumori HER2-positivi (circa il 15%);
- ✓ i tumori triplo-negativi (cioè con recettore per l'estrogeno, recettore per il progesterone e recettore HER2 negativi), che rappre-

## CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRECOCE

Informazioni per le pazienti

sentano circa il 10-15% di tutti i carcinomi mammari.

**A.** Nelle pazienti con carcinoma mammario con **recettori ormonali positivi e HER2-negativo** viene indicata, dopo chirurgia, una ormonoterapia adiuvante oppure chemioterapia seguita da ormonoterapia, in base alle caratteristiche del tumore (Tabella n.1). Per esempio, un valore di Ki-67 superiore al 20% può indicare l'opportunità di aggiungere la chemioterapia all'ormonoterapia adiuvante. I test genomici, se disponibili, possono in alcuni casi, aiutare la scelta tra sola ormonoterapia e chemioterapia in aggiunta all'ormonoterapia (consultare Quaderno 2021 ROPI "Test genomici e carcinoma mammario in stadio iniziale"; [www.reteoncologicaropi.it](http://www.reteoncologicaropi.it)). In alcune pazienti con carcinoma mammario con recettori ormonali positivi e HER2-negativo operate ma ad alto rischio di recidiva (presenza di 4 linfonodi ascellari metastatici oppure con 1-3 linfonodi ascellari metastatici E dimensioni del tumore uguale o superiore a 5 centimetri o grado istologico 3) la ricerca clinica ha evidenziato un beneficio in sopravvivenza libera da ricomparsa di malattia invasiva e in sopravvivenza globale con l'aggiunta di un inibitore delle cicline (abemaciclib) alla ormonoterapia standard. Al momento della stesura di questo Quaderno, in Italia è disponibile anche ribociclib nell'ambito di un programma di accesso allargato ad uso nominale (EAP), in aggiunta alla terapia ormonale adiuvante: far riferimento al proprio oncologo medico di riferimento per le indicazioni attualmente disponibili.

**B.** Alle pazienti con carcinoma mammario invasivo in stadio iniziale **HER2-positivo**, dopo chirurgia, viene proposta una chemioterapia adiuvante associata a terapia biologica con farmaci anti-HER2 (trastuzumab da solo oppure trastuzumab associato a pertuzumab se sono

presenti 4 o più linfonodi metastatici ascellari oppure se i recettori ormonali sono negativi). Viene inoltre proposta anche ormonoterapia adiuvante se i recettori ormonali sono positivi.

**C.** Alle pazienti con carcinoma mammario invasivo **triplo-negativo**, dopo la chirurgia, viene proposta come terapia adiuvante la chemioterapia. Nel caso in cui la paziente sia stata trattata prima della chirurgia con chemioterapia neo-adiuvante associata a immunoterapia (pembrolizumab), dopo la chirurgia viene proposto pembrolizumab adiuvante.

**D.** Alle pazienti portatrici di **mutazione germinale dei geni BRCA1 o BRCA2**, operate per carcinoma mammario HER2-negativo (sia con recettori ormonali positivi che negativi), dopo trattamento con chemioterapia (neoadiuvante o adiuvante) ma ad alto rischio di recidiva di malattia, oggi in Italia può essere proposta una terapia adiuvante con un inibitore di PARP, Olaparib. Uno studio clinico randomizzato di fase III ha infatti evidenziato una migliore sopravvivenza nelle pazienti che hanno ricevuto Olaparib rispetto a quelle che avevano ricevuto placebo.

### QUALI TERAPIE SISTEMICHE?

#### ✓ Chemioterapia

La chemioterapia consiste nell'impiego di farmaci, che, attraverso il circolo sanguigno, possono raggiungere le cellule tumorali in ogni parte dell'organismo. I farmaci chemioterapici sono somministrati tipicamente per via endovenosa e in alcuni casi in compresse. La loro somministrazione avviene attraverso cicli di trattamento a cadenza variabile (settimanale, tri-settimanale) la cui durata può variare (da minuti a ore) a seconda dei farmaci utilizzati. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo non metastatico, la chemioterapia

## CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRECOCE

Informazioni per le pazienti

### CHEMIOTERAPIA



adiuvante (o precauzionale) può prevedere l'utilizzo di regimi di associazione contenenti antracicline e/o taxani per circa 6 mesi.

#### Effetti collaterali

Le reazioni alla chemioterapia variano da soggetto a soggetto e in funzione dei farmaci utilizzati. Alcuni effetti collaterali si manifestano durante o subito dopo la chemioterapia, altri possono verificarsi a distanza di tempo. Nella maggior parte dei casi gli effetti collaterali sono comunque controllabili con specifici trat-

tamenti e in genere reversibili.

I disturbi più comuni possono essere rappresentati da:

**Nausea e vomito:** possono comparire il giorno stesso e/o i giorni immediatamente successivi all'infusione; si possono prevenire o ridurre con la somministrazione di antiemetici in concomitanza alla chemioterapia e a domicilio; in alcuni casi la nausea e il vomito hanno una componente psicologica, causando il vomito anticipatorio (presente prima della terapia). Al fine di prevenirne l'insorgenza è utile:

- masticare bene e lentamente per favorire la digestione;
- bere piccole quantità di liquidi lontano dai pasti, frequentemente;
- evitare sapori troppo forti e fastidiosi;
- prediligere cibi secchi (crackers, grissini) all'insorgere dei primi sintomi di nausea;
- evitare cibi troppo dolci, fritti o grassi, bibite gassate.

