

CAPITOLO V

Le cure

Negli ultimi trent'anni la cura dei tumori della mammella si è straordinariamente modificata. Fino agli Anni '60 la "mastectomia radicale" - la tecnica chirurgica messa a punto nel 1984 dal chirurgo americano William Halsted che consiste nell'asportazione dell'intera mammella ammalata, dei muscoli piccolo e grande pettorale e dei linfonodi dell'ascella - era di fatto l'unico metodo terapeutico usato in tutto il mondo. Oggi la chirurgia rimane l'arma più utilizzata ma la tecnica, come vedremo, si è profondamente evoluta: accanto e insieme alla chirurgia, inoltre, vengono usate oggi la radioterapia e la somministrazione di cure farmacologiche.

Di fatto si è arrivati a schemi di cura (nel linguaggio medico *protocolli terapeutici*) che sono specifici per ogni tipo di tumore: si può anche dire che l'obiettivo è quello della personalizzazione della cura dei tumori alla mammella. Alla modificazione dei metodi di cura corrispondono risultati sempre più soddisfacenti. Attualmente dopo 5 anni dall'intervento chirurgico il 65% delle donne operate di cancro al seno viene considerata guarita, ma se la neoplasia operata è inferiore ai 2 centimetri di diametro e i linfonodi ascellari sono liberi da tumore la percentuale di guarigione sfiora il 90% del totale.

Va detto, infine, che gli studi e le sperimentazioni per migliorare ulteriormente le cure sono in continuo sviluppo. Nell'agosto 1998, per esempio, il *New England Journal of Medicine* ha riportato i risultati di uno studio coordinato dall'Università di Heidelberg, in Germania, secondo cui la somministrazione dopo l'intervento al seno di bifosfonati, molecole utilizzate da qualche anno nella cura dell'osteoporosi, diminuirebbero in modo vistoso il rischio di metastasi ossee. Si tratta della prima indagine effettuata su questo tema e c'è evidentemente la necessità di ulteriori conferme: lo studio di Heidelberg è una delle testimonianze più recenti di una disciplina in continuo progresso. Tra le dirette di ricerca attualmente più seguite ricordiamo quella sulle terapie biologiche ed ormonali, sulla terapia genica, sull'uso dei tassani (sono nuovi farmaci antitumorali), sull'utilizzo di "alte dosi" di chemioterapici, sull'impiego di eventuali vaccini contro il tumore al seno. Nei paragrafi che seguono, tuttavia, ci limiteremo a elencare i protocolli di cura già collaudati e maggiormente utilizzati.

18 - Chirurgia, radioterapia e chemioterapia

Per quanto riguarda la **chirurgia** del tumore al seno si utilizzano oggi due tecniche di intervento: la **chirurgia demolitiva** e quella **conservativa**. La **chirurgia demolitiva** prevede l'asportazione totale della mammella ed è necessaria quando il tumore supera certe dimensioni o si dimostra particolarmente aggressivo. La **tecnica conservativa** consiste nell'asportare soltanto la parte ammalata della mammella ed è possibile quando il tumore è di piccole dimensioni. Nell'ambito della **chirurgia conservativa** si distingue a volte tra **quadrantectomia** e **tumorectomia allargata**. Nel primo caso il chirurgo asporta lo spicchio di tessuto mammario in cui è localizzato il tumore, nel secondo caso elimina soltanto il tumore e i tessuti che immediatamente lo circondano: la scelta tra i due tipi di interventi è legata alle caratteristiche del singolo caso di malattia. La **chirurgia conservativa** è una delle innovazioni più importanti degli ultimi vent'anni: questa tecnica chirurgica, messa a punto per la prima volta dal professor Umberto Veronesi, permette alle donne operate al seno di diminuire il disagio psicologico provocato dalle conseguenze permanenti dell'intervento.

Sempre nella stessa linea è importante sottolineare gli enormi progressi della **chirurgia plastica** o *ricostruttiva*. In caso di **chirurgia demolitiva** e in alcuni casi di **quadrantectomia** si è constatato che un intervento di **chirurgia plastica** può restituire alla mammella operata le dimensioni e la forma originali: non solo, i due interventi, quello contro il tumore e l'intervento ricostruttivo, possono essere eseguiti anche contestualmente, cioè in una sola seduta. Questa tecnica è più semplice (la donna operata non deve tornare in sala operatoria dopo qualche mese) e sul piano estetico consente risultati migliori anche se raramente può presentare qualche inconveniente che va discusso con la paziente prima dell'intervento. Nei centri più qualificati di oncologia l'intervento plastico contestuale a quello oncologico dovrebbe essere ormai di routine: per le donne ammalate di tumore al seno può rappresentare un'alternativa nei confronti dei tradizionali metodi chirurgici.

