

## Valutazione del rischio di tumore della mammella

**Giorgio M. Baratelli**

Chirurgo senologo  
Ospedale di Gravedona (CO)

*Individuare una donna a rischio aumentato di sviluppare un tumore della mammella è utile per indirizzarla verso specifiche strategie di prevenzione primaria o secondaria. Un suggerimento pratico è di valutare se la donna presenta un rischio familiare, istologico, radiologico o mammografico*

**P**er una donna occidentale il rischio "medio" di sviluppare il tumore alla mammella è del 12%.

Questa percentuale di solito è espressa con il termine "1 donna su 8" si ammalerà di tumore della mammella nel corso della sua vita (calcolata fino a 80 anni). Pertanto vale anche l'affermazione opposta, cioè che 7 donne su 8 non si ammaleranno di tumore della mammella nel corso della loro vita.

Il rischio di sviluppare il tumore alla mammella è determinato dall'interazione complessa di molti fattori, quali le mutazioni genetiche, l'esposizione a determinati fattori ambientali, la dieta, i fattori riproduttivi e ormonali, la presenza di malattie proliferative benigne della mammella, la densità mammografica.

Con il termine "fattore di rischio" si indica una condizione che determina una maggiore probabilità che un evento si verifichi rispetto alla popolazione generale.

Una percentuale considerevole della popolazione femminile adulta presenta un rischio di ammalare di tumore della mammella moderatamente aumentato (rischio durante la vita compreso tra il 15% e il 30%) a causa di varie combinazioni dei fattori di rischio.

Per quanto riguarda l'ereditarietà, bisogna ricordare che il 75% circa dei tumori mammari è di tipo sporadico, cioè si sviluppa nella popolazione generale in assenza di familiarità ed è per lo più correlato a fattori ambientali. Il 15-20% circa dei tumori mammari è familiare e il 5-10% circa è ereditario. Per quanto riguarda i tumori ereditari è importante ricordare che si eredita il rischio e non la malattia.

### ■ Suggerimenti pratici

È difficile valutare in modo corretto il rischio di ammalare di tumore della mammella di una donna, considerando tutti i possibili fattori implicati, anche in considerazione del fatto che molti di essi incidono poco sull'aumento del rischio. Va ricordato che si tratta in ogni modo di formulare una stima della probabilità che l'evento tumore possa accadere negli anni futuri.

Pur non esistendo un consenso unanime, è stato proposto di considerare una donna ad alto rischio quando presenta un fattore o una combinazione di fattori che determinano un aumento di rischio di ammalare di tumore invasivo superiore di 10 volte quello della popolazione generale.

È importante considerare che l'ansia che deriva da questa definizione può tradursi in un aumento di visite, di esami e di conseguenti biopsie e ricordare che il rischio deve essere rivalutato periodicamente, in quanto lo stesso varia nel tempo, per esempio per l'insorgenza di nuovi casi nella famiglia e, se non altro, per il mutare dell'età della donna. Un suggerimento pratico è di valutare se la donna presenta un rischio familiare, istologico, radiologico, mammografico.

### ■ Rischio familiare

La familiarità deve essere sospettata quando si sono sviluppati più casi di tumore della mammella in familiari di primo e secondo grado oppure casi in età giovanile, casi bilaterali, casi di tumori ovarici (e tubarici) e casi di tumore della mammella in familiari di primo e secondo grado di sesso maschile.

Per un approccio corretto al problema esistono differenti criteri clinici, che rappresentano un utile strumento per individuare le donne sospette di appartenere a famiglie con mutazione dei geni BRCA 1 e 2.

Nel 2006 in Italia sono state pubblicate le linee guida della FONCaM (Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario) sui tumori della mammella familiari; in esse sono considerate sia le donne affette da tumore sia le donne sane ([www.senologia.it](http://www.senologia.it)).

### ■ Rischio istologico

Le seguenti lesioni, riscontrate su una biopsia mammaria, sono associate con un aumento del rischio:

- iperplasia duttale atipica (ADH);
- iperplasia lobulare atipica (ALH);
- carcinoma lobulare in situ (LCIS).

L'iperplasia lobulare atipica (ALH) e il carcinoma lobulare in situ (LCIS) sono attualmente raggruppate nella stessa categoria definita "LIN lobular intraepithelial neoplasia o neoplasia lobulare" e comportano un aumento del rischio del 10-20%. In una recente revisione della letteratura, si è osservato che a 5 anni dalla diagnosi di LCIS una percentuale variabile dal 4% al 9% delle pazienti sviluppava un tumore invasivo.

In studi con follow-up superiore di 5 anni, l'incidenza del carcinoma invasivo sale a valori compresi tra il 7.7% e il 26.3%. Il carcinoma lobulare in situ (LCIS) nel 50% dei casi è una lesione multifocale e nel 30% dei casi è bilaterale. Attualmente il carcinoma lobulare in situ non è più considerato come un precursore istologico di carcinoma ma solo un marker di rischio di ammalare (per

entrambe le mammelle).

L'iperplasia duttale atipica (ADH) invece fa parte di un continuum di malattie proliferative delle cellule duttali della mammella, che inizia con l'iperplasia duttale tipica, passa attraverso l'iperplasia duttale atipica e sfocia nel carcinoma duttale in situ (DCIS).

La diagnosi di iperplasia duttale atipica (ADH) su una biopsia comporta un rischio aumentato di 4-5 volte (a un follow-up di 17 anni) di sviluppare un tumore; questi valori raddoppiano se la paziente ha una storia familiare positiva.

A differenza del LCIS, il carcinoma duttale in situ (DCIS), definito anche con il termine di carcinoma intraduttale, rappresenta uno stadio precoce di sviluppo del carcinoma, in quanto le sue cellule presentano molte alterazioni molecolari simili a quelle delle cellule del carcinoma invasivo.

### ■ Radiazioni ionizzanti

Le radiazioni ionizzanti (per esempio incidenti nucleari, radioterapia sul torace) aumentano il rischio di carcinoma mammario quando l'esposizione è avvenuta in età giovanile (prima dei 30 anni).

Secondo alcuni studi, quanto minore è l'età dell'esposizione alle radiazioni ionizzanti, tanto maggiore è il rischio. Di solito si tratta di donne affette da malattia di Hodgkin sottoposte a radioterapia con campo "a mantellina". Il rischio aumenta in modo significativo a 15-30 anni dall'esposizione.

Le donne trattate in età pediatrica presentano un rischio cumulativo di circa il 15-33% di sviluppare nei 25 anni successivi un carcinoma mammario, mentre il rischio stimato per la popolazione generale è di circa 1 su 50 all'età di 50 anni. Non sono considerati fattori di rischio la radiazione solare e i campi elettromagnetici.

### ■ Densità mammografica

Una densità mammografica superiore al 75% (valutata dal rapporto tra area densa/area totale della ghiandola) è fortemente associata a un aumento del rischio di sviluppare un tumore della mammella. Una meta-

analisi di 42 studi ha dimostrato che le donne con densità mammografica nel quartile più alto hanno un rischio aumentato di 4-6 volte rispetto a donne della stessa età con densità mammografica nel quartile più basso.

L'associazione tra aumento d'incidenza di carcinoma ed estesa densità mammografica è di natura biologica e non è dovuta solo al fatto