**Alterazione dei valori dell'emocromo:** riduzione dei globuli rossi con conseguente ane-



## CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRECOCE

Informazioni per le pazienti

mia e aumentato senso di stanchezza e talvolta difficoltà respiratoria o battito cardiaco accelerato; riduzione delle piastrine con possibile sanguinamento (dal naso, dalle gengive etc...); riduzione dei globuli bianchi con conseguente possibile aumento del rischio di infezione; per tale motivo se in corso di chemioterapia la temperatura dovesse essere superiore a 38°C è bene contattare il suo medico di riferimento. Inoltre è sempre consigliabile evitare la vicinanza con persone che hanno infezioni in atto (ad es. febbre, raffreddore) ed evitare luoghi affollati o dotati di impianti di aria condizionata. Prima di ogni seduta di chemioterapia è previsto un prelievo di sangue per controllare i valori dell'emocromo. In caso di alterazioni potrebbe essere necessario rinviare il trattamento di qualche giorno.

**Caduta dei capelli (alopecia):** è un effetto transitorio. A seconda del farmaco utilizzato potrà verificarsi gradatamente o nell'arco di pochi giorni. Contemporaneamente a quella dei capelli, potrebbe verificarsi la caduta dei peli in tutte le parti del corpo. In genere si consiglia un taglio corto che permette di gestire

meglio la pettinatura e provare un minor fastidio quando inizierà la perdita di capelli.

**Stomatite/mucosite:** alcuni chemioterapici possono provocare nel cavo orale infiammazione, irritazione, comparsa di piccole ulcere o placche biancastre (mughetto). È consigliabile evitare colluttori contenenti alcool ed effettuare sciacqui con acqua e bicarbonato dopo i pasti principali.

**Diarrea:** alcuni chemioterapici possono avere effetti sulle cellule che formano la mucosa di rivestimento dell'apparato digerente, causando diarrea. Se la diarrea si protrae per più giorni può provocare disidratazione e squilibri elettrolitici; in tali casi può essere indicato utilizzare soluzioni reidratanti orali (disponibili in farmacia) o integratori idro-salini da assumere in modo frazionato durante la giornata, sotto controllo medico. È consigliabile, limitare il consumo di frutta, verdura e cereali integrali (ad eccezione di carote, patate, mele, banane, fiocchi d'avena e orzo); limitare il consumo di latticini freschi, caffeina, succhi di frutta e bevande alcoliche; bere frequentemente per reintegrare i liquidi persi; assumere fermenti lattici su indicazione





## CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRECOCE

Informazioni per le pazienti

del medico; evitare cibi molto grassi e cibi speziati o bevande troppo fredde; fare pasti piccoli e frequenti durante tutta la giornata.

**Stitichezza:** può comparire in corso di chemioterapia a causa di alcuni chemioterapici o, più frequentemente, a causa di alcuni farmaci somministrati per controllare gli effetti collaterali, come la nausea. È raccomandabile mantenersi ben idratati; seguire, se ben tollerata, una dieta ricca di frutta, verdura e cibi integrali; valutare insieme al medico l'assunzione di fermenti lattici o lassativi.

**Modificazioni del gusto e diminuzione dell'appetito:** i cibi potrebbero assumere un sapore diverso, talvolta metallico. Scompaiono alla conclusione del trattamento.

Colorazione delle urine: la presenza di una colorazione rossa/arancio nella giornata della somministrazione di antracicline è un evento normale e dura di solito 24 ore.

**Stanchezza (astenia):** la stanchezza potrebbe essere determinata dai farmaci e dall'anemia, ma non sempre è individuabile una causa specifica; pertanto, non potendo proporre un rimedio sempre adeguato, è consigliabile riposare ogni volta se ne avverta la necessità.

**Alterazioni cutanee:** si manifestano con iperpigmentazione o desquamazione della cute o delle unghie che tendono a solcarsi; tali alterazioni regrediscono al termine del trattamento. La cute diventa più sensibile al sole e pertanto in caso di esposizione solare, per evitare scottature o macchie, è opportuno proteggersi con una crema ad alto fattore di protezione e comunque evitare l'esposizione diretta nelle ore più calde.

**Disturbi neurologici:** si manifestano con formicolii e prurito a mani e piedi talora associati a diminuita sensibilità e raramente a difficoltà ad eseguire movimenti fini come abbottonare una camicia; migliorano di solito lentamente dal termine del trattamento. Sarà opportuno informare il medico di riferimento che potrà

valutare se modificare la terapia in atto.

**Alterazioni della funzionalità epatica:** Il trattamento chemioterapico può indurre un'alterazione (in genere reversibile) dei parametri di funzionalità epatica. Per tale motivo durante la chemioterapia può essere utile non assumere cibi grassi, molto conditi o elaborati e alcool.

**Reazioni allergiche:** localizzate o generalizzate durante l'infusione dei farmaci. I sintomi più comuni sono rappresentati da orticaria, prurito, difficoltà a respirare, crampi addominali e nei casi più gravi con calo della pressione arteriosa (shock anafilattico) ed edema della laringe. Per i farmaci che più frequentemente provocano queste reazioni (ad esempio taxani) è prevista la somministrazione di una premedicazione con cortisonici e antistaminici prima del trattamento.

**Alterazioni della funzionalità cardiaca:** alcuni chemioterapici (ad esempio le antracicline) possono compromettere il funzionamento del cuore, riducendone la forza di contrazione del ventricolo sinistro. È quindi importante controllare il buon funzionamento del cuore prima di iniziare il trattamento con questi farmaci e monitorarlo periodicamente anche al termine della terapia.

**Stravaso** del farmaco chemioterapico dalla vena in cui viene infusa la terapia; dal momento che lo stravaso può causare danni tissutali anche permanenti è fondamentale avvertire subito l'infermiera in caso di bruciore, dolore, sensazione di freddo o caldo o arrossamento del sito di iniezione.

