

CAPITOLO II

La prevenzione

La prevenzione del tumore al seno per diversi motivi è problematica. Come abbiamo visto, non esiste un solo fattore di rischio che sia fortemente associato alla malattia. Questo si verifica, come è noto, per il tumore del polmone: eliminando il fumo di sigaretta, che è la causa predominante di malattia, si eviterebbe infatti il 90% dei casi di malattia. Ma il cancro mammario viene favorito da molteplici fattori, alcuni dei quali interagiscono in maniera complessa tra loro, dal clima ormonale alle abitudini alimentari, dalla storia riproduttiva all'obesità alla predisposizione familiare e ciascuno di loro è associato solo debolmente o moderatamente alla malattia. Un secondo motivo di difficoltà nasce dal fatto che per alcuni fattori di rischio non è possibile indicare una strategia preventiva. E' impensabile, per esempio, chiedere a una donna di avere molti figli o di averli presto soltanto per limitare il rischio di tumore al seno: inoltre la cultura prevalente nei paesi industrializzati spinge a poche maternità, prevalentemente intorno ai trent'anni.

6 - La dieta

I dati che la ricerca oncologica ha messo in evidenza sono sufficienti per affermare che una modificazione del modo di mangiare rispetto alle abitudini alimentari oggi prevalenti nei paesi occidentali avrebbe un effetto preventivo anche sul tumore al seno.

Una alimentazione che riduce al minimo i grassi animali e i cibi eccessivamente raffinati e che prevede al contrario un forte consumo di verdura e frutta, cereali non raffinati e legumi, ha un valore protettivo nei confronti del cancro mammario. Secondo lo studio più recente e autorevole pubblicato sul rapporto tra cibo e cancro - *Food, Nutrition and Prevention of Cancer*, Washington 1997, a cura del *World Cancer Research Found* e dell'*American Institute for Cancer Research* - la percentuale dei tumori alla mammella che potrebbero essere evitati con una dieta "protettiva" non sarebbe inferiore al 33% di tutti i casi. Vi è dunque un'evidenza che un cambiamento delle abitudini alimentari oggi prevalenti più diffuse nei paesi ricchi eviterebbe parte dei tumori al seno. Si deve anche sottolineare che lo stile alimentare che difende dal tumore al seno è lo stesso che può proteggere dalla stitichezza, dall'obesità e dall'infarto.

In tutto il mondo numerosi studi sono in corso per chiarire meglio il rapporto tra cibo e tumore al seno. Lo studio europeo EPIC, (*Epidemiologic Investigation of Cancer*), coordinato dallo IARC (*International Agency Research of Cancer*) di Lione è il più grande tra quelli attualmente in corso con il metodo della cosiddetta "banca biologica". La salute di 450.000 donne europee, tra cui 45.000 italiane verrà osservata per anni e i casi di cancro verranno analizzati alla luce delle informazioni date da oltre 20 milioni di campioni di sangue, urine e midollo osseo prelevati all'inizio dello studio; i primi risultati di questo studio saranno noti nei primi anni del nuovo secolo. Negli Stati Uniti lo *Women Health* è il più importante "studio di intervento" attualmente in corso. Decine di migliaia di donne hanno aderito all'idea di sperimentare personalmente una dieta ricca di vegetali e farine integrali e povera di grassi animali allo scopo di verificare meglio il suo valore protettivo. In Italia, infine, l'Istituto dei Tumori di Milano ha appena concluso la seconda indagine *Diana*, uno studio di intervento che ha arruolato un centinaio di donne. Gli studi *Diana* si propongono di verificare come una dieta ricca di fitoormoni possa abbassare i livelli degli ormoni che influenzano il cancro alla mammella. I fitoormoni vegetali sono contenuti nei semi di soia e in misura minore nei legumi, nella farina non raffinata, nella frutta: tra le verdure ne sono ricche soprattutto le crucifere, specie cui appartengono i broccoli, i cavoli, le cime di rapa. Alcuni degli studi citati sono molto complessi e costosi: il fatto che siano stati avviati testimonia l'interesse dell'oncologia mondiale per il problema del rapporto tra cibo e cancro mammario.

Non è dimostrato invece che le pillole vitaminiche abbiano un effetto protettivo paragonabile a quello dei vegetali consumati direttamente. Va ricordato anzi che nel 1992 e nel 1994 due studi che prevedevano l'assunzione di forti dosi di betacarotene (un precursore della vitamina A contenuto nelle carote, nelle verdure rosse e in quelle verde scuro) sono stati interrotti in Finlandia e negli Stati Uniti perché le pillole vitaminiche sembravano aumentare il rischio di tumore al polmone in forti fumatori. Ad eccezione di ricerche cliniche appropriate, le vitamine e le altre sostanze chimiche contenute nei vegetali vanno dunque assunte attraverso i cibi naturali, non attraverso pillole o integratori.