La **radioterapia** ha come scopo di evitare una recidiva locale, cioè la formazione di un nuovo tumore nella mammella già operata. La sua utilizzazione appare particolarmente indicata dopo la **chirurgia conservativa**, quando c'è il pericolo che nel tessuto mammario residuo cellule tumorali non ancora visibili possano dar vita a un nuovo tumore. Molti studi hanno cercato di precisare i modi e le dosi della radioterapia: le sedute hanno inizio generalmente qualche

settimana dopo l'intervento chirurgico e si concludono nell'arco di 30-40 giorni. Per quanto riguarda i possibili effetti collaterali nella mammella sottoposta a radioterapia si segnala spesso la presenza di infiammazione e arrossamento della cute. Raramente si riscontrano conseguenze più severe a carico del polmone e del cuore (in caso di radioterapia alla mammella sinistra).

Lo scopo della **chemioterapia "adiuvante"**, cioè della somministrazione di farmaci dopo l'intervento chirurgico, è diverso. Il suo obiettivo è il controllo dei possibili effetti a distanza del tumore. Il pericolo più subdolo del cancro al seno, infatti, è rappresentato dalla presenza di cellule tumorali che, al momento dell'intervento chirurgico e della radioterapia, trasportate attraverso il circolo sanguigno o linfatico hanno già raggiunto altri organi dove a poco a poco possono dare origine ad una metastasi. Ebbene, nelle donne operate al seno e sottoposte a chemioterapia il rischio di metastasi si riduce di almeno il 30%. Questi risultati positivi compensano largamente i disagi della chemio: dopo l'assunzione dei farmaci, infatti, sono possibili nausea, vomito e disturbi gastrointestinali: attualmente, peraltro, la nausea e il vomito possono essere ben controllati con la somministrazione di anti-emetici e nella gran parte dei casi non rappresentano più un disagio grave. In alcuni casi, legati al tipo di farmaco che viene utilizzato, dopo qualche giorno si verifica anche la caduta dei capelli che comunque ricrescono al termine della malattia. Le cure farmacologiche hanno inizio in genere entro 30 giorni dall'intervento chirurgico e possono protrarsi per 4-6 mesi con somministrazioni di 1 giorno alla settimana intervallate da pause più o meno lunghe di 2-3 settimane. Da qualche anno la chemioterapia per i tumori alla mammella viene somministrata anche prima dell'intervento chirurgico (chemioterapia "pre-operatoria") per far regredire un tumore di dimensioni più grosse e rendere possibile così un intervento di chirurgia conservativa.

Alla gamma degli interventi farmacologici appartiene anche la terapia ormonale. In questo caso non si utilizzano molecole con una azione antiproliferativa diffusa, cioè di ostacolo alla moltiplicazione delle cellule cancerose, ma anche di quelle sane: i farmaci ormonali hanno l'effetto di bloccare l'attività pro-tumore degli ormoni sessuali e dei "fattori di crescita" attraverso un meccanismo di azione più selettivo e fisiologico (vedi anche il capitolo I a pagina 10). La molecola più utilizzata in questo campo è il tamoxifene. Da solo oppure in combinazione con la chemioterapia il tamoxifene viene utilizzato da molti anni nelle donne operate al seno per ridurre il pericolo di recidive locali di un tumore nella

mammella sana oppure di metastasi. I risultati sono soddisfacenti, ma il farmaco va somministrato soltanto quando i test hanno dimostrato che il tumore è "sensibile" agli ormoni. Qualche volta nelle donne ammalate di tumore al seno prima della menopausa si preferisce ricorrere all'ovariectomia, l'asportazione chirurgica delle ovaie: ha un'azione simile a quella del tamoxifene.

19 - I protocolli terapeutici

Che tipo di intervento chirurgico effettuare? Quando è utile la radioterapia? E la chemioterapia? E' meglio usare farmaci chemioterapici oppure ormonali? Oggi il tumore al seno può essere curato con metodi e risultati molto diversi tra loro. Per diminuire il rischio che ogni medico faccia scelte arbitrarie, non confortate da studi e da prove scientifiche, e per offrire a tutte le donne ammalate di tumore al seno le cure effettivamente più efficaci, all'interno di incontri periodici di specialisti (*Consensus Conferences*) riuniti per confrontare e discutere i risultati delle esperienze cliniche più interessanti, vengono formulate periodicamente delle "linee-guida" per il trattamento del cancro al seno cui dovrebbero attenersi tutti gli ospedali dove questa malattia viene curata.

