

## FISIOLOGIA DELLA MAMMELLA

Lez. 26 Prof. Cobellis

21/12/2007

La mammella è composta da tessuto ghiandolare che è soggetto all'azione di ormoni mammotropi come gli estrogeni e la prolattina che servono per lo sviluppo mammario (ormoni che consentono di distinguere lo sviluppo mammario nella donna rispetto all'uomo) e a fattori di crescita ghiandolari tra i quali i più importanti sono rappresentati dall' EGF, TGFalfa, FGF1 e 2, TGFbeta 1, 2, 3 che consentono una crescita della ghiandola mammaria in modo normale e fisiologico. A questa crescita contribuiscono numerosi altri fattori che però non stiamo qui ad elencare ma che è giusto ricordare.

**SVILUPPO:** lo sviluppo della mammella è intrauterino di tipo embrionale, o meglio embrio-fetale, quindi in tutto il periodo intrauterino si ha lo sviluppo della ghiandola mammaria. Il tessuto di derivazione è l'ectoderma, dal quale deriva una prima bozza della mammella rappresentato dal CORDONE MAMMARIO che si sviluppa attorno alla 8 settimana intrauterina quando l'embrione è estremamente piccolo. Questo cordone mammario, intorno alla 20 settimana si trasforma in un CORDONE MAMMARIO PRIMARIO che alla nascita avrà delle caratteristiche molto più definite in cui da un unico cordone si vanno a delimitare una serie di ramificazioni che daranno poi vita alla mammella vera e propria. Quindi già nel periodo embrio-fetale si assiste a questo sviluppo con formazione prima di creste mammarie e poi di mammelle vere e proprie. Alla nascita da queste ramificazioni si formeranno i dotti galattofori, componenti rudimentali che si presentano in un numero di 15-20 e che sarà poi il numero finale dei dotti nella mammella. È qui che cominciano ad agire il sistema endocrino sul tessuto mammario: nella fase prepubere gli ormoni mammotropi per lo sviluppo mammario. Infatti nel periodo prepubere si avranno modifiche che porteranno alla formazione dei lobi con i loro dotti di pertinenza della mammella dai quali origineranno le strutture funzionali della mammella adibite alla produzione del latte. Si può notare che per quanto riguarda lo sviluppo mammario questo compare prima del menarca. Ovviamente la maturazione della ghiandola mammaria si avrà solo con la gravidanza quando questa assolve alla sua funzione primaria, ossia quella della produzione del latte. Per quanto riguarda la morfologia (le sue varie forme) noi facciamo riferimento alla classificazione dello sviluppo secondo Tanner (stadio 1 a 5) che tiene presente delle fasi evolutive dello sviluppo mammario e anche degli altri caratteri secondari (come la crescita dei peli pubici). La fase finale dello sviluppo mammario prevede la formazione di un capezzolo ben delimitato (che invece all'inizio è ancora schiacciato e poco delimitato) con aumento della struttura areolare che porta alla formazione di un rilievo indipendente rispetto alla ghiandola. Questo tipo di modifiche dureranno per tutta la vita; gli unici cambiamenti della morfologia si potranno avere durante la gravidanza o di protesi mammaria (dove si cambia la morfologia della ghiandola in maniera assolutamente non fisiologica). L'esame ecografico viene utilizzato per lo studio mammario e in fase di diagnosi perché con questo è possibile visualizzare bene di lobi e le strutture mammarie. Altro esame molto importante che viene utilizzato per la prevenzione del Ca mammario è la mammografia, esame che ci consente di avere importanti informazioni sulla ghiandola mammaria.

### CARATTERI SESSUALI SECONDARI:

- Ingrossamento seno: 9.8 anni
- Comparsa peli pubici: 10.5 anni
- Menarca: 12.8 anni (comparsa del primo ciclo mestruale - età estremamente variabile, infatti in base al grafico presentato dal prof si vede la notevole differenza tra l'Italia ed i paesi nordici (quelli più freddi dove il menarca si presenta più tardi. Questo spiega anche la bassa statura delle donne italiane rispetto a quelle dei paesi del Nord Europa)
- Seno adulto: 14 anni

**CICLO MESTRUALE:** cambiamenti che subisce ogni mese il tessuto mammario perché il tessuto mammario è soggetto all'azione dell'estrogeno e del progesterone

- Fase proliferativa: è la fase in cui si ha l'azione degli estrogeni responsabili della mitosi epiteliale e dell'aumento di densità del tessuto connettivo mammario, motivo per cui durante il ciclo mestruale la mammella subisce notevoli cambiamenti nella morfologia (prima della mestruazione): infatti si nota una tensione del tessuto mammario
- Fase emetica: in questa fase agisce il progesterone con edema maggiore, aumento della formazione dei lobuli e aumento degli acini e dei dotti. Nella seconda fase del ciclo si assiste anche all'aumento dei livelli di PRL.

Ovviamente gli estrogeni ed il progesterone non fanno soltanto questo ma hanno tutta un'altra serie di azioni: agiscono anche a livello del tessuto adiposo con aumento dei depositi di adipose a livello mammario, aumento di elasticità, e così via .....