7 - Il controllo del peso corporeo

Dopo la menopausa, cioè nel periodo in cui la malattia è più frequente, l'obesità rappresenta un fattore di rischio per il cancro alla mammella. Dunque

anche il controllo del peso (non bisognerebbe mai superare i 5 chili in più rispetto al peso-forma, suggeriscono gli esperti) è un modo per proteggere la salute del seno. Ma si deve ribadire, per la completezza dell'informazione, che questo rilievo non vale per il periodo che precede la menopausa: gli studi eseguiti su questo argomento - quasi a ribadire che esistono due tipi di tumore al seno, uno che precede e l'altro che segue la menopausa - confermano che prima dei cinquant'anni i chili in più non aumentano il rischio di malattia.

8 - Una regolare attività fisica

Anche una costante attività fisica (basterebbe camminare di buon passo 40 minuti al giorno) svolge un'azione protettiva nei confronti del cancro alla mammella soprattutto in menopausa. E' importante sottolineare come le tre direttrici di prevenzione primaria che abbiamo ricordato sembrano avere un obiettivo comune: il controllo degli ormoni sessuali e dei cosiddetti "fattori di crescita" che sia a livello generale sia nella ghiandola mammaria quando sono in eccesso favoriscono la nascita e la crescita del tumore al seno. Da tempo, come abbiamo detto, si sa che il tumore alla mammella è una malattia ormonodipendente: negli ultimi anni questa tesi sta acquistando un ruolo sempre più importante nelle strategie di prevenzione.

Box 2 - La speranza della chemioprevenzione

Nel 1998 sono stati fatti importanti passi avanti in quello che va considerato come uno dei capitoli più importanti della ricerca sulla prevenzione del tumore al seno, quello della chemioprevenzione. Con questo termine si indica il tentativo di prevenire la comparsa del tumore attraverso la somministrazione quotidiana di molecole che contengono sostanze naturali o di sintesi in grado di ridurre il rischio di malattia. I primi studi in questa direzione hanno avuto inizio nei primi anni '90: ora i primi risultati parziali di queste indagini sembrano confermare le due ipotesi di partenza. Quella che la chemioprevenzione agisca molto rapidamente ed energeticamente nella protezione dal tumore al seno e l'ipotesi che sia possibile eliminare o ridurre al minimo gli effetti collaterali negativi che anche in questo caso sono legati alla pratica farmacologica. Se, come è possibile, i dati attualmente disponibili verranno confermati in futuro, la chemioprevenzione non dovrà essere peraltro interpretata come una alternativa ai

sistemi di prevenzione naturale (alimentazione sana e controllo del peso), ma piuttosto come una ulteriore arma a disposizione delle donne allo scopo di diminuire il rischio di ammalarsi. Dalla chemioprevenzione, infine, potrebbero trarre vantaggio in primo luogo le donne che hanno un rischio elevato di tumore alla mammella perché portatrici di una o più mutazioni genetiche ereditarie (vedi capitolo IV).

Tra i farmaci in discussione per la chemioprevenzione del tumore mammario, il tamoxifene, un "modulatore sintetico" degli estrogeni, è quello finora più studiato e collaudato. Da oltre una decina di anni infatti questa molecola viene somministrata in tutto il mondo alle donne operate di tumore al seno per prevenire possibili ricadute della malattia o il rischio che il tumore compaia nella mammella sana. In molte migliaia di casi il tamoxifene ha dimostrato non solo di ridurre i casi di ricomparsa del tumore ma anche di essere ben tollerato: è sulla scorta di questo fatto che tre grandi studi internazionali - uno americano, uno inglese e uno italiano, coordinato dal professor Umberto Veronesi - sono stati attivati qualche anno fa allo scopo di verificare la possibilità che il farmaco prevenga il tumore al seno anche nelle donne sane. Nel maggio di quest'anno, per non svantaggiare le donne del "gruppo di controllo" che assumevano placebo (preparato identico al farmaco che però non contiene il principio attivo) lo studio americano è stato interrotto perché i primi risultati sono stati talmente positivi da non consentire più, come avviene di norma negli studi sperimentali, di continuare a somministrare un placebo alla metà delle donne in sperimentazione. Su 13.000 partecipanti allo studio USA, dopo 4 anni dal suo inizio, le donne che hanno assunto tamoxifene hanno avuto un'incidenza di cancro mammario inferiore del 45% rispetto a quelle che non lo prendevano. Sia pure in modo diverso, l'effetto protettivo è presente in tutte le fasce di età e riguarda tutti i tipi di cancro mammario. Differenze significative, invece, si sono riscontrate per quanto riguarda gli effetti collaterali della chemioprevenzione con tamoxifene. Infatti nelle donne di età inferiore ai cinquant'anni non sono stati registrati effetti collaterali importanti mentre nelle donne in menopausa il tamoxifene ha aumentato sia i casi di tumore dell'endometrio sia i casi di tromboembolie venose. Anche se sono soltanto preliminari questi risultati suggeriscono che l'uso del tamoxifene come prevenzione del tumore al seno, in età premenopausale e per le donne che hanno un alto rischio di ammalarsi, è clinicamente ragionevole: recentemente, infatti, la FDA (*Food and Drug Administration*) ha approvato la somministrazione del farmaco a scopo di prevenzione primaria

CAPITOLO III

La diagnosi precoce

La diagnosi precoce rappresenta finora l'arma più efficace a disposizione delle donne che intendono combattere il tumore al seno: se alle soglie del nuovo millennio, pur essendo aumentata l'incidenza dei casi di malattia, di tumore alla mammella si guarisce di più e si muore meno che in passato, questo è dovuto, più che ai progressi delle cure, alla diffusione della diagnosi precoce. Gli esami disponibili per una diagnosi tempestiva sono la mammografia, la visita clinica, l'ecografia e l'autopalpazione.

