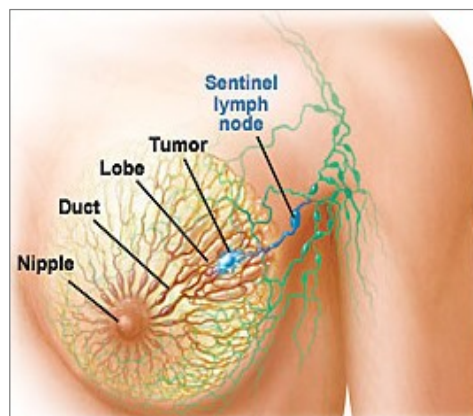


## IL TUMORE AL SENO

Il tumore della mammella è caratterizzato dalla crescita non controllata di cellule che subiscono modificazioni rispetto alle cellule che originano nelle ghiandole dove avviene la produzione del latte o nei dotti che portano il latte ai capezzoli. Per tumore al seno in stadio iniziale ci si riferisce al cancro confinato entro la ghiandola mammaria. Il tumore si può in seguito estendere ai tessuti sottostanti della parete toracica o ai linfonodi ascellari (definito localmente avanzato) e quindi ad altre parti del corpo (definita malattia metastatica).



### Prevalenza

- In tutto il mondo, il tumore della mammella è la causa principale dei decessi per cancro nelle donne<sup>1,2</sup> e, ogni anno, vengono diagnosticati più di un milione di nuovi casi<sup>1</sup>.
- Oltre 500.000 donne muoiono ogni anno in tutto il mondo<sup>2</sup> a causa di questa malattia.
- Il tumore al seno colpisce 1 donna su 8 nell'arco della vita. È il tumore più frequente nel sesso femminile e rappresenta il 29% di tutti i tumori che colpiscono le donne.
- Solo il 35% delle donne con tumore al seno in stadio avanzato sopravvive più di 5 anni dopo la diagnosi.
- Si stima che in Italia vivano 522.235 donne che hanno ricevuto una diagnosi di carcinoma mammario, pari al 41,6% di tutte le donne che convivono con una pregressa diagnosi di tumore. Per quanto riguarda l'incidenza i dati rilevano che nel 2014 le diagnosi di tumore al seno siano state circa 48 mila<sup>10</sup>.

### Fattori di rischio

- Età: la maggior parte dei casi di tumore della mammella viene diagnosticata in donne di età superiore ai 50<sup>3</sup> anni.
- Storia personale o familiare di tumore della mammella<sup>1</sup>.
- Storia di precedenti disturbi benigni alla mammella<sup>1</sup>.
- Una prima gravidanza in età avanzata<sup>1</sup>.

- Esposizione prolungata agli ormoni, per esempio, ciclo mestruale lungo o uso della terapia ormonale sostitutiva dopo la menopausa<sup>1</sup>.
- Stile di vita, fra cui sovrappeso e obesità dopo la menopausa, inattività fisica, una dieta ricca di grassi<sup>4</sup> e un elevato consumo di alcol<sup>1</sup>.

### **Prevenzione**

È possibile ridurre il proprio rischio di ammalarsi con un comportamento. È bene fare esercizio fisico e alimentarsi con pochi grassi e molti vegetali (frutta e verdura, in particolare broccoli e cavoli, cipolle, tè verde e pomodori). Sottoporsi a regolari esami di screening (mammografia e/o ecografia mammaria) consente di effettuare diagnosi in uno stadio precoce di malattia, la diagnosi precoce si associa a probabilità progressivamente più alte di guarigione.

### **Sintomi**

Il tumore della mammella in stadio iniziale spesso si presenta senza sintomi. Per questo, a un terzo delle donne viene diagnosticato un tumore al seno in stadio già avanzato, quando la malattia ha già una prognosi negativa. Tuttavia, i sintomi di questa malattia comprendono:

- Un nodulo duro che si sviluppa nel seno o sotto l'ascella – normalmente indolore e che si presenta da un lato solo.
- Un cambiamento nella dimensione o nella forma della mammella.
- Cambiamenti della pelle, come fossette, increspature o arrossamenti.
- Cambiamenti nel capezzolo, come retrazione dello stesso, secrezioni di sostanze insolite o eritemi cutanei nell'area circostante il capezzolo.

### **Classificazione del tumore della mammella**

I tumori al seno possono essere classificati sulla base di tre specifici recettori cellulari: il recettore degli estrogeni (ER), il recettore del progesterone (PR) e il recettore del fattore di crescita dell'epidermide (Human Epidermal Growth Factor Receptor - HER2/neu receptor).

