**IL TUMORE DELLA MAMMELLA**

**Che cos’è**

Il carcinoma mammario è una formazione di tessuto costituito da cellule che crescono in modo incontrollato e anomalo all’interno della ghiandola mammaria. La neoplasia, in stadio iniziale, si riferisce al cancro confinato alla struttura ghiandolare con dimensioni inferiori a 1 centimetro (Stadio 1). Il carcinoma può in seguito diffondere e infiltrare le strutture immediatamente circostanti o i linfonodi regionali (Stadio 2), estendersi ai tessuti sottostanti della parete toracica o ai linfonodi più distanti (Stadio 3) o a altri organi (Stadio 4, metastatico). Sia la prognosi che il trattamento sono influenzati dallo stadio in cui la neoplasia si trova al momento della diagnosi. Esistono inoltre diversi tipi di cancro della mammella, con caratteristiche anatomo-patologiche e biologiche diverse, con tassi di crescita e risposta alle terapie differenti. Ciò significa che il tessuto tumorale dovrebbe essere sempre valutato con esame istologico e caratterizzato biologicamente per determinare il tipo di neoplasia.

**Fattori di rischio**

* **Età**: il rischio di ammalare di carcinoma della mammella aumenta con l’aumentare dell’età, con una probabilità di sviluppo di cancro al seno del 2,4% fino a 49 anni (1 donna su 40), del 5,5% tra 50 e 69 anni (1 donna su 20) e del 4,7% tra 70 e 84 anni (1 donna su 25). La curva di incidenza cresce esponenzialmente sino alla menopausa (intorno a 50-55 anni) e poi rallenta con un plateau dopo la menopausa, per poi riprendere a salire dopo i 60 anni.
* **Fattori riproduttivi**: una lunga durata del periodo fertile, con un menarca precoce e una menopausa tardiva e quindi una più lunga esposizione dell’epitelio ghiandolare agli stimoli proliferativi degli estrogeni ovarici; la nulliparità, una prima gravidanza a termine dopo i 30 anni, il mancato allattamento al seno.
* **Fattori ormonali**: incremento del rischio nelle donne che assumono terapia ormonale sostitutiva durante la menopausa, specie se basata su estroprogestinici sintetici ad attività androgenica; aumentato rischio nelle donne che assumono contraccettivi orali.
* **Fattori dietetici e metabolici**: l’elevato consumo di alcool e di grassi animali e il basso consumo di fibre vegetali sembrerebbero associati ad aumentato rischio di carcinoma mammario. Stanno inoltre assumendo importanza la dieta e quei comportamenti che conducono all’insorgenza di obesità in postmenopausa e alla sindrome metabolica. L’obesità è un fattore di rischio riconosciuto, probabilmente legato all’eccesso di tessuto adiposo che in postmenopausa rappresenta la principale fonte di sintesi di estrogeni circolanti, con conseguente eccessivo stimolo ormonale sulla ghiandola mammaria.
* **Pregressa radioterapia** (a livello toracico e specialmente se prima dei 30 anni d’età).
* **Precedenti displasie o neoplasie mammarie**
* **Familiarità ed ereditarietà**: anche se la maggior parte dei carcinomi mammari è costituita da forme sporadiche, il 5%-7% risulta legato a fattori ereditari, 1/4 dei quali determinati dalla mutazione di due geni, BRCA 1 e/o 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%.

**Autopalpazione**

È un esame che la donna può effettuare da sola a casa. Permette di scoprire il tumore del seno quando è ancora molto piccolo. Questo gesto molto semplice può essere salvavita: basta posizionarsi davanti allo specchio ed esaminare le mammelle.

Le braccia vanno alzate, le mani portate dietro il capo e strette una nell’altra. La palpazione del seno sinistro deve essere svolta con la mano destra (piatta con le dita unite) con movimenti circolari (che coprono tutta la superficie del seno) andando dall’esterno verso l’interno fino ad arrivare all’areola e al capezzolo. Va esaminato sempre anche il cavo ascellare.

Durante l’esame è necessario prestare attenzione a:

* cambiamenti di forma e dimensioni di uno o entrambi i seni
* comparsa di noduli nel seno o nella zona ascellare e secrezioni dai capezzoli
* alterazioni della cute del seno (avvallamenti, ispessimenti o arrossamenti)

L’autopalpazione del seno va effettuata ogni mese a partire dai 20 anni, meglio se nella prima o seconda settimana dalla fine del ciclo mestruale. Eventuali anomalie vanno subito segnalate al proprio medico di fiducia. L’autopalpazione è un primo strumento di prevenzione del tumore del seno, ma da sola non è sufficiente. Deve essere abbinata, a partire dai 50 anni (o anche prima in caso di familiarità o alterazioni), ad esami strumentali più precisi come la mammografia.

