



# **CARCINOMA DELLA MAMMELLA**

**A. Stefanati**

**Prof. Aggr.to Sez. Medicina di Sanità Pubblica**

# EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DELLA MAMMELLA

- **INCIDENZA: I° POSTO TRA TUTTI I TUMORI DEL SESSO FEMMINILE**
- **RAPPRESENTA CIRCA IL 25 % DEL TOTALE DEI TUMORI NELLE DONNE**
- **17% DEL TOTALE DEI DECESSI PER NEOPLASIA.**
- **RISCHIO DI AMMALARE : 1 CASO OGNI 8-10 DONNE.**
- **RISCHIO DI MORIRE : 1 DECESSO OGNI 33-40 .**

# EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DELLA MAMMELLA

- **L'INCIDENZA DEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA E' IN CRESCITA NEL TEMPO CON UN GRADIENTE NORD-SUD.**
- **AUMENTA PROGRESSIVAMENTE CON L'ETA' (picco di incidenza tra i 65 e 69 anni).**
- **MORTALITA': IN DIMINUZIONE**
- **INCIDENZA PROVINCIA DI FERRARA: 1 DONNA SU 12**

- DAL CARCINOMA DELLA MAMMELLA SI PUO' GUARIRE SE DIAGNOSTICATO PRECOCEMENTE

- **INCIDENZA: 124,5/100.000 abitanti**

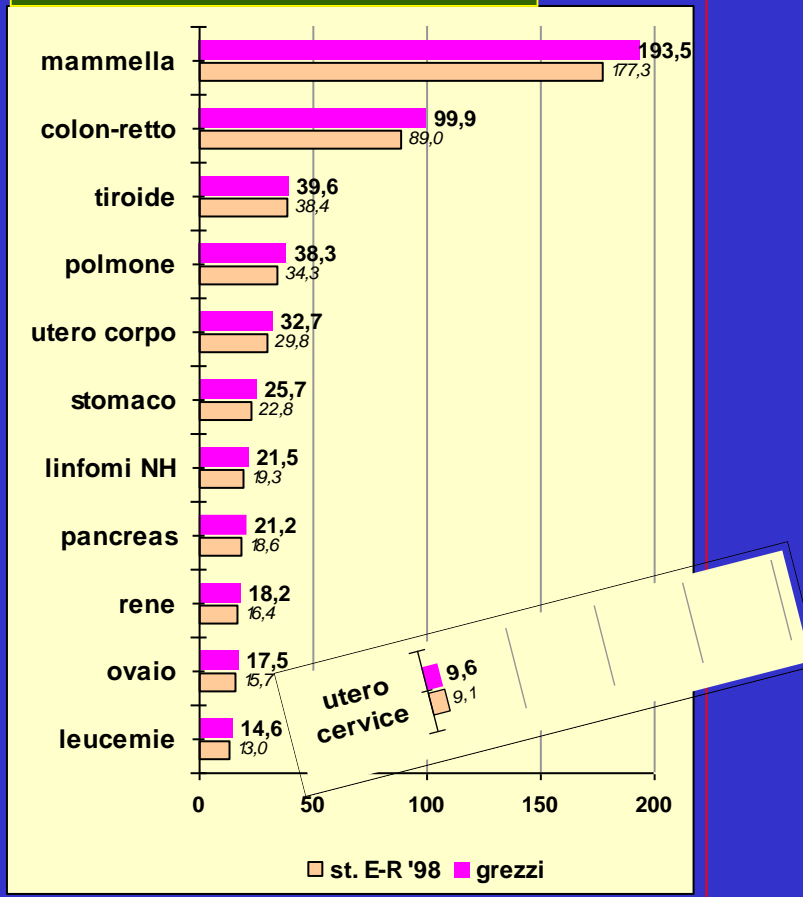
- **MORTALITA': 23,62/100.000 abit. (5 VOLTE INFERIORE ALL'INCIDENZA)** A DIMOSTRAZIONE DELLA GUARIBILITA' DELLA MALATTIA.

- L'ITALIA SI COLLOCA AD UN LIVELLO DI RISCHIO INTERMEDIO, UN POCO MINORE CHE NELLE DONNE NORD-EUROPEE E VICINO A QUELLO DEI PAESI DELL'EUROPA MERIDIONALE