Il punto di partenza delle linee-guida sono i parametri che permettono di classificare i diversi tipi di tumore al seno: cioè di capire non solo le sue caratteristiche biologiche e il rischio di progressione ma anche di prevedere la risposta alle diverse cure. Secondo una delle più recenti e autorevoli riunioni scientifiche sul tumore al seno, quella che si è tenuta nel febbraio 1998 a St. Gallen, in Svizzera, i parametri che permettono una buona classificazione sono sei:

- *La situazione dei linfonodi*: è un'informazione importante sia per la chirurgia che per la chemioterapia: se i linfonodi sono "negativi" (cioè non infiltrati dal tumore) la cura sarà necessariamente diversa da quando sono "positivi".
- *Le dimensioni del tumore*: il diametro del tumore è importante prima di tutto per stabilire il tipo di intervento chirurgico.
- *Il fatto che il tumore sia o no "sensibile" agli ormoni sessuali (gli estrogeni)*: questa informazione si ottiene mediante un test effettuato con speciali anticorpi. Secondo il risultato del test si decide quale cura farmacologica utilizzare.
- *Il tipo di cellule della ghiandola mammaria da cui origina il tumore*: in certe cellule ("lobuli") il rischio di secondo tumore è maggiore che in altre ("dotti").
- *L'età della donna*: in linea generale si può dire che dopo i 35 anni e soprattutto

to dopo la menopausa il cancro al seno è meno pericoloso.

- *Il grado di malignità del tumore, tradizionalmente classificato in tre livelli progressivi (G1, G2 e G3):* questa informazione si ottiene attraverso l'esame al microscopio dei tessuti che formano la neoplasia (esame istologico).

In base a questi indicatori si può formulare una serie di linee-guida (o protocolli terapeutici) per i diversi tipi di tumore. Ancora prendendo spunto dalla *International Consensus* di St. Gallen è possibile citare l'esempio dei tumori al seno definiti come DCIS (o "*in situ*"): si tratta delle neoplasie che si sviluppano sul tessuto intraduttale, i canali che nella mammella collegano lobuli e acini, dove viene prodotto il latte, al capezzolo. Fin quando restano confinati in questo tessuto, questi tumori hanno una dimensione in genere inferiore al centimetro. Ebbene, le linee-guida informano che in questo caso è possibile la chirurgia conservativa, che l'asportazione dei linfonodi è inutile e che è necessaria la radioterapia: si attendono altri studi, invece, per sapere se la terapia con tamoxifene (escludendo la chemioterapia) sia utile o no. Quanto alla prognosi, cioè alle speranze di guarigione, questi sono i tumori al seno che hanno maggiori probabilità di guarigione. Protocolli terapeutici altrettanto precisi, ma naturalmente diversi da caso a caso, vengono forniti per gli altri tipi di malattia. Per esempio per i casi in cui i linfonodi sono o no "positivi", per i tumori inferiori o superiori ai 2 cm di diametro, per i tumori che colpiscono le donne prima della menopausa.

Box 6 - La tecnica del linfonodo-sentinella

Recentemente è stata messa a punto una tecnica chirurgica conservativa anche nei confronti dei linfonodi dell'ascella. Questa tecnica di intervento, denominata del "linfonodo sentinella", prevede di asportare soltanto una piccola parte dei linfonodi ascellari allo scopo di eseguire la biopsia del tessuto prelevato: solo in un secondo momento, quando si è verificato che il linfonodo è realmente "positivo", cioè infiltrato dal tumore, si procede alla sua demolizione.

Per capire i vantaggi di questo metodo occorre ricordare che una delle conseguenze più pesanti dopo l'intervento per tumore al seno consiste nel linfedema cronico (un grosso rigonfiamento) che colpisce la parte alta del braccio sul lato della mammella operata. L'edema è causato dall'asportazione dei linfonodi ascellari: in questo caso infatti il sistema linfatico non è più in grado di drenare i liquidi organici che vengono trattenuti nei tessuti fino a rallentare e impedire i movimenti. L'esame del linfonodo-sentinella, invece, permette di risparmiare i linfonodi ascellari tutte le volte che questi risultano "liberi" dal tumore. Benché non sia ancora uscito dalla fase sperimentale, questo nuovo approccio al cancro alla mammella ha dato risultati molto incoraggianti: anche in questo caso l'apporto della ricerca italiana è stato ed è determinante.