**La prevenzione secondaria: lo screening mammografico**

La mammografia è un esame radiologico che non evita lo sviluppo della malattia ma permette di individuarla quando è ancora ai primissimi stadi. Grazie a questo test il 25% dei tumori diagnosticati ha dimensioni inferiori ai 2 centimetri. Ben il 70-80% delle neoplasie scoperte durante lo screening ha, infatti, buone possibilità di essere trattato con successo. Numerosi studi hanno dimostrato come lo screening mammografico possa ridurre la mortalità da carcinoma mammario e aumentare le opzioni terapeutiche. La diffusione su larga scala in Italia dalla seconda metà degli anni ’90 dei programmi di screening mammografico con aumento del numero di diagnosi di forme in stadio iniziale ha contribuito, unitamente ai progressi terapeutici e alla diffusione della terapia sistemica adiuvante, alla costante riduzione della mortalità per carcinoma mammario rilevata in Italia dalla fine degli anni ‘80 e degli interventi di mastectomia, con una modesta e del tutto accettabile quota di *overdiagnosis.* **Nei programmi di screening, la mammografia con cadenza biennale è indicata in tutte le donne dai 50 ai 69 anni d’età.** Nelle donne ad alto rischio per importante storia familiare di carcinoma mammario o per la presenza di mutazione di BRCA 1 e/o BRCA 2, i controlli mammografici dovrebbero essere iniziati all’età di 25 anni o 10 anni prima dell’età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane, nonostante la bassa sensibilità della mammografia in questa popolazione. La risonanza magnetica mammaria annuale è raccomandata, in aggiunta alla mammografia annuale, per le pazienti con mutazione di BRCA 1 e/o BRCA 2.

**Sintomi e diagnosi**

Gonfiore o ispessimento nella mammella o nell’area ascellare, solitamente palpabile, è generalmente il primo segnale del carcinoma. Le altre avvisaglie sono: cambiamenti dell’aspetto del seno (increspature o irritazione della pelle); cambiamenti nella dimensione e forma della mammella; alterazione, ritrazione, dolore e fragilità del capezzolo o dell’areola e presenza di secrezione. Dopo la mammografia, l’esame citologico o ago aspirato è in grado di differenziare le lesioni benigne da quelle maligne nel 95% dei casi. L’ago aspirato è indolore e non necessita di alcuna anestesia. Con la biopsia si arriva ad una diagnosi quasi sempre certa.

**Grado e sottotipo**

Il grado istologico può aiutare a determinare l'aggressività del tumore, la prognosi della malattia e l'approccio di cura. Altra importante valutazione per individuare l’approccio terapeutico è l’identificazione del cosiddetto sottotipo tumorale. Il tumore al seno può presentarsi in forme diverse, che si differenziano in base alle caratteristiche molecolari, come la presenza di recettori degli ormoni estrogeno (ER-positivi) e progesterone (PR-positivi) e l'eccesso di copie di un gene denominato HER2. Tali caratteristiche possono essere individuate attraverso una biopsia.

In particolare, tra i sottotipi tumorali vi sono quelli che presentano:

* **Recettori ormonali positivi (ER+ o PR+)**: i tumori ormono-sensibili possono rispondere alle terapie ormonali, che agiscono impedendo agli estrogeni di legarsi alle cellule tumorali, riducendo i livelli di estrogeni o il numero di recettori per gli estrogeni sulle cellule. Si tratta del tumore al seno più diffuso e anche quello che ha una prognosi migliore. In alcuni casi si possono sviluppare metastasi a distanza di anni, per lo più alle ossa;
* **HER2 (recettore per il fattore di crescita epidermico umano 2) positivi**: i tumori al seno con sovraespressione di HER2, ritenuti più aggressivi e soggetti a un maggiore rischio di recidiva rispetto a quelli tipo HER2-negativo, possono essere trattati con una terapia anti-HER2 mirata. I tumori di questo sottotipo rappresentano circa il **20%** del totale e sono più aggressivi di quelli sensibili agli ormoni. Le metastasi, quando insorgono, interessano frequentemente il cervello;
* **Tripli negativi**: questi sottotipi di tumori sono negativi sia per i recettori degli estrogeni e del progesterone sia per quelli di HER2. In questi casi si usa la chemioterapia, e non le terapie ormonali né quelle anti-HER2, perché mancano i bersagli contro i quali queste terapie sono dirette. Si tratta di tumori piuttosto aggressivi che spesso ritornano e formano metastasi, soprattutto viscerali.

**Fonti**

1 “I numeri del cancro in Italia 2019” (AIOM-AIRTUM-Fondazione AIOM-PASSI-SIAPEC-IAP)

2 Neoplasie della mammella (edizione 2019), Linee Guida AIOM