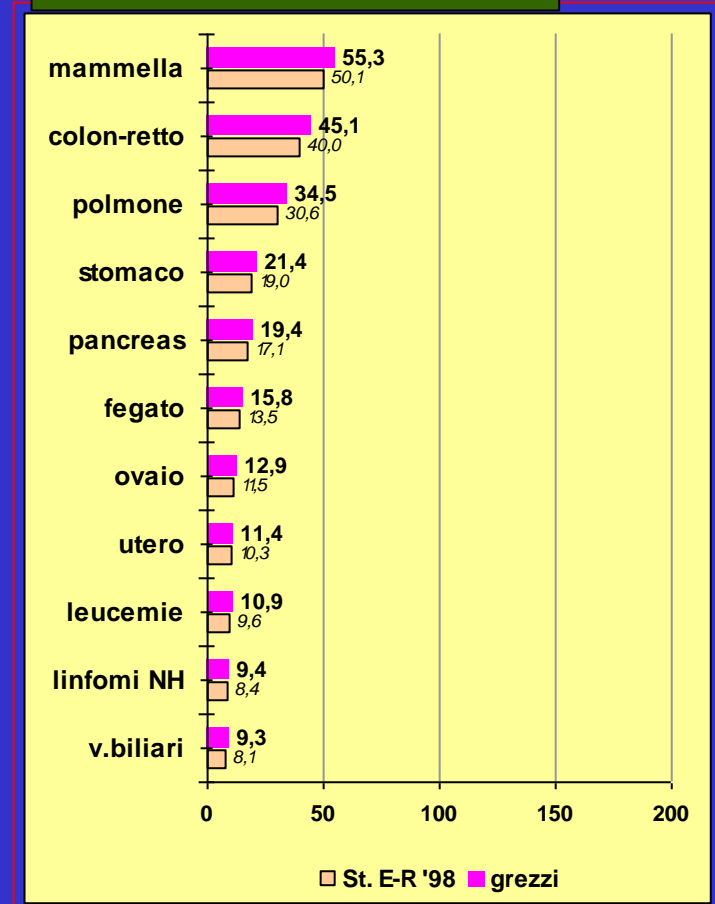
# Tumore mammella

## Provincia di Ferrara 2000-'04

tassi di incidenza (x 100.000)



tassi di mortalità (x 100.000)



## Principali fattori di rischio:

- **Età:** raro prima dei 30 anni aumenta la sua incidenza dai 35 anni con un plateau ad 80 anni
- **Razza:** negli U.S.A. è più frequente nella razza bianca rispetto alle donne afroamericane

# Fattori endocrini

- **Prematurità**: un'età gestazionale inferiore a 32 settimane, è associata ad un aumento del rischio: tale fenomeno è dovuto alla presenza di elevati livelli di estrogeni nella madre, che potrebbero aumentare la proliferazione delle cellule mammarie.
- aumento del rischio in caso di gravidanza multifetale, e l'associazione risulta più forte in donne con parti multipli dopo i 30 anni
- Il rischio aumenta in caso di rottura della placenta, per ragioni non chiare, ma diminuisce in caso di pre-eclampsia nelle primipare dopo i 30 anni. (**Int J Cancer 2004;112:306-311**).

# Storia riproduttiva

- Rischio aumenta con la nulliparità.
- Rischio ridotto se il 1° parto è in giovane età.

Donne che conducono a termine una gravidanza prima dei 18 anni presentano il 30% in meno di probabilità di ammalare rispetto a quelle che concepiscono dopo i 30 anni.

La flessione della natalità e le gravidanze in tarda età nei paesi industrializzati potrebbe essere in causa per l'incremento di incidenza della neoplasia.



## Stato maritale

- Maggior frequenza nelle suore che nelle altre donne, la differenza è quasi nulla fino a 45 anni ma diviene marcata in età postmenopausale



## Rischio doppio con estrogeno-progesterone

L'uso postmenopausale di una combinazione di estrogeni e progesterone porta a più del doppio il rischio di tumore mammario lobulare e duttale. Nelle donne più magre l'uso di soli estrogeni è risultato associato ad un aumento del 50% del rischio di tumori lobulari invasivi dopo averne fatto uso per 10 o più anni.

*(Cancer 2009; 115: 936-45)*

# PILLOLA ANTICONCEZIONALE

- Studio del 2007 pubblicato sul B.M.J. (Hannaford et al.) effettuato su 46mila donne nell'arco di 36 anni dimostra che il rischio di cancro all'intestino, utero e ovaie cala del 12% tra coloro che hanno assunto la pillola per non più di 8 anni.
- Lo studio non dimostra un sicuro aumento di rischio per il cancro al seno.
- Non escluso eventuale aumento di rischio di cancro al seno e adenomi del fegato solo per assunzioni superiori agli 8 anni....! ?

Ricerca pubblicata sul **New England Journal of Medicine-2017**, L. Morch, et al. del *Copenhagen University Hospital*.

Lo studio ha evidenziato che più a lungo vengono usati questi farmaci, maggiore è il rischio di sviluppare un tumore al seno. Per lo studio, hanno considerato tutte le donne in Danimarca di età compresa tra 15 e 49 anni che non avevano avuto un tumore, coaguli venosi o ricevuto trattamenti per l'infertilità. Le donne sono state tenute sotto controllo per circa 11 anni. Così, i ricercatori hanno calcolato che **l'utilizzo della contraccezione ormonale causerebbe un caso extra di tumore del seno ogni 7.690 donne, ogni anno. L'aumento del 20% del rischio di tumore al seno variava con l'età e a seconda di quanto tempo le donne assumevano i contraccettivi, comprese pillole, cerotti, anelli vaginali, impianti solo con progestinici e farmaci per via iniettabile. Il rischio era del 9% più alto se questi farmaci venivano usati meno di un anno e del 38% maggiore per chi usava questi medicinali per oltre 10 anni.**

**“Le donne che hanno usato i contraccettivi ormonali per più di cinque anni hanno un aumento del rischio, anche dopo cinque anni dall'interruzione del trattamento”.** Mentre tra le donne che hanno assunto contraccettivi ormonali per brevi periodi, l'aumento del rischio di tumore del seno si ridurrebbe invece rapidamente, dopo l'interruzione della terapia.