Questa tecnica chirurgica si inserisce nella filosofia che i risultati dell'oncologia contemporanea stanno diffondendo in gruppi sempre più numerosi di donne: il tumore al seno non viene più considerato come un evento fatale o tragico ma come una malattia da cui sempre più spesso è possibile guarire. In questa prospettiva la qualità della vita dopo l'intervento chirurgico acquista un valore sempre più alto e riprendere la vita quotidiana con un edema oppure poter utilizzare il braccio come prima sono due cose, evidentemente, molto diverse tra loro.

20 - Il diritto di sapere e di scegliere

Ogni donna ha diritto di chiedere al suo medico con quale metodo verrà curata, come sarà operata, se dopo l'intervento sarà necessaria la radioterapia oppure la chemio e di che tipo sarà. Quando le risposte non sembrano abbastanza chiare e convincenti oppure non in linea con i metodi che si presumono più utilizzati è consigliabile consultare un secondo specialista: nessun medico,

anche se lo sapesse (ma non è necessario che lo sappia), si offenderà per questo. E' meglio rimandare l'intervento o la cura di una settimana piuttosto che sottoporsi a una procedura di cui non si è convinti. Alcuni studi inoltre hanno dimostrato che quando le donne non hanno un ruolo passivo di fronte ai medici ma pretendono informazioni chiare, i medici sono aiutati a riflettere sulla validità delle cure prestate e a correggere eventuali errori.

In tutto il mondo l'Italia gode di particolare prestigio per quanto riguarda la cura del cancro alla mammella. Dal 1970 in poi i contributi dati dai medici italiani allo sviluppo delle cure in questo settore dell'oncologia sono stati molto apprezzati e hanno contribuito a cambiare i metodi di terapia usati nei migliori centri internazionali. Ma non tutti gli ospedali sono allo stesso livello. In Italia vengono operate di tumore al seno oltre 25.000 donne all'anno e di queste soltanto 3-4.000 all'interno di strutture specialistiche come sono gli Istituti per lo studio e la cura dei tumori: la gran parte delle donne viene curata dunque nei reparti di chirurgia generale o di oncologia degli ospedali generali. A volte può accadere che in qualche ospedale manchi, per esempio, l'attrezzatura per la radioterapia oppure che non ci sia l'esperienza necessaria per una accurata classificazione pre-operatoria del tumore da operare. A volte manca l'esperienza necessaria per effettuare la quadrantectomia oppure per fare la ricostruzione plastica della mammella contestualmente all'intervento oncologico. In tutti i paesi, del resto, risulta molto difficile trasferire in periferia le attrezzature e prima ancora la cultura e l'esperienza che sono presenti nei migliori ospedali oncologici. Anche questo problema va tenuto in considerazione. Qualche volta la situazione è migliore di quella immaginata, altre volte una buona soluzione è più vicina di quanto si pensi: per prendere la decisione più utile può essere prezioso anche in questo caso l'aiuto del medico di famiglia o delle Associazioni di donne operate di tumore alla mammella.

Infine in molti centri (non solo gli Istituti di ricerca ma anche le cliniche universitarie e gli ospedali più qualificati) alle donne in attesa di essere operate o dopo l'intervento sempre più spesso viene proposto di entrare in una "sperimentazione clinica". Ebbene, partecipare a uno studio controllato non vuol dire soltanto dare una mano alla ricerca e collaborare al progresso della scienza: significa anche mettersi nella condizione personale di essere seguiti e curati meglio che altrove. La cura o il farmaco sperimentali, cioè non ancora perfettamente noti, o la nuova tecnica chirurgica vengono proposti esclusivamente

quando i metodi già collaudati non ottengono risultati oppure se i nuovi farmaci hanno già dimostrato di avere effetti almeno paragonabili a quelli dei trattamenti tradizionali: al di fuori di queste due condizioni nessuna sperimentazione è proposta ai malati. Aderire a uno studio controllato, inoltre, significa essere inseriti in un protocollo che generalmente prevede un numero maggiore di visite e di controlli. Naturalmente è sempre possibile rifiutare la proposta e decidere di farsi curare secondo uno schema di cura già collaudato: ma è importante ricordare che la partecipazione a uno studio clinico ha di solito lo stesso significato di un patto di alleanza da cui ambedue i contraenti, il ricercatore e l'ammalato, ricavano qualche vantaggio.