Voi sapete che i recettori degli estrogeni sono costituiti da 2 sub unità, alfa e beta, il progesterone ha le sub unità a e b. Questa diversa caratterizzazione dei recettori fa sì che queste due sub unità dei recettori per gli estrogeni si distinguano anche per la funzione e per la localizzazione. La prima agisce sull'endometrio e sulla mammella dove è più rappresentata, mentre la seconda agisce al livello del sistema nervoso centrale, osso, cardio-vascolare e apparato urogenitale. Questa diversa distribuzione fa sì che poi i recettori possano avere una diversa evoluzione e ciò sta a indicare che esiste un diverso stimolo anche con i diversi elementi con i quali queste sub unità si legano. Infatti ricordiamo l'azione esplicata da un farmaco come il tamoxifene che viene utilizzato per la terapia del carcinoma della mammella. Questo presenta una affinità sia per la sub unità alfa che per quella beta ma con diversa funzione. Legandosi alla sub unità alfa ha una azione antiproliferativa, mentre legandosi alla sub unità beta ha una azione proliferativa: determina una up-regulation. Questo è il motivo per cui molte donne con tumore mammario in cura con il tamoxifene hanno avuto come effetto proliferativo sulle cellule endometriali con comparsa di carcinoma endometriali. Da questo si sono compresi quali erano gli effetti contrapposti espliciti dal tamoxifene nel legame con la sub unità alfa rispetto a quella beta. Quindi le cellule tumorali che presentano alfa andranno incontro ad una down-regulation, mentre quelle che presentano il beta andranno incontro ad una up-regulation dello stroma endometriale, o meglio si avrà una IPERPLASIA dello STROMA ENDOMETRIALE. Invece, a differenza del tamoxifene, esiste un altro farmaco che è il raloxifene, che però non da questo tipo di problema.

**SVILUPPO DELLA MAMMELLA IN GRAVIDANZA:** in gravidanza sono due gli ormoni che entrano in gioco

1. PROLATTINA (prodotta dalla porzione posteriore della ipofisi )
2. ORMONE LATTOGENO PLACENTARE (HPL): ormone di origine placentare che ha la capacità di favorire la crescita della mammella ma soprattutto di preparare la mammella all'allattamento. Questa preparazione dura per tutti i 9 mesi di gravidanza perché si avrà la produzione di questi ormoni da parte della ipofisi e della placenta nel momento in cui inizia una gravidanza.

Ricordiamo inoltre che le modifiche della ghiandola mammaria come areola e capezzolo più sporgenti, che si hanno durante la gravidanza, venivano considerati SEGNI di PRESUNZIONE di gravidanza.

**LATTOGENESI:** galattopoiesi-periodo in cui si ha la produzione del latte materno dai dotti galattofori, produzione che viene stimolata dalla suzione del bambino e che a sua volta determinerà un aumento della secrezione di prolattina (importante per la produzione del latte) e di ossitocina (importante per aiutare la contrazione dell'utero che determinerà l'emostasi e per la contrazione delle cellule mioepiteliali che fan sì che il latte venga espulso dal capezzolo). Colostro prima e latte dopo sono quindi fondamentali per il nutrimento del bambino. Il colostro viene secreto in quantità esigue già dai primi mesi di gestazione, successivamente diventa abbondante nei primi giorni di puerperio. È un liquido denso, siero-lattescente, di

colore giallastro, con viscosità superiore del latte; il calore ne determina la coagulazione. Il colostro ha una concentrazione proteica maggiore rispetto al latte che invece viene prodotto a partire dal 14-15 giorno di puerperio.

- Fase colostrogena: primo mese (4-5gg di puerperio)
- Fase lattogena: comparsa della montata latte

CARCINOMA DELLA MAMMELLA: in gravidanza è molto difficile effettuare una diagnosi per via delle varie modifiche che la ghiandola mammaria subisce in questo periodo, inoltre la possibilità di iniziare una terapia è minore e dipende dal periodo gestazionale. Con i nuovi programmi di screening è però possibile fare prevenzione. Ricordiamo che in menopausa si ha riduzione dei livelli di estrogeni e progesterone e inoltre abbiamo dei segni che ci possono aiutare nella prevenzione che sono rappresentati da:

- Atrofia dei dotti
- Diminuzione delle dimensioni della ghiandola mammaria
- Aumento del tessuto adiposo

Altri elementi molto importanti da tenere presente nello screening del carcinoma mammario perché sono considerati fattori di rischio sono:

- Espressione geni BRCA1 e 2 (familiarità)
- Menopausa precoce
- RICORDATE: bisogna sfatare il mito che la pillola possa causare un aumento d'insorgenza di Ca mammario, anzi gli attuali estro-progestinici hanno effetto protettivo
- La terapia ormonale preventiva è un falso problema infatti ha aumentato solo dello 0,3% il rischio di Ca mammario, inoltre questo dipende da una eventuale familiarità, predisposizione genetica e fascia di età.
- Gravidanze tardive : perché la gravidanza rappresenta un periodo di quiescenza. Quindi quanto più è precoce tanto più sarà benefica per il tessuto mammario