## Principale fattore di rischio:

- **Fattori endocrini: “stato di iperestrogenismo”** (castrazione chirurgica riduce RR per K mammario).
  - RR elevato nelle donne con menarca precoce e con menopausa naturale tardiva,
    - Assunzione di estrogeni in periodo menopausale.
  - Incremento della prolattina è un probabile fattore di rischio (reserpinici, fenotiazinici, antidepressivi triciclici etc. hanno un’azione iperprolattinemica).

# Abitudini personali

Obesità: alimentazione sia dal punto di vista quantitativo (sovrappeso) che qualitativo ( ingestione eccessiva di grassi e di proteine animali); tali fattori influenzerebbero il metabolismo endocrino favorendo la crescita e lo sviluppo sessuale e condizionando così un menarca precoce.

Alcool: più di 3-4 bicchieri di vino al giorno aumentano il rischio.

Fumo di sigaretta: aumento del RR per presenza di acrilamide, benzene, stirene, amine eterocicliche, etc.

Allattamento al seno: è invece considerato come un fattore protettivo soprattutto se attuato per lungo tempo.

# Dieta

Lipidi: alterano profilo ormonale, maggior rischio per le donne in menopausa in sovrappeso a causa dell'iperestrogenismo di origine surrenalica (trasformazione dei precursori androgeni che subiscono una trasformazione in estrogeni a livello del tessuto adiposo).

Nelle donne in post menopausa, elevati livelli di androgeni plasmatici determinano aumento di sintesi di estrogeni nel tessuto adiposo, specialmente **estrone e estradiolo**



BMJ. 2014 Jun 10;348

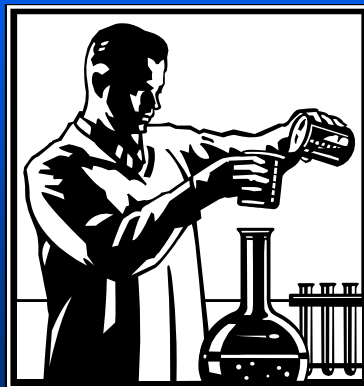
Un più elevato consumo di carne rossa è associato a un aumento del 22% nel rischio di malattia. Le stime sul rischio scendono per le donne che assumono proteine da carne di pollo e tacchino oppure da un mix di carni bianche, pesce (salmone, tonno, sgombro e acciughe), legumi (fagioli, piselli e lenticchie) e noci.

Sostituendo un piatto di carne rossa con uno di carni bianche si arriva a percentuali del 17% più basse per il rischio generale e del 24% per il rischio di tumore del seno in menopausa.



# AMBIENTE

- Stato socio-economico: tassi più elevati si avrebbero nelle classi sociali più alte.
- Esposizione a sostanze cancerogene di natura fisica e chimica: esposizione a radiazioni ionizzanti, a tinture per capelli fortemente ossidanti, pesticidi, etc



# ENVIRONMENTAL HEALTH PERSPECTIVES

New Exposure Biomarkers as Tools For Breast Cancer  
Epidemiology, Biomonitoring, and Prevention.

Advance Publication: 12 May 2014

<http://www.ehponline.org>

## SOSTANZE CHIMICHE CHE AUMENTANO RISCHIO:

**1,3 butadiene:** l'esposizione a questa sostanza avviene principalmente attraverso l'inalazione del **fumo di sigaretta**, il **gas di scarico delle automobili** e **vapori della benzina**.

**Acrilamide:** l'esposizione include il fumo di tabacco e **particolari cibi ricchi di amido e cotti in un certo modo (patatine fritte ad alta temperatura)**; si ritiene inoltre che sia presente in alcuni materiali (adesivi, gel al poliacrilamide utilizzati in molti prodotti di consumo – ad esempio si possono trovare nei pannolini e nell'acqua potabile trattata).

**Ammine aromatiche I:** in generale, nelle ammine aromatiche l'azoto è legato al benzene o ad un altro anello aromatico. Sono state individuate 15 ammine aromatiche che causano tumori, tali sostanze vengono utilizzate per la sintesi industriale di poliuretano, pesticidi, tinture ed altri prodotti.

**Altre ammine aromatiche (benzidina e anilina):** alcune tinture possono derivare dall'uso di questi composti, che possono essere utilizzati anche nell'industria tessile, vernici, inchiostri per stampanti, carta, farmaci; reagenti e colorazioni biologiche in laboratorio, nell'industria del cibo; laser, stampanti ink-jet, cristalli liquidi, schermi, dispositivi elettro-ottici.

**Benzene:** oltre ai vapori di benzina, si trova nel fumo di tabacco, ma anche nei gas di scarico delle automobili e in altri tipi di inquinamento urbano e industriale. E poi, nei composti per rimuovere gli adesivi, nelle vernici, nei sigillanti, combustibili ed oli dei motori.

**Solventi organici alogenati:** cloruro di metilene e altri solventi organici. Utilizzati soprattutto in passato, si possono trovare in alcuni prodotti (lavaggio a secco, propellente spray per capelli, fumiganti, trasformazione dei prodotti alimentari, additivi della benzina, vernice e smacchiatori).