**Alterazioni del ciclo mestruale** la chemioterapia può interferire con il normale ciclo mestruale, che potrebbe quindi modificarsi (diventare irregolare o scomparire). Per le pazienti più giovani, quest'effetto è temporaneo, ma per le pazienti prossime alla menopausa potrebbe essere irreversibile. L'assenza di mestruazioni durante la chemioterapia non si associa sempre a infertilità pertanto è opportuno

**CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRECOCE**

Informazioni per le pazienti

ricorrere a metodi contraccettivi da valutare insieme al medico.

✓ **Terapia ormonale**

L'ormonoterapia, o terapia ormonale, consiste nella somministrazione di farmaci in grado di interferire con l'attività e la produzione degli estrogeni e progesterone, gli ormoni ritenuti coinvolti nell'insorgenza e nello sviluppo di almeno due terzi dei tumori mammari.

L'ormonoterapia è efficace e quindi viene prescritta soltanto nelle pazienti con tumori mammari definiti ormono-dipendenti per la presenza di recettori per l'estrogeno e/o il progesterone sulla superficie delle cellule tumorali. Esistono tre tipologie di farmaci:

- 1. **Tamoxifene**
- 2. **inibitori dell'aromatasi**
- 3. **LHRH analoghi.**

Gli estrogeni vengono sintetizzati nella donna in premenopausa a livello delle ovaie (sotto lo

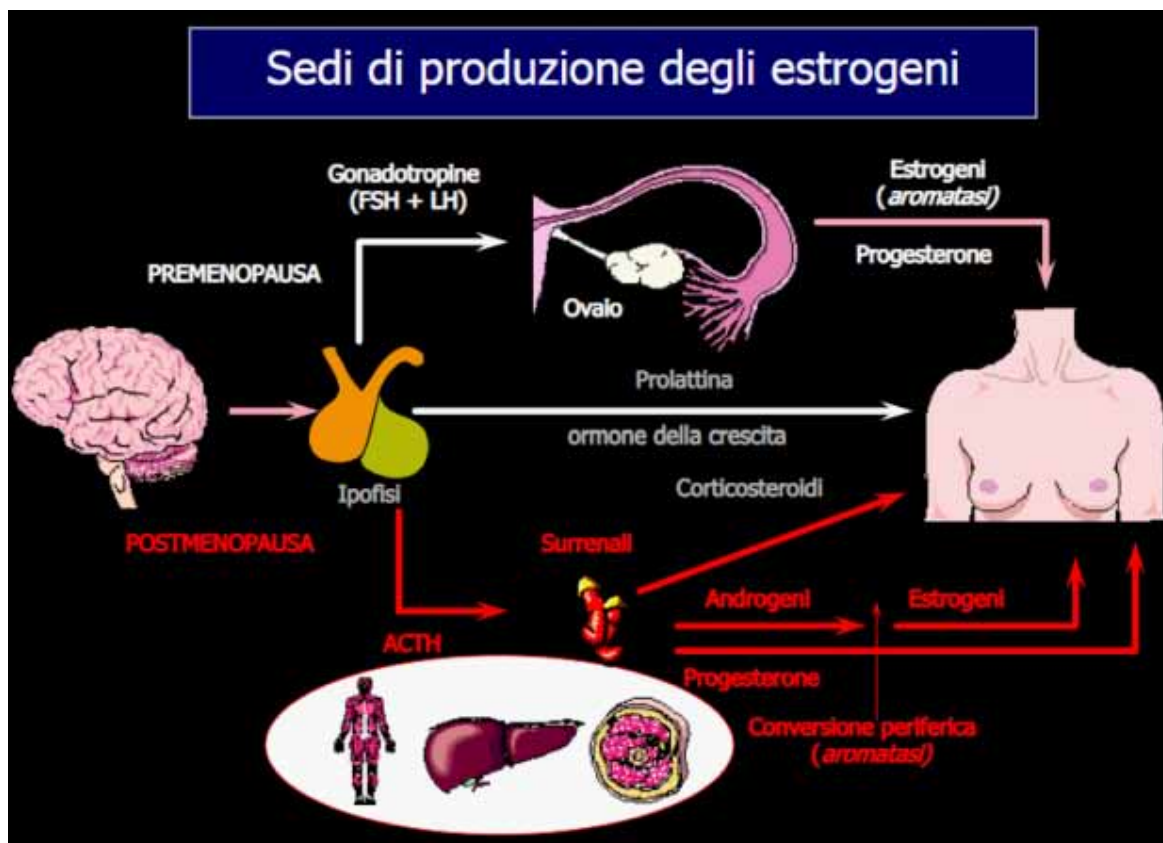
stimolo di FSH e LH) mentre nelle donne in postmenopausa gli estrogeni vengono sintetizzati nei tessuti periferici (per esempio, nel tessuto adiposo).



Sulla base delle caratteristiche della malattia e dello stato menopausale della paziente, tamoxifene e inibitori dell'aromatasi possono essere usati da soli o in sequenza; mentre gli LHRH analoghi possono essere usati, nelle donne in premenopausa, in combinazione con tamoxifene o con inibitori dell'aromatasi.

**1. Tamoxifene**

Il tamoxifene appartiene alla classe degli antiestrogeni e agisce impedendo che gli estrogeni si combinino con le cellule tumorali e ne stimolino la crescita. Il farmaco si assume per bocca



tutti i giorni all'incirca alla stessa ora. Gli effetti collaterali, in genere di lieve entità, variano da persona a persona e possono includere:

- vampate di calore e sudorazione
- aumento di peso, ritenzione idrica
- secchezza vaginale
- insonnia
- sbalzi di umore e depressione.