- Il tumore al seno 'HER2-positivo' è caratterizzato da cellule che producono in eccesso la proteina nota come "HER2/neu". I tumori che non sovraesprimono HER2/neu sono descritti come HER2-negativi.
- La denominazione di "tumore al seno -triplo- negativo" (TNBC – Triple Negative Breast Cancer), un sottotipo di tumore HER2-negativo, è utilizzata per le cellule tumorali che non esprimono i recettori per gli estrogeni e per il progesterone e che non sovraesprimono la proteina HER2. Questo tipo di tumore si riscontra in circa il 15% dei casi ed è generalmente più aggressivo e difficile da curare, poiché tende a non rispondere alle terapie standard.

## Cos'è l'HER2?

L'HER2 è una proteina prodotta da uno specifico gene che ha alcune caratteristiche potenzialmente cancerogene. La proteina HER2 serve come recettore per alcuni fattori di crescita che circolano nel flusso sanguigno e che influenzano lo sviluppo e la differenziazione delle cellule<sup>1</sup>.

## Il carcinoma mammario HER2-positivo: una malattia aggressiva

Circa una donna su cinque che ha ricevuto una diagnosi di carcinoma mammario nel mondo è affetta da un tumore al seno HER2-positivo, una forma particolarmente aggressiva della malattia.<sup>5</sup> HER2 è una proteina prodotta in quantità patologicamente elevate all'esterno delle cellule tumorali HER2-positivo (vedere Figura 1).

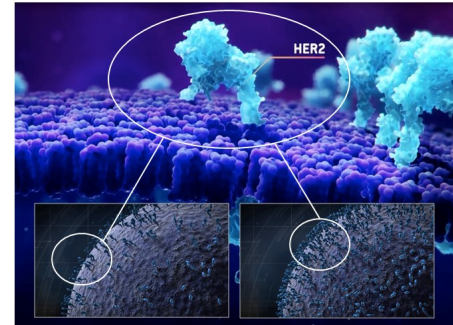


Figura 1: Sovraespressione di HER2

## Carcinoma mammario HER2-positivo in stadio iniziale e avanzato

Nel caso del carcinoma mammario, se il tumore è presente solo nella mammella ed è operabile, la malattia viene classificata in stadio iniziale. Se trattate tempestivamente il 98% delle donne affette da carcinoma mammario in stadio iniziale (eBC, early Breast Cancer) a cinque anni dalla diagnosi sono ancora in vita<sup>5</sup>.

Il termine carcinoma mammario in stadio avanzato (aBC, advanced Breast Cancer) può essere utilizzato per descrivere la malattia metastatica o localmente avanzata. Nel carcinoma mammario localmente avanzato, il tumore si è diffuso localmente nell'area della mammella, arrivando alla cute e al torace, ma non agli organi distanti. Nel carcinoma mammario metastatico, il tumore si è diffuso ad altre parti del corpo, come le ossa, il fegato, i polmoni e il cervello. Benché siano più numerose le donne a cui ogni anno viene diagnosticato un tumore in stadio iniziale e non avanzato, la maggior parte dei decessi è dovuta alla malattia avanzata. Secondo le statistiche, solo una donna su quattro a cui è stato diagnosticato un aBC sarà ancora viva dopo cinque anni.

## HER2: la crescita del tumore

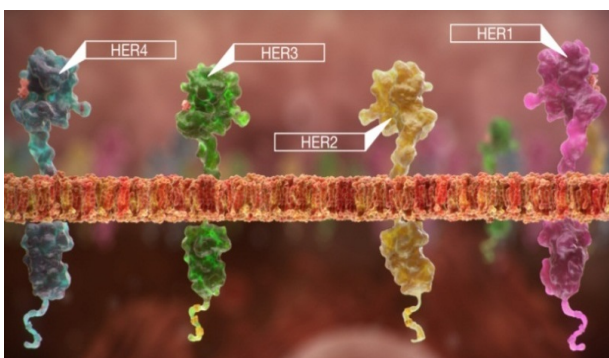


Figura 2: Le quattro proteine della famiglia HER

Sulla superficie di una cellula tumorale HER2 positiva sono presenti circa due milioni di proteine HER2, un numero quasi 100 volte superiore a quello di una cellula normale<sup>7</sup>. Questa sovraespressione di HER2 fa sì che le cellule crescano e si dividano più rapidamente. L'accoppiamento delle proteine HER, chiamato anche dimerizzazione, è di importanza fondamentale l'avvio della cascata biologica che conduce alla proliferazione delle cellule tumorali.