**Ossido di etilene e propilene:** è un gas che può essere utilizzato per sterilizzare attrezzature mediche, cibo e spezie, vestiti e strumenti musicali; ma anche nelle vernici, fumo di tabacco e gas di scarico dei veicoli.

**Ritardanti di fiamma e metaboliti:** possono essere presenti nella resina poliestere, polimeri plastici e schiume di poliuretano rigide.

**Ammine eterocicliche:** composti che per definizione contengono almeno un anello eterociclico, presenti soprattutto nel fumo di tabacco e nella carne cucinata ad alte temperature.

**Ormoni endogeni o farmaceutici e ‘distruttori endocrini’:** estrogeni, progesterone e l’ormone DES

**Nitro- PAHs:** si trovano nel gas di scarico del diesel

**Ocratossina A:** la principale fonte di esposizione è legata ad alimenti contaminati tra cui grano, carne di maiale e noci contaminate.

**Acido perfluorooottanoico (PFOA):** l'PFOA insieme ad altri composti perfluorinati (PFC) possono essere utilizzati per **rivestimenti resistenti e antiaderenti su tappeti, mobili, vestiti e stoviglie, cosmetici, lubrificanti, vernici e presidi anti-incendio.**

**Farmaci non ormonali:** Questi includono agenti chemioterapici, il diuretico **furosemide** e la **griseofulvina** antifungino, e due farmaci non più molto utilizzati, la **fenacetina**, un antidolorifico da banco, e il farmaco anti-ipertensivo **reserpina.**

**Stirene:** si parla di un'esposizione in microgrammi al giorno legata alla presenza di **fumo di sigaretta**, componenti dell'aria all'interno dell'abitazione e quantità di **cibo che sono state in contatto con polistirene.**

# Precedenti patologie mammarie

- Iperplasia lobulare atipica: aumenta il rischio di carcinoma mammario da 4 a 10 volte.
- Iperplasia duttale atipica: è associata ad un aumento del rischio pari a 4-5 volte

# Familiarità/ereditarietà

- Donne con una parente di primo grado affetta da cancro mammario hanno un rischio maggiore rispetto alla popolazione generale.
- Il rischio è circa 10 volte superiore per una donna con una parente di I° grado affetta da K mammario bilaterale in età premenopausale.
- Sembrerebbe che ciò che si eredita non sia una specifica predisposizione ma un particolare assetto ormonale (iperestrogenismo) che facilita l'insorgenza tumorale.



## **Predisposizione genetica (Sindromi autosomiche dominanti)**

- 5-10% dei carcinomi della mammella si sviluppa in donne con mutazioni sfavorevoli a livello dei geni **BRCA1 e BRCA2** .
- Sindrome di Li-Fraumeni (p53)
- Malattia di Cowden
- Sindrome di Peutz-Jeghers

# PREVENZIONE primaria e secondaria

•l'autopalpazione del seno dal 7° al 10° giorno del ciclo per le donne fertili, in un giorno fisso al mese per le donne in menopausa;

•la visita senologica periodica, per le donne che non presentano rischi particolari, è sufficiente una visita di controllo ogni anno;

•la mammografia, con cui è possibile individuare la presenza di tumori mammari non ancora palpabili. Dopo i 50 anni, sarebbe bene eseguire una mammografia di controllo ogni anno (altre linee guida consigliano mammografia ogni 2 anni dai 50 ai 70 anni di età).

•l'ecografia mammaria, utilizzata in particolare nelle mammelle di donne giovani, dove la mammografia ha scarsa sensibilità, oppure in gravidanza, per la sua assoluta sicurezza.

# PREVENZIONE PRIMARIA

## Campagna prevenzione ministeriale



**Il tumore al seno colpisce 1 donna su 11.  
E nessuna vuole mettersi nei suoi panni.**

Il tumore al seno colpisce 1 donna su 11. Nell'ambito dei programmi organizzati di screening, la mammografia effettuata ogni due anni è il metodo più efficace per la diagnosi precoce e partire da 50 anni e anche prima sulla base della valutazione del rischio da parte del medico curante.

*Ricordati, la prevenzione è sempre la cura migliore.*

[www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it)

  
*Ministero della Salute*

# MAMMOGRAFIA



La mortalità per tumore del seno è diminuita di quasi il 30% in 23 anni, dal 1989 al 2012, ed oggi ben 693 mila donne vivono grazie a diagnosi precoce e nuove terapie



# SCREENING DEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA

Iarc Handbooks of Cancer Prevention: partecipare allo screening organizzato su invito attivo, secondo quanto indicato dalle linee guida internazionali (50-69 anni con mammografia biennale), riduce del 35% la probabilità di morire per cancro della mammella.

A partire dai 50 anni di età → mammografia biennale fino a 69 anni (L.E.A.).

• Dati ISTAT stimano che 4 donne su 10 fanno esame mammografico biennale.