Va inoltre segnalato che il tamoxifene può incrementare il rischio di sviluppare tumore dell'endometrio, trombosi agli arti inferiori e ictus. Fortunatamente si tratta di evenienze molto rare, la cui incidenza può essere ulteriormente ridotta controllando gli altri fattori di rischio e riferendo tempestivamente al medico la comparsa di eventuali sintomi come la presenza di sanguinamenti vaginali, fatica a respirare etc...

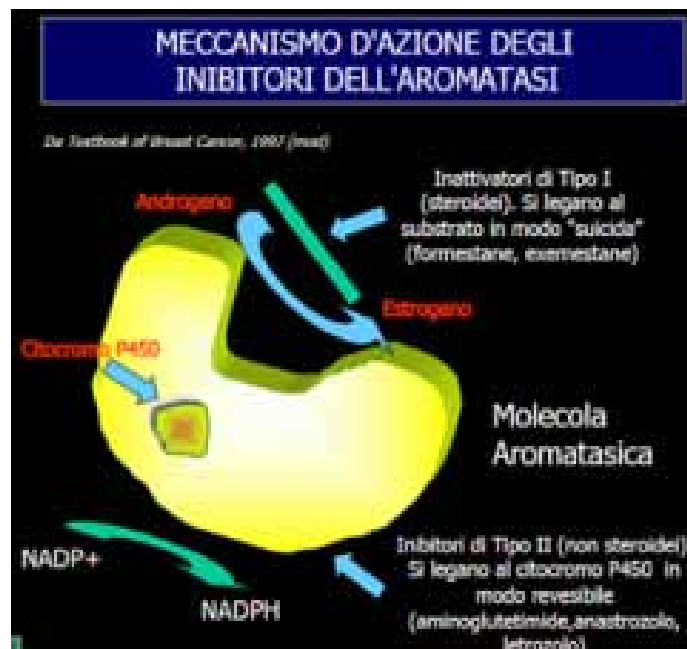
## 2. Inibitori dell'aromatasi

Gli inibitori dell'aromatasi sono farmaci che impediscono la conversione degli androgeni in estrogeni, riducendo di conseguenza la quantità di ormoni in circolo che possono stimolare la crescita di eventuali cellule tumorali. Questi farmaci sono riservati alle donne in post-menopausa, quando la produzione di estrogeni non avviene più da parte delle ovaie ma a livello dei tessuti periferici (nei muscoli, nel fegato e nel tessuto adiposo) attraverso l'enzima aromatasi. I farmaci che inibiscono l'enzima aromatasi a livello dei tessuti periferici determinano una netta riduzione dei valori ematici di estrogeni, che quindi non possono più stimolare la proliferazione delle eventuali cellule tumorali occulte presenti nell'organismo della donna dopo la chirurgia.

I farmaci inibitori dell'aromatasi vengono assunti per bocca tutti i giorni, ogni 24 ore e all'incirca alla stessa ora del giorno.

Gli effetti collaterali più comuni sono:

- vampate di calore
- stanchezza



- dolori articolari
- secchezza vaginale
- nausea (che può essere evitata in molti casi con l'assunzione serale, prima di coricarsi, del farmaco).

Il trattamento prolungato con gli inibitori dell'aromatasi può indurre osteopenia/osteoporosi e ipercolesterolemia, per cui è bene eseguire un controllo basale e periodico dei livelli ematici di colesterolo e trigliceridi.

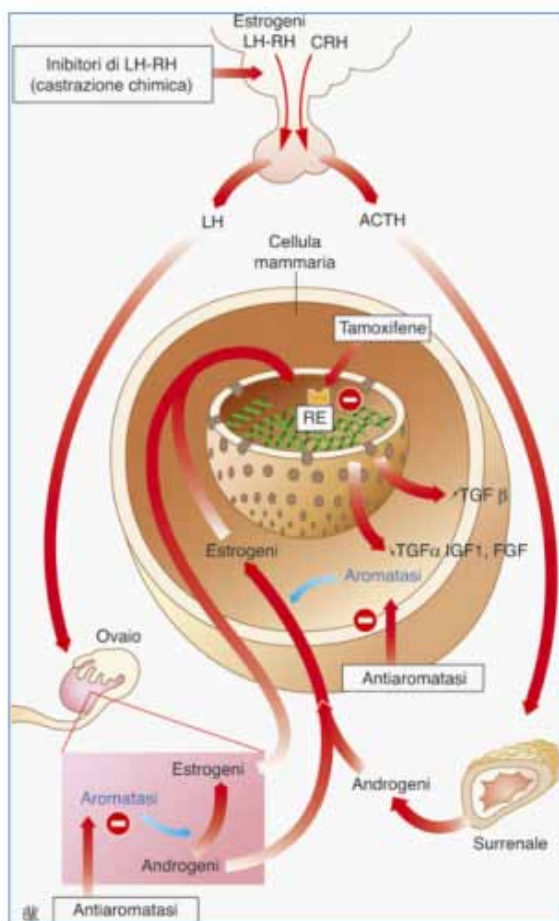
Nelle donne con carcinoma mammario invasivo in postmenopausa in terapia estrogenica è consigliata una gestione accurata della salute dell'osso (consultare il Quaderno ROPI 2021 "La salute dell'osso nelle donne con carcinoma mammario invasivo in fase iniziale, in postmenopausa, in terapia ormonale antiestrogenica" - [www.reteoncologiaropi.it](http://www.reteoncologiaropi.it)).