9 - La mammografia

La mammografia è un'indagine radiologica in grado di fotografare tumori alla mammella in stadi così iniziali da non essere ancora palpabili. Secondo i dati disponibili, può scoprire un nodulo con un'anticipazione di otto anni rispetto alla visita senologica. La sua efficacia diagnostica è particolarmente evidente dopo la menopausa: invece prima dei cinquant'anni, quando la ghiandola mammaria è più densa e di conseguenza meno trasparente alle radiazioni, la mammografia è meno utile. Quanto al rischio delle radiazioni assorbite durante la mammografia attualmente questo pericolo è irrilevante in quanto, con il passare degli anni, la tecnica si è molto evoluta cosicché i nuovi apparecchi emettono dosi bassissime di raggi X consentendo al tempo stesso diagnosi precise e dettagliate.

Quando sottoporsi a mammografia? Il Codice Europeo contro il Cancro suggeriva di eseguire almeno due mammografie tra i 40 e i 50 anni, e dopo i 50 anni una ogni anno. Il Codice è stato stilato nel 1988 dal Comitato per la prevenzione dei tumori istituito dalla Commissione Europea: si ritiene che la fedeltà alla mammografia nei termini raccomandati porterebbe in pochi anni a diminuire del 15% la mortalità per tumore al seno. La mammografia in menopausa va considerata da tutte le donne come la più importante misura di diagnosi precoce attualmente disponibile contro il tumore al seno: permette infatti di identificare un numero maggiore di tumori alla mammella in fase precoce, quando è più facile guarirli. Attualmente il Codice Europeo contro il Cancro suggerisce più genericamente di sorvegliare regolarmente il proprio seno e di partecipare ai programmi organizzati di screening mammografico se si hanno più di 50 anni.

per le donne in cui le probabilità di malattia sono elevate.

I risultati preliminari dello studio italiano, condotto su 5.400 donne isterectomizzate (ovvero che hanno subito l'asportazione dell'utero), pubblicati nel mese di luglio sulla rivista scientifica *The Lancet*, hanno rilevato d'altra parte come nelle donne in menopausa che si sottopongono alla terapia ormonale sostitutiva con cerotto il tamoxifene può prevenire l'insorgenza del tumore al seno. Anche questo risultato non è definitivo (lo studio è tuttora in corso) ma è molto importante perché apre la strada ad una nuova strategia di ricerca: valutare se ricreando nella donna in menopausa, così come fa la terapia ormonale sostitutiva, lo stesso clima ormonale che precede la menopausa, il tamoxifene non abbia più effetti collaterali importanti. Un'altra strategia seguita per diminuire gli effetti collaterali del tamoxifene consiste nel tentativo di dimezzare la dose: la speranza è che una dose minore di farmaco protegga dal tumore della mammella senza "svegliare" quello dell'endometrio. Gli studi italiani sul tamoxifene sono condotti da un gruppo di ricercatori che sono coordinati dal *Comitato per la Prevenzione dei Tumori al Seno* e grazie al sostegno della *Legg Italiana per la Lotta contro i Tumori* - sezione di Milano, dell'*Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro*, del *Consiglio Nazionale Ricerche*, dell'*American Italian Cancer Foundation*, dell'*Associazione per l'Assistenza Sanitaria Integrativa ai Lavoratori della Telecom*, del *Centro Diagnostico Italiano* e della *Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro*.

Anche altre molecole sono allo studio per la chemioprevenzione dei tumori: si tratta del raloxifene e della fenretinide. La prima è una sostanza analoga al tamoxifene: finora è stata poco utilizzata nella prevenzione tuttavia dagli studi effettuati sembra che il raloxifene possa avere minori effetti negativi sul tumore dell'endometrio. Gli studi in corso hanno come obiettivo principale di verificare se la molecola ha un'azione protettiva nei confronti della mammella paragonabile a quella esercitata dal tamoxifene. Quanto alla fenretinide (4-HPR), questa molecola è una sostanza di sintesi derivata dall'acido retinoico, il mediatore fisiologico della vitamina A. Da anni l'acido retinoico è il farmaco di prima scelta nella cura di uno dei tumori del sangue, la leucemia acuta promielocitica, e viene usato anche nella terapia del cancro della testa e del collo. La fenretinide ha già dimostrato di poter controllare i tumori della mammella prima della menopausa: gli studi, che hanno il loro centro coordinante all'IEO di Milano, proseguono per precisare gli eventuali effetti collaterali, le possibili indicazioni e le dosi.