Limite: 20% di falsi negativi mammografici

# Età interessate dallo screening

L'**Emilia-Romagna** dal 2011 e **Toscana** dal sett. 2016, hanno deciso l'estensione dello screening mammografico, che comporterà per la Regione E-R un aumento della spesa dagli attuali 8 a circa 14 milioni di euro all'anno. In questo modo si offrirà alle **donne dai 45 ai 49** una nuova opportunità di prevenzione con l'invito ad effettuare la **mammografia ogni anno** e alle **donne dai 70 ai 74 anni** di poter proseguire i **controlli mammografici biennali**. Le interessate dallo screening diventano quindi complessivamente 838.520 pari al 37,6% della popolazione femminile. Le mammografie di screening offerte ogni anno, con l'allargamento del programma diventano oltre 500.000, quasi il doppio rispetto a quelle effettuate fino a prima dell'estensione.

Dal 2018-19: personalizzazione della prevenzione con un Progetto Pilota “screening tailored” che sarà realizzato dall'Istituto Oncologico Veneto-IOV e coinvolgerà inizialmente 10.000 donne giovani, tra i 45 e 46 anni, residenti nelle Ullss 5 Polesana e 6 Euganea.

Dal 2010 il programma di screening mammografico fino ad allora attivo nella fascia di età tra i 50 e i 69 anni è stato allargato alle età 45-74 anni.

Adesione allo screening nella provincia di Ferrara: 72%

U.O. IGIENE PUBBLICA  
Direttore Dr. A. De Togni  
Centro Screening  
Corso Giovecca, 203  
scala 7 secondo piano Ferrara

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA- ROMAGNA  
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

DIPARTIMENTO DI RADIOLOGIA CLINICA  
DIAGNOSTICA ED INTERVENTISTICA  
Direttore Dr. Giorgio BENEÀ

PROGRAMMA DI SCREENING PER LA PREVENZIONE DEL  
TUMORE DELLA MAMMELLA

Referto del: 01/06/16 9.22.11  
Nata il : 08/02/1960

Gentile Signora,

La informiamo che la sua mammografia è risultata **normale**, cioè **non** presenta alterazioni sospette per tumore.

La informiamo inoltre che il programma di screening prevede una mammografia gratuita fino ai 74 anni. Quindi, fino a quell'età, riceverà ancora un nostro invito per un nuovo esame ( a cadenza annuale dai 45 ai 49 anni ed a cadenza biennale dai 50 ai 74 anni )

Ricordi

- La mammografia è il mezzo più efficace per individuare il tumore al seno. Come ogni esame però, presenta dei limiti.
- Continui quindi a controllare regolarmente il suo seno, e consulti il suo Medico o il Centro Screening se dovesse notare qualcosa di insolito come un nodulo o alterazioni della pelle o dei capezzoli.

Nel corso dell'esame Le abbiamo chiesto di riempire un questionario sui casi di tumore alla mammella nei suoi familiari.

Le informazioni che ci ha dato indicano che la Sua storia familiare non necessita di ulteriori approfondimenti e non comporta particolari e specifiche attenzioni.

Le consigliamo pertanto di continuare ad aderire al programma di Screening, rispondendo alla lettera di invito che Le invieremo secondo le cadenze previste dal programma stesso e sopra riportate.

Se desidera altre informazioni può chiamare il Centro Screening al numero 0532 / 235520 , dal lunedì al venerdì dalle 9.00 alle 13.00. Oppure visiti il sito regionale degli screening oncologici femminili [http://www.saluter.it/screening\\_femminili.it](http://www.saluter.it/screening_femminili.it)

Cordiali Saluti,

Dr. Giorgio Benea  
Responsabile del programma di Screening

# Annals of Internal Medicine 2009, 151, 10, 716-726

- Lo screening mammografico per diagnosi precoci di cancro al seno non andrebbe effettuato prima dei 50 anni. Questa la principale raccomandazione contenuta nel recente aggiornamento delle linee guida Uspstf (Us preventive services task force).
- Fanno, però, eccezione le donne a elevato rischio di carcinoma mammario, per le quali è consigliato di valutare, caso per caso, la necessità di indagini prima di questa data.
- controlli mammografici dopo i 50 anni devono avere cadenza biennale.



# Mammografia



**Quasi un terzo (31%) dei tumori al seno scoperti con gli screening mammografici sono indolenti, cioè non avrebbero mai causato sintomi clinici con progressione della patologia.**

**Lo afferma uno studio americano pubblicato dal New England journal of medicine (2012)**

JAMA Intern Med. 2013 Dec 30. 2013

## **Quantifying the Benefits and Harms of Screening Mammography.**

Welch HG, Passow HJ.