## 3. LHRH analoghi

Sono sostanze che inibiscono la produzione degli estrogeni da parte delle ovaie con conseguente blocco reversibile del ciclo mestruale e ottenimento di una menopausa temporanea. Vengono pertanto usati nelle donne in età premenopausale in associazione con tamoxifene

## CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRECOCE

Informazioni per le pazienti



(antiestrogeno) oppure in associazione con un inibitore dell'aromatasi.

La prima somministrazione, per via sottocutanea o intramuscolare a seconda del tipo di farmaco, deve avvenire il primo giorno delle mestruazioni e le successive devono avvenire puntualmente ogni 28 giorni. È possibile che la prima somministrazione non blocchi subito il flusso mestruale, che potrebbe presentarsi come normale o alterato per uno o due mesi. Gli effetti collaterali del trattamento sono simili a quelli della menopausa fisiologica e comprendono vampate di calore e sudorazione, diminuzione della libido, ritenzione di liquidi, cefalea e sbalzi d'umore.

### ✓ **Terapia ormonale associata a un inibitore delle cicline (CDK 4/6)**

#### **ABEMACICLIB**

Recentemente è stato reso disponibile in adiuvante il farmaco abemaciclib, un inibito-

re delle cicline, nelle pazienti con carcinoma mammario con recettori ormonali positivi e HER2-negativo operate ma ad alto rischio di recidiva (presenza di 4 linfonodi ascellari metastatici oppure con 1-3 linfonodi ascellari metastatici E dimensioni del tumore uguale o superiore a 5 centimetri o grado istologico 3). La ricerca clinica ha evidenziato infatti un beneficio in sopravvivenza libera da ricomparsa di malattia invasiva e in sopravvivenza globale con l'aggiunta di questo inibitore delle cicline (abemaciclib) alla ormonoterapia standard. Al momento della stesura di questo Quaderno, in Italia abemaciclib è disponibile con questa indicazione in fascia Cnn. Abemaciclib appartiene a una nuova classe di farmaci a bersaglio molecolare che, in associazione all'ormonoterapia, si è dimostrata estremamente efficace nel trattamento delle pazienti con metastasi da carcinoma mammario HER2-negativo e con recettori ormonali positivi.

Questi farmaci a bersaglio molecolare sono gli inibitori delle chinasi ciclino-dipendenti 4-6 (detti anche inibitori di CDK 4-6).

Le chinasi ciclino-dipendenti 4-6 sono due enzimi normalmente espressi nelle cellule sane, deputati a regolare la normale proliferazione e crescita cellulare. Le cellule tumorali del carcinoma mammario positivo per i recettori ormonali presentano una sorta di iperattivazione di queste due chinasi, che determinano una aumentata proliferazione delle cellule tumorali. Il meccanismo d'azione degli inibitori di CDK 4-6 consiste proprio nell'inibire selettivamente l'azione di queste due chinasi, bloccando la proliferazione delle cellule tumorali.

Un effetto collaterale frequente è la neutropenia (riduzione dei neutrofili, un tipo di cellule immunitarie presenti nel sangue), che richiede il monitoraggio periodico dell'emocromo. La neutropenia associata a inibitore di CDK 4-6 è meno importante, clinicamente, di quella associata alla chemioterapia: quasi mai si as-

## CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRECOCE

Informazioni per le pazienti

socia a un aumentato rischio di infezioni, non risponde all'utilizzo di fattori di crescita granulocitari (G-CSF) e si risolve interrompendo temporaneamente l'assunzione del farmaco. Altri possibili effetti collaterali sono diarrea, eruzione cutanea, aumento delle transaminasi (alcuni enzimi epatici).

### **RIBOCLIB**

Al momento della stesura di questo Quaderno in Italia Ribociclib in associazione a ormonoterapia adiuvante è disponibile in un programma di accesso allargato ad uso nominale (EAP). Far riferimento al proprio oncologo medico per le indicazioni attualmente disponibili.

### **✓ Terapia anti-HER2**

Negli ultimi anni sono stati studiati farmaci (anticorpi monoclonali) capaci di colpire solo le cellule tumorali, agendo su un bersaglio contenuto esclusivamente o prevalentemente su di esse. Per questo motivo vengono anche chiamati farmaci a bersaglio molecolare.

Gli anticorpi monoclonali sono simili agli anticorpi che ci difendono dalle infezioni, ma hanno la caratteristica di essere stati creati in laboratorio per raggiungere ed eliminare determinate cellule tumorali riconosciute attraverso la presenza sulla membrana cellulare tumorale di recettori specifici.

Alla classe degli anticorpi monoclonali utilizzati nel trattamento dei tumori mammari appartiene trastuzumab, che agisce unicamente sulle cellule che esprimono sulla loro superficie grandi quantità di un recettore chiamato HER2 (tumori HER2 positivi). Questo farmaco, utilizzato in combinazione con la chemioterapia adiuvante, ha contribuito ad aumentare la sopravvivenza delle pazienti.

Si somministra per via endovenosa o sottocutanea ogni 3 settimane, esclusivamente in ambito ospedaliero e per un periodo di un anno complessivo.

È un farmaco ben tollerato, ma in alcuni casi

può produrre un danno cardiaco, di solito di lieve entità e reversibile dopo la sospensione del trattamento. È pertanto raccomandato durante tale trattamento un periodico monitoraggio della funzionalità cardiaca.

Il **pertuzumab** è un altro anticorpo monoclonale anti-HER2 utilizzato nella terapia adiuvante dei carcinomi mammari HER2-positivi. Viene somministrato alle pazienti con malattia ad alto rischio di recidiva (4 o più linfonodi ascellari metastatici - indipendentemente dallo stato dei recettori ormonali - oppure nei carcinomi mammari HER2-positivi e recettori ormonali negativi).