21 - I Comitati Etici

Prima di essere proposti ai pazienti, gli studi clinici debbono ottenere l'approvazione dei Comitati Etici degli Istituti di ricerca o degli ospedali in cui si svolgono.

Il Comitato Etico è un organismo indipendente costituito nell'ambito di una struttura sanitaria. E' composto secondo criteri di interdisciplinarietà: vi possono far parte infatti non soltanto medici o chirurghi oncologi ma anche epidemiologi, farmacologi, bioetici, psicologi e religiosi. Il suo scopo è di salvaguardare i diritti dei pazienti che partecipano alla sperimentazione clinica, la loro sicurezza e integrità.

Nel mese di maggio è entrata in vigore in Italia una nuova normativa relativa ai Comitati Etici: in particolare sono state emanate delle linee-guida per la composizione e il funzionamento di questi organismi. E' interessante notare a questo proposito che per la prima volta tra i componenti dei Comitati Etici sono stati inseriti anche i rappresentanti delle associazioni di pazienti. L'obiettivo finale delle nuove norme è quello di uniformare su tutto il territorio nazionale la composizione e l'operatività dei Comitati Etici.

L'impegno è su due fronti. In primo luogo il Comitato Etico deve autorizzare tutte le sperimentazioni cliniche: questo implica la valutazione etico-scientifica del progetto di studio, la valutazione delle norme di Buona Pratica Clinica e il controllo sull'andamento della sperimentazione. Ma in molti casi il Comitato Etico è chiamato a dare anche il cosiddetto "giudizio di notorietà", cioè a verificare se i farmaci usati nella sperimentazione sono sostenuti da studi sufficienti

a garantirne la sicurezza per i pazienti oppure se è necessaria su questo punto un'indagine specifica dell'Istituto Superiore di Sanità.

Le nuove funzioni attribuite dalla legge comportano la necessità di ristrutturare i Comitati Etici esistenti: occorre infatti adeguarne la composizione, garantire e documentare la loro indipendenza e assenza nei loro membri di conflitti di interesse e istituire un apposito ufficio di segreteria che provvederà a tramettere le delibere all'Autorità competente. E' necessario infine predisporre un regolamento e delle procedure scritte.

I Comitati Etici stanno quindi acquisendo una loro precisa fisionomia ed un ruolo sempre più importante: è auspicabile che tutti gli ospedali costituiscano al più presto questi organismi. L'obiettivo finale è quello di fare acquisire al paziente quella posizione di centralità che gli compete, facilitando l'alleanza e l'armonia tra la ricerca scientifica da un lato e il rispetto per l'uomo dall'altro.

Box 7- Il consenso informato

Il consenso informato è uno strumento importantissimo a disposizione e a tutela dei pazienti che entrano in una sperimentazione clinica. Esso attesta che da parte dei singoli malati è stata presa visione di tutte le informazioni relative allo studio e che proprio grazie ad una conoscenza approfondita dei suoi diversi aspetti è stato fornito un libero assenso. Del resto la conoscenza della malattia e di tutte le conseguenze derivanti dal trattamento proposto è un diritto primario del paziente: nessuna diagnosi o cura, anche se non è sperimentale, può essere somministrata se questo diritto non viene rispettato.

L'attuale procedura di consenso informato è stata messa a punto negli Stati Uniti negli anni '60 e progressivamente si è affermata anche in altri Paesi.

In Italia la pratica del consenso informato è relativamente recente: un grande impulso alla sua diffusione è derivato dallo sviluppo della ricerca scientifica e più in generale dai mutamenti in atto nella sensibilità sociale.

La nuova normativa relativa ai Comitati Etici fornisce precise disposizioni anche in materia di consenso informato.

L'accento viene posto sulle informazioni da dare ai pazienti prima di chiedere la loro partecipazione allo studio: i medici debbono usare un linguaggio il più possibile chiaro, non ansioso e senza termini difficili da interpretare. Le finalità dello studio e le sue caratteristiche, la procedura seguita per l'approvazione del progetto di sperimentazione, il confronto tra la nuova terapia proposta e quella standard, la garanzia di poter coinvolgere il proprio medico di famiglia, la libertà del paziente e la sua effettiva capacità decisionale, la possibilità di interrompere lo studio senza alcuna conseguenza in termini di cure, le informazioni sull'assicurazione, sull'indennizzo e sulle eventuali spese a carico del paziente: tutto questo va spiegato con chiarezza al malato prima di chiederli di partecipare alla sperimentazione. L'attenzione al fatto che le procedure relative al consenso informato siano effettivamente rispettate è uno dei compiti più importanti del Comitato Etico.