### Abstract

- Like all early detection strategies, screening mammography involves trade-offs. If women are to truly participate in the decision of whether or not to be screened, they need some quantification of its benefits and harms. Providing such information is a challenging task, however, given the uncertainty-and underlying professional disagreement-about the data. In this article, we attempt to bound this uncertainty by providing a range of estimates-optimistic and pessimistic-on the absolute frequency of 3 outcomes important to the mammography decision: breast cancer deaths avoided, false alarms, and overdiagnosis. Among 1000 US women aged 50 years who are screened annually for a decade, 0.3 to 3.2 will avoid a breast cancer death, 490 to 670 will have at least 1 false alarm, and 3 to 14 will be overdiagnosed and treated needlessly. We hope that these ranges help women to make a decision: either to feel comfortable about their decision to pursue screening or to feel equally comfortable about their decision not to pursue screening.
- **Su mille donne americane cinquantenni sottoposte a screening mammografico ogni anno per un decennio, una quota compresa tra 0,3 e 3,2 scamperà alla morte per cancro al seno, **tra 490 e 670** dovranno affrontare una diagnosi falsamente positiva, e tra 3 e 14 subiranno trattamenti inutili per tumori che, se non scoperti, non si sarebbero mai sviluppati.**

# BMJ - 2014;348:g366

- Lo screening mammografico annuale nelle donne fra 40 e 59 non riduce la mortalità da cancro al seno in modo importante rispetto al semplice esame fisico. A fronte del beneficio di evitare un decesso per cancro, la diagnosi precoce produce falsi positivi e trattamenti non necessari, identificando anche lesioni neoplastiche silenti, che non avrebbero dato sintomi per molto tempo o addirittura mai. Durante il periodo di studio 3.250 donne nel braccio mammografia e 3.133 controlli hanno sviluppato un tumore mammario e, rispettivamente, 500 e 505 sono decedute per la malattia. Non solo il tasso di mortalità è quasi sovrapponibile nei due gruppi, ma dai dati raccolti emerge che il 22% dei tumori rilevati all'esame mammografico erano sovradiagnosticati. La mammografia di screening sotto i 60 anni andrebbe rivalutata, ma non è un compito facile: molti governi, finanziatori, scienziati e medici possono avere consistenti interessi nel continuare attività ben radicate.

Secondo uno studio pubblicato sul New England Journal of Medicine, il beneficio della diagnosi precoce del cancro al seno non è chiaro come può sembrare. Infatti, molti piccoli tumori al seno hanno un'ottima prognosi perché sono intrinsecamente a crescita lenta (15-20 anni), e spesso questi tumori non crescono abbastanza da diventare significativi durante la vita di una paziente, per cui un'individuazione precoce potrebbe portare a sovradiagnosi



*N Engl J Med. 2017. doi: 10.1056/NEJMSr1613680*

**Cancer. 2017 Aug 21. doi: 10.1002/cncr.30842**

Confronto tra screening annuale nella fascia di età 40-84 anni, screening annuale nella fascia 45-54 anni seguito da screening biennale dai 55 ai 79 anni, e screening biennale nella fascia 50-74 anni» .

I ricercatori hanno verificato che con la prima strategia di prevenzione, la più aggressiva, sarebbe possibile **evitare 12 morti** per cancro al seno per 1.000 donne sottoposte a screening, con la seconda strategia **9 morti per 1.000** e con la terza **7 morti per 1.000**.

Il maggior numero totale di mammografie di screening, richiami e biopsie per situazioni benigne verrebbero però eseguiti proprio nel gruppo dello screening annuale a partire dall'età di 40 anni.

pur riconoscendo vantaggi mammografia **quanti falsi positivi siamo disposti ad accettare?**

# Posizioni delle principali società scientifiche

- American Cancer Society (Acs) nel 2015 ha rivisto le sue linee guida spingendo verso decisioni personalizzate di screening per le donne da 40 a 44 anni, screening annuale a partire da 45 anni, e screening biennale dopo i 55 anni.
- Preventive Services Task Force (Uspstf) nel 2016 ha confermato la propria raccomandazione per decisioni di screening personalizzate per le donne da 40 a 49 anni e mammografia biennale per le donne da 50 a 74 anni,

**Annals of Internal Medicine, l'American College of Physicians (ACP) afferma che le donne a rischio medio di cancro al seno tra i 50 e i 74 anni dovrebbero sottoporsi a screening mammografico ogni due anni.**

**I danni dello screening annuale per carcinoma mammario comprendono sovra-diagnosi, sovra-trattamento, risultati falsi positivi, esposizione alle radiazioni e cancro al seno associato alle radiazioni, e decessi per cancro al seno.**

**Ann Intern Med. 2019. doi: 10.7326/M18-2147  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30959525>**

# *Position paper* OMS 2014

- Ad oggi il migliore compromesso rispetto all'intervallo temporale da frapporre sembra essere pari a due anni: uno screening biennale nelle donne tra i 50 e i 69 anni abbassa in media del 16% la mortalità legata al cancro al seno rispetto all'assenza di screening.



## Altre linee guida disponibili (2019)

1)La U.S. Preventive Services Task Force raccomanda lo screening biennale per le donne a rischio medio dai 50 ai 74 anni, ma sostiene la necessità di un approccio personalizzato nella valutazione dei benefici e dell'eventuale rischio di produrre falsi positivi tra i 40 e i 50 anni di età.

2)L'American Cancer Society invece raccomanda lo screening annuale per le donne a rischio medio dai 45 ai 54 anni e biennale a partire dai 55 anni, fino a quando l'aspettativa di vita è di 10 anni o più.

3)L'American College of Radiology e la Society for Breast Imaging consigliano uno screening mammografico annuale dai 40 anni per le donne a rischio medio e prima dei 40 per le donne ad alto rischio, con uno screening supplementare con risonanza magnetica con mezzo di contrasto.