Il **neratinib**, un farmaco orale anti-HER2, è oggi indicato nel trattamento adiuvante delle pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo dopo completamento da meno di un anno la terapia adiuvante con Trastuzumab. La ricerca clinica ha dimostrato infatti un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da ricomparsa di malattia invasiva soprattutto nelle pazienti con tumori HER2-positivi e recettori ormonali positivi.

### **✓ Immunoterapia**

Nelle pazienti con carcinoma mammario triplo negativo trattate in neoadiuvante con chemioterapia e immunoterapia (pembrolizumab), è possibile offrire in adiuvante (dopo la chirurgia) pembrolizumab in adiuvante.

### **✓ Inibitori di PARP (Olaparib)**

Gli inibitori di PARP (Poli ADP-ribosio polimerasi), un enzima implicato nei meccanismi di riparazione del DNA delle cellule, sono farmaci che inibiscono la riparazione del danno della singola elica del DNA.

Somministrati in pazienti con mutazione germinale (ereditaria) a carico dei geni BRCA1/BRCA2 nelle quali quindi le cellule tumorali presentano già un meccanismo di riparazione del danno della doppia elica del DNA, gli inibi-

## CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRECOCE

Informazioni per le pazienti

tori di PARP determinano un ulteriore ostacolo alla riparazione dei danni del DNA delle cellule tumorali riducendo la probabilità di sopravvivenza di queste cellule.

Olaparib, un inibitore orale di PARP, è oggi disponibile in Italia per il trattamento adiuvante delle pazienti portatrici di mutazioni germinale (ereditaria) a carico dei geni BRCA1/BRCA2 con carcinoma mammario operato HER2-negativo (e recettori ormonali sia positivi che negativi) ad alto rischio di recidiva. La ricerca clinica ha infatti dimostrato che Olaparib determina in queste pazienti ad alto rischio (così identificate in quanto non hanno ottenuto una risposta completa patologica dopo chemioterapia neoadiuvante o perché trattate d'emblè con chemioterapia adiuvante in base allo stato di interessamento metastatico dei linfonodi ascellari o in base alle dimensioni del tumore primitivo) un beneficio significativo in termini di sopravvivenza rispetto a placebo. Olaparib è disponibile e rimborsato in Italia dal SSN per queste pazienti, alla fine del completamento del trattamento loco-regionale e della chemioterapia.

## 15. TERAPIA MEDICA NEO-ADIUVANTE

**La terapia medica (chemioterapia, ormonoterapia, terapia biologica con agenti anti-HER2) neo-adiuvante si somministra PRIMA della chirurgia.**

### In quali pazienti e con quale obiettivo?

**A.** Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo localmente avanzato e nelle pazienti con carcinoma infiammatorio, non radicalmente resecabili alla diagnosi.

L'utilizzo di chemioterapia neoadiuvante (associata a trastuzumab nei tumori HER2-positivi) permette di ridurre le dimensioni del tumore e rendere possibile una successiva chirurgia.

**B.** Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo in stadio iniziale operabili ma nelle quali è indicata (per esempio, per la presenza di un tumore di grandi dimensioni rispetto a un seno di piccole dimensioni) una mastectomia (chirurgia demolitiva), la somministrazione di terapia neo-adiuvante può permettere di ridurre le dimensioni del tumore mammario e permettere una successiva chirurgia conservativa.

**C.** Nelle pazienti con tumori operabili, ma triplo-negativi oppure HER2-positivi (sia recettori ormonali positivi che negativi) è indicato l'utilizzo di una chemioterapia neo-adiuvante (associata a farmaco anti-HER2 nel caso di tumori HER2-positivi) se il tumore mammario è superiore a 2 centimetri e/o i linfonodi ascellari sono positivi. Questa indicazione viene data perché questi sottogruppi tumorali possono essere molto sensibili alle cure e con la terapia medica neo-adiuvante si può ottenere una importante riduzione delle loro dimensioni. Adirittura, circa il 40% dei tumori triplo-negativi e oltre il 50% dei tumori HER2-positivi possono presentare una risposta completa patologica all'esame istologico effettuato dopo la chirurgia: cioè, assenza di carcinoma invasivo nella mammella e nei linfonodi ascellari asportati. Inoltre, l'ottenimento di una risposta completa patologica dopo terapia neo-adiuvante in una paziente indica per quella paziente avere una buona prognosi.

### Quali terapie mediche in neo-adiuvante?

#### • Chemioterapia

Vengono utilizzati gli stessi schemi di chemioterapia utilizzati in adiuvante: quindi regimi con antracine cline seguiti da un taxano oppure, nei casi di controindicazione alla antracicline, schemi senza antracicline (per esempio: docetaxel e ciclofosfamide).

## CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRECOCE

Informazioni per le pazienti

### • Ormonoterapia

Una ormonoterapia neo-adiuvante può essere prescritta in donne anziane con carcinoma mammario invasivo e recettori ormonali positivi e HER2-negativo, le quali siano candidate a mastectomia o abbiano controindicazioni alla somministrazione di chemioterapia. Solitamente l'ormonoterapia neo-adiuvante viene somministrata per CIRCA 6 mesi.

### • Terapia anti-HER2

Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo HER2-positivo, viene somministrata in neo-adiuvante chemioterapia associata a agenti anti-HER2 (trastuzumab e pertuzumab). Tale trattamento permette di ottenere un'elevata percentuale di risposte complete patologiche (cioè l'assenza, all'esame istologico eseguito dopo chirurgia, di carcinoma invasivo nella mammella e nei linfonodi ascellari escissi).