La famiglia HER comprende quattro proteine (vedere

Figura 2) ed è stato scoperto che HER2 si accoppia con altri membri della famiglia HER, incluse altre proteine HER2. Questo atto di accoppiamento è in grado di inviare ulteriori segnali che stimolano la cellula tumorale a crescere e moltiplicarsi<sup>7</sup>.

### **Il carcinoma mammario HER2-positivo: i trattamenti**

In passato, per le persone affette da carcinoma mammario HER2-positivo, le previsioni di sopravvivenza sarebbero state peggiori rispetto a quelle per le persone con malattia HER2-negativa. Negli ultimi 15 anni sono stati fatti notevoli progressi e oggi le donne con carcinoma mammario HER2-positivo trattate con farmaci mirati a questo recettore ottengono in genere risultati migliori rispetto a quelle con la malattia HER2-negativa.<sup>8</sup>

In Italia, da ormai un anno sono a disposizione alcune opzioni terapeutiche che hanno sensibilmente migliorato i risultati del trattamento del carcinoma mammario HER2-positivo, come ad esempio trastuzumab SC, pertuzumab e trastuzumab emtansine.

- **Trastuzumab**, è un anticorpo monoclonale umanizzato disegnato per colpire e bloccare la funzionalità dell'HER2. Il suo meccanismo d'azione è unico ed è in grado di attivare il sistema immunitario dell'organismo e di bloccare la trasduzione dell'HER2. Trastuzumab ha dimostrato un'efficacia senza precedenti nel trattamento del tumore della mammella HER2-positivo sia in fase precoce, sia in fase avanzata (metastatico). Oggi, la formulazione sottocutanea consente di ottenere un'efficacia paragonabile alla via di somministrazione del farmaco per via endovenosa (EV). Trastuzumab SC fornisce una maggiore praticità alle pazienti rispetto al metodo tradizionale EV, grazie alla via di somministrazione meno invasiva e a tempi di somministrazione più rapidi (fino a 5 minuti rispetto a 30-90 minuti con l'infusione endovenosa).
- **Pertuzumab** è anch'esso un anticorpo monoclonale che somministrato in associazione a trastuzumab, attraverso il loro meccanismo d'azione complementare - entrambi si legano al recettore HER2 in regioni diverse - crea un blocco più completo. Lo studio CLEOPATRA, presentato al congresso ESMO 2014, ha dimostrato che il trattamento con pertuzumab, trastuzumab e docetaxel ha consentito un tasso di sopravvivenza senza progressione della malattia superiore rispetto a quello dei soggetti trattati solo con trastuzumab e docetaxel (18,5 vs 12,4 mesi)<sup>9</sup>.
- **Trastuzumab emtansine** è un farmaco-anticorpo coniugato che combina i vantaggi terapeutici di trastuzumab e quelli di una chemioterapia mirata che può migliorarne l'efficacia e ridurre gli effetti collaterali. Trastuzumab emtansine si lega alle cellule tumorali HER2-positive e ne blocca la cascata di segnalazione fuori controllo. Quando il farmaco viene assorbito dalle cellule tumorali, viene degradato rilasciando il DM1, un potente chemioterapico non somministrabile per via endovenosa, direttamente all'interno delle cellule HER2-positive, risparmiando in questo modo i tessuti sani

## **Bibliografia**

1. Garcia M et al. Global Cancer Facts & Figures. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2007.
2. WHO Cancer Factsheet N°297 – updated July 2008. Last accessed 19 March 2010 at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>.
3. National Cancer Institute. Breast Cancer Fact Sheet. Last accessed 19 March 2010 at <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/estimating-breast-cancer-risk>.
4. Chlebowski RT et al. J Natl Cancer Inst 2006; 98 24): 1767–1776.
5. Wolff AC, et al. J Clin Oncol 2013;31(31):3997-4013.
6. Siegel R, et al. Ca Cancer J Clin 2013;63(1):11-30.
7. Lewis Phillips GD, et al. Cancer Res 2008;68(22):9280-90.
8. Dawood S, et al. J Clin Oncol 2010;28(1):92-8.
9. Baselga J, et al. N Engl J Med 2012;366(2):109-19., Nahta R, et al. Nat Clin Pract 2006;3(5):269-80.
10. I numeri del cancro in Italia 2014