# PAP-BREAST

- Si tratta di un'apparecchiatura che massaggia, riscalda e applica una suzione in corrispondenza del capezzolo, e in questo modo tenta di estrarre una piccola quantità di liquido. A seconda che il liquido ci sia, che contenga cellule mammarie e in base al tipo di cellule estratte si stabilisce il rischio di sviluppare cancro al seno nella vita.
- Si è visto che i **profili non secretori**, o **secretori di tipo 0 o 1** (ovvero che presentano un liquido che non contiene cellule mammarie o le contiene in numero ristretto), hanno una possibilità di sviluppare il tumore nei successivi venti anni molto bassa.
- Al contrario, i **profili secretori di tipo 2, 3 e 4**, che vedono la presenza di cellule particolari nel liquido prelevato, hanno un **rischio maggiore di presentare la malattia.** Nello specifico parliamo di un rischio doppio rispetto alle prime.

# CHEMIOPREVENZIONE

- **TAMOXIFENE:** riduce del 49% l'incidenza del carc. mammario in donne ad alto rischio (effetti collaterali: aumento del rischio di carc. endometriale, embolie polmonari, cataratta, vampate di calore).
- **RALOXIFENE:** diminuisce rischio insorgenza tumore della mammella senza aumentare il rischio di carcinoma endometriale.
- **Inibitori dell'aromatasi, retinoidi e FANS** (in studio)

# CARCINOMA MAMMARIO EREDITARIO:

Il rischio di carcinoma aumenta con il n° di parenti di primo grado affetti da carcinoma mammario (madre, sorella, figlia)

Principali geni coinvolti:

**gene BRCA1** (gene oncosoppressore): 17q21, codifica una proteina di 100 kD, ruolo nella riparazione del DNA

**Gene BRCA2:** 13q12:codifica una proteina di 70 kD, ruolo nella riparazione del DNA

**Gene TP53:** codifica una proteina nucleare di 53 kD che si lega al DNA inducendone una regolazione nella trascrizione e replicazione

# BRCA1 e BRCA2

- La presenza di una mutazione BRCA1/BRCA2, corrisponde ad una significativa suscettibilità ereditaria al tumore della mammella
- 40-80% di probabilità di sviluppare la malattia se si vive fino a 70 anni (ma nessuna informazione certa su quando)
- **72% e 69%**. Sono le percentuali che le donne- all'età di 80 anni – hanno di sviluppare un cancro al seno se presentano mutazioni rispettivamente a livello di **BRCA1** e **BRCA2**. Sono i calcoli fatti da uno studio prospettico su 10.000 portatrici della mutazione che è riuscito a valutare nel modo più preciso possibile il rischio in base a quale gene è mutato. La ricerca, pubblicata su JAMA 2017.

# Mutazione Gene PALB2

- Mutazioni germinali con perdita di funzione (*loss-of-function*) a carico del gene PALB2 (*partner and localizer of BRCA2*) conferiscono una predisposizione al tumore della mammella. Studio pubblicato nel 2014 sul New England Journal of Medicine dall'*International PALB2 Interest Group* ha dimostrato che le portatrici di questa mutazione, rispetto alla popolazione generale presentano un rischio di ammalarsi di tumore della mammella da 8 a 9 volte maggiore fino a 40 anni, da 6 ad 8 volte superiore tra i 40 e i 60 anni e di 5 volte maggiore oltre i 60 anni.
- Il rischio cumulativo stimato di cancro tra le donne portatrici della mutazione è del 14% fino ai 50 anni e del 35% fino ai 70 anni.

•

**Il rischio assoluto di cancro della mammella per le portatrici della mutazione PALB2, entro i 70 anni è dunque valutabile intorno al 33% per le donne senza familiarità per cancro della mammella e fino al 58% per quelle con uno o più parenti di primo grado colpite dalla malattia a 50 anni.**

# CHIRURGIA PALLIATIVA

- **Imaging con risonanza magnetica nel caso di carcinomi occulti alla mammografia (elevata densità del tessuto mammario).**
- **Ovariectomia profilattica**
- **“Mastectomia profilattica” !!!**

# Mastectomia profilattica

Nelle donne portatrici di mutazioni dei geni **Brca1** e **Brca2**, la mastectomia profilattica si associa a una riduzione del rischio di cancro mammario. Questi dati sono frutto di una multicentrica prospettica effettuata dall'Abramson cancer center della University of Pennsylvania school of medicine di Philadelphia, su una coorte di 2.482 donne con mutazioni di Brca 1 e 2 seguite fino alla fine del 2009. Nessun caso di tumore al seno è stato diagnosticato tra le 247 donne avviate a mastectomia profilattica rispetto ai 98 casi registrati tra le donne non sottoposte alla procedura chirurgica.