Dopo la chirurgia, nelle pazienti che hanno ottenuto una risposta completa patologica, la terapia anti-HER2 (diversa a seconda dei casi) viene proseguita fino a completare un anno di trattamento.

Invece, nelle pazienti in cui non è stata ottenuta una risposta completa patologica ma persiste un residuo di carcinoma invasivo all'esame istologico (**presenza di malattia invasiva residua** nella mammella/linfonodi ascellari), viene oggi consigliato di somministrare come terapia adiuvante l'anticorpo monoclonale **TDM-1** (trastuzumab emtansine). Infatti la terapia adiuvante (dopo la chirurgia) con TDM-1 ha dimostrato (in studi clinici) di ridurre in maniera statisticamente significativa il rischio di recidiva e di morte rispetto al proseguimento in adiuvante di trastuzumab. Il farmaco TDM-1 viene somministrato per via endovenosa ogni

3 settimane per 14 somministrazioni. Solitamente il farmaco è ben tollerato, ma può dare effetti collaterali quali disturbi polmonari (fatica a respirare e tosse), stanchezza (astenia), dermatite, mielodepressione, neuropatia periferica, alterati valori di funzionalità epatica e tossicità cardiaca.

### • Immunoterapia

Nelle pazienti con carcinoma mammario triplo negativo (stadio II-III) può essere prescritta chemioterapia neo-adiuvante associata a immunoterapia (pembrolizumab).

L'utilizzo di pembrolizumab nell'ambito del trattamento neoadiuvante dei carcinomi mammari triplo negativi stadio II-III è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale.



## 16. COUNSELING GENETICO

Alcune pazienti con diagnosi di carcinoma mammario possono presentare caratteristiche tali da richiedere l'invio ad un ambulatorio di consulenza genetica per valutare l'eventuale presenza di mutazioni nei geni BRCA1 e/o BRCA2. Per ulteriori informazioni, consultare il Quaderno "Test BRCA e carcinoma mammario" ([www.reteoncologicaropi.it](http://www.reteoncologicaropi.it)).

## 17. STUDI CLINICI

Alle pazienti con carcinoma mammario invasivo potrebbe essere proposto di essere arruolate in studi clinici.

### Cosa sono gli studi clinici?

Sono studi che vogliono valutare nuovi farmaci o nuovi tipi di trattamento (chirurgico, radioterapico): in questo caso, in ambito adiuvante o neo-adiuvante.

Nel caso in cui venga proposto alla paziente la possibilità di essere arruolata in uno studio clinico dall'oncologo, dal chirurgo senologo o dal radioterapista, la paziente deve valutare con attenzione questa opportunità, perché potrebbe rappresentare una opzione per lei vantaggiosa, oltre che contribuire ai progressi della ricerca sul cancro.

Le pazienti devono sapere inoltre che è consultabile nel sito AIOM ([www.aiom.it](http://www.aiom.it)) una sezione STUDI CLINICI, che include tutti gli studi clinici oncologici in corso in Italia. Tale sezione è accessibile anche ai pazienti.



STUDI CLINICI

Mappe cliccabili degli Studi per Regione  
 mostra solo gli studi di Fase I

**GLI STUDI CLINICI IN ITALIA**

**L'IMPEGNO DI AIOM**

AIOM si impegna soprattutto nella promozione di informazioni e servizi a valore aggiunto per i propri soci e per la popolazione. Da qui nasce la nuova sezione di consultazione degli Studi Clinici in Italia, dedicata al pubblico e ai pazienti, oltre che ai professionisti di settore.

Una Piattaforma web utilizzabile sia dagli oncologi sia dai pazienti, per un rapido accesso alle informazioni su tutte le sperimentazioni profit e non profit in corso nei centri di riferimento più vicini.

Schede dettagliate su ogni Studio Clinico, complete di informazioni sui centri italiani partecipanti e caratteristiche dello studio.

**UN MOTORE DI RICERCA PER PROFESSIONISTI E PAZIENTI**

Il motore di ricerca avanzata consente di impostare sia criteri geografici (selezionando regioni e province dei centri aderenti) sia numerose caratteristiche dello studio come la sede del tumore e il farmaco. La consultazione degli Studi Clinici può avvenire attraverso un elenco generale o tramite i risultati della ricerca, che produce un elenco degli studi corrispondenti ai criteri selezionati e una mappa di Google dei centri aderenti, riferimento utile specialmente per i pazienti.

Studi Fase I | Tutti gli Studi | Centri Aderenti | Ricerca Studi



## **18. DOVE MI CURO?**

Nella sezione del sito web di ROPI “DOVE MI CURO?” vengono indicati, per ogni Regione italiana, i centri di chirurgia per tumori della mammella che superano i 150 interventi/anno (secondo indicazioni europee).

In questi centri le donne con diagnosi di carcinoma mammario vengono gestite anche con la presenza di un Gruppo Oncologico Multidisciplinare.

La sezione DOVE MI CURO? è accessibile al:  
*<https://www.reteoncologicaropi.it/606-2/>*

## BIBLIOGRAFIA

**Linee Guida AIOM CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRECOCE 2023.** [www.aiom.it](http://www.aiom.it)

**2018: Il carcinoma della mammella.** Il Pensiero Scientifico Editore. Novembre 2018

**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)

Quaderno ROPI 2021 **“Test BRCA e carcinoma mammario”** [www.reteoncologiaropi.it](http://www.reteoncologiaropi.it)

Quaderno ROPI 2021 **“Test genomici e carcinoma mammario in stadio iniziale”** [www.reteoncologiaropi.it](http://www.reteoncologiaropi.it)

## CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRECOCE

Informazioni per le pazienti

### **QUADERNI INFORMATIVI DI ROPI PER I PAZIENTI SONO DISPONIBILI NEL SITO WEB:**

<https://www.reteoncologicaropi.it/quaderni-informativi/>

1. Informazioni per i pazienti oncologici durante l'emergenza COVID-19 - dicembre 2020
2. Il manuale del Caregiver in oncologia: "Aspetti pratici dell'assistenza al paziente oncologico - edizione 2021
3. FOCUS "CAREGIVER IN ONCOLOGIA"- edizione 2021
4. Alimentazione e nutrizione nel paziente con carcinoma dello stomaco - gennaio 2021
5. BRCA e adenocarcinoma del pancreas metastatico - gennaio 2021
6. Carcinoma mammario invasivo non metastatico (stadio I-II-III) - febbraio 2021
7. Informazioni per i pazienti oncologici durante l'emergenza COVID -19 - 2a edizione - marzo 2021
8. Sarcomi dei tessuti molli - aprile 2021
9. Il carcinoma della vescica - maggio 2021
10. Colangiocarcinoma - maggio 2021
11. Test genomici e carcinoma mammario invasivo in stadio iniziale - 4a edizione - ottobre 2021
12. Carcinoma dell'ovaio - agosto 2021
13. Il tumore dell'endometrio - giugno 2022
14. ABC degli effetti collaterali da immunoterapia - agosto 2021
15. Carcinoma mammario metastatico - agosto 2021
16. Carcinoma mammario metastatico triplo negativo: quali novità per il 2021 - agosto 2021
17. Carcinoma mammario metastatico HER2-positivo: quali novità per il 2021 - ottobre 2021
18. Carcinoma mammario metastatico HR-positivo e HER2-negativo: quali novità per il 2021 - novembre 2021
19. Immunoterapia e tumori: meccanismo d'azione e indicazioni terapeutiche - febbraio 2022
20. Carcinoma mammario durante la gravidanza - febbraio 2022
21. Attività fisica e tumori - marzo 2022
22. Vaccinazioni nei pazienti oncologici- Raccomandazioni ROPI - maggio 2022
23. Pillole di sanità digitale - 2022
24. La ricerca clinica in oncologia spiegata ai pazienti - 2022
25. Carcinoma mammario in fase precoce - settembre 2022
26. Carcinoma mammario metastatico - 2a edizione - settembre 2022
27. Carcinoma mammario metastatico triplo negativo: quali novità per il 2022 - 2a edizione - settembre 2022
28. Tumore dell'endometrio - settembre 2022
29. Immunoterapia e tumori: meccanismo d'azione e indicazioni terapeutiche - 2a edizione - settembre 2022
30. Carcinoma dell'ovaio - 3a edizione - ottobre 2022
31. Colangiocarcinoma - 2a edizione - ottobre 2022
32. Carcinoma mammario metastatico HER2- positivo: quali novità per il 2022 - 3a edizione - dicembre 2022
33. Carcinoma mammario metastatico HR-positivo e HER2-negativo: quali novità per il 2022 - 3a edizione - dicembre 2022
34. Carcinoma mammario metastatico HER2-positivo: quali novità per il 2023 - 4a edizione - luglio 2023
35. Metastasi ossee nei tumori solidi - agosto 2023
36. Vaccinazione anti COVID-19: le indicazioni preliminari del Ministero della Salute in vista della stagione autunno-inverno 2023-2024 - agosto 2023
37. Immunoterapia e tumori: meccanismo d'azione e indicazioni terapeutiche. 3a edizione - settembre 2023

## CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRECOCE

---

Informazioni per le pazienti

38. Vaccinazione anti COVID-19. Indicazioni e raccomandazioni del Ministero della Salute per la campagna di vaccinazione autunnale/invernale 2023/2024 anti COVID-19. Ottobre 2023
39. Carcinoma Mammario in fase precoce. 3a edizione- marzo 2024
40. Carcinoma Mammario Metastatico HER2-Positivo: quali novità nel 2024? 4a edizione- marzo 2024
41. Carcinoma Mammario Metastatico HR-Positivo e HER2-negativo: quali novità nel 2024? 3a edizione- marzo 2024
42. Carcinoma Mammario Metastatico Triplo: quali novità nel 2024?- 3a edizione - marzo 2024
43. Attività fisica e tumori. Una guida per pazienti -edizione marzo 2024
44. Il Tumore dell'Endometrio: novità nel 2024 - aprile 2024
45. I Tumori dell'Ovaio: novità nel 2024 - aprile 2024
46. Radioterapia Oncologica - febbraio 2025
47. Il Manuale del Caregiver. "Aspetti Pratici dell'assistenza al Paziente Oncologico". Edizione 2025
48. Carcinoma mammario in fase precoce. 4a edizione. Marzo 2025
49. Carcinoma Mammario Metastatico HR-Positivo e HER2-negativo. 4a edizione - marzo 2025
50. Carcinoma Mammario Metastatico HER2-Positivo. 5a edizione - marzo 2025
51. Carcinoma Mammario Metastatico Triplo. 4a edizione - marzo 2025
52. La ricerca clinica spiegata ai pazienti. Edizione 2025
52. Metastasi ossee nei tumori solidi. 2a edizione. Aprile 2025

# ROPI

RETE ONCOLOGICA PAZIENTI ITALIA



## ROPI - RETE ONCOLOGICA PAZIENTI ITALIA

Via del Gesù, 17-20121 Milano  
[info@reteoncologiaropi.it](mailto:info@reteoncologiaropi.it) - [segreteria@reteoncologiaropi.it](mailto:segreteria@reteoncologiaropi.it)  
[www.reteoncologiaropi.it](http://www.reteoncologiaropi.it)