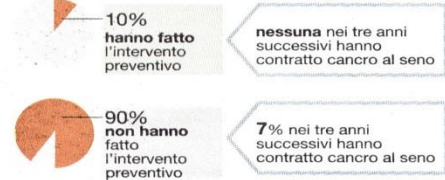
Test genetici e tumori femminili

Due geni, **Brca1** e **Brca2**, sono ritenuti in massima parte responsabili del cancro al seno e alle ovaie

Ecco i risultati di uno studio condotto dall'Università di Pennsylvania su: **2.500 donne** risultate positive al test sul rischio di cancro al seno e alle ovaie

Donne positive ai geni **Brca1** e **Brca2**

L'intervento al seno



L'intervento alle ovaie



Le probabilità di ammalarsi



# Il test le predice il tumore al seno per non rischiare se lo fa asportare

## L'intervento a Pavia. Ma la chirurgia preventiva divide gli oncologi

CINZIA SASSO

MILANO—Havoluto sconfiggere il cancro prima ancora che si manifestasse, con un intervento di mastectomia bilaterale. Una donna di 45 anni, madre di due figli, di professione commercialista, la madre morta di cancro al seno e la sorella, un medico, già colpita dalla patologia, dopo aver visto conclamato il rischio dai risultati dell'esame genetico - il gene **BRCA1** e il **BRCA2** già mutati, e questo significa, secondo le stime della Società Europea di Oncologia, un rischio di malattia tra il 65 e l'80 per cento - ha affrontato al Policlinico San Matteo di Pavia un intervento di asportazione e contemporanea ricostruzione completata del seno non per curare, ma per scongiurare la probabilità di un tumore

**Stessa malattia per madre e sorella. Tecnica innovativa per impiantare le due protesi**



un'invasività così bassa», perché il seno viene subito ricostruito e non rimane neppure una cicatrice, questa è una strada da esplorare, lasciando naturalmente «alla donna la completa libertà di decidere». Negli Stati Uniti, racconta Virgilio Sacchini, che lavora al Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York e che ha appena pubblicato in Italia «Dai sempre speranza», un libro che tra le altre racconta la storia di Rebecca, simile a quella della signora di Pavia, «da 15 anni le assicurazioni pagano questo intervento perché è meno oneroso prevenire anche fino a questo punto che curare». E aggiunge: «È una soluzione accettabile per evitare un pericolo altissimo di mortalità». Ma Massimo Giroda, dirigente della Senologia della Mangiagalli di Milano, suggerisce prudenza: «Questa - dice - non è diagnosi precoce, ma chirurgia profilattica ed è un atteggiamento che anche negli Usa si sta ridimensionando rispetto a qualche anno fa. Il calcolo di costi e benefici va fatto caso per caso». Mentre il bioeticista Renzo Pegoraro, della Fondazione

**•Pavia febbraio 2011** primo intervento mini-invasivo di mastectomia preventiva su una donna il cui test genetico non lasciava dubbi: prima o poi si sarebbe ammalata di tumore al seno. La notizia ha subito riaperto il dibattito su un tema noto da tempo ma che ancora non ha indicazioni cliniche chiare. Si tratta di un approccio frequente in altri paesi come negli Usa, e anche in Italia già diverse donne hanno fatto la stessa scelta. **L'AIOM consiglia estrema cautela sull'argomento.**

## ANNALS of SURGERY 2016

Togliere entrambi i seni, a scopo di profilassi, alle donne che soffrono di tumore alla mammella non sarebbe sostenuto da una forte evidenza scientifica. Nonostante siano notevolmente aumentati i casi di questo tipo, forse anche per l'effetto "Angelina Jolie", **questa pratica clinica non servirebbe ad allungare la vita delle pazienti.**

La quota di donne con tumore del seno che si sottopongono a mastectomia controlaterale per prevenire recidive è più che triplicata negli ultimi dieci anni. Dal 2002 al 2012 è passata dal 4 al 13%. All'interno di questo campione, analizzando i dati relativi a mezzo milione di donne con tumore in un seno, i ricercatori del Brigham and Women's Hospital di Boston non hanno scoperto differenze sostanziali in termini di mortalità tra chi si era sottoposto alla rimozione di entrambi i seni e chi aveva scelto di tenere quello sano.

*Lancet Oncol* online 2018, pubblicato l'11/1/2018

[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30891-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30891-4)

Le giovani donne con diagnosi di tumore mammario primario che presentano una mutazione BRCA hanno le stesse probabilità di sopravvivere al tumore di quelle senza questa mutazione.

Sapere che le mutazioni BRCA1 e BRCA2 non determinano una prognosi diversa potrebbe cambiare l'approccio terapeutico a questi rischi. Questo importante argomento comunque richiede ulteriori ricerche prospettiche, in quanto le misure preventive chirurgiche possono avere un effetto su quella che potrebbe essere una vita molto lunga dopo una diagnosi di tumore mammario in età giovanile.

# Parere Prof. Umberto Veronesi

- Il Prof. Veronesi ha anche accennato alle strade che si stanno percorrendo: il controllo e la farmacoprevenzione, cioè la somministrazione di farmaci che hanno dimostrato di poter bloccare il processo cellulare prima che nasca il tumore. E conclude: «In base a queste premesse la mastectomia preventiva, cioè l'intervento chirurgico per l'eliminazione delle mammelle, se anche riduce quasi a zero il rischio di ammalarsi, è una profilassi aggressiva. Rappresenta concettualmente un **passo indietro rispetto alla filosofia della chirurgia oncologica moderna, che tende invece a conservare il più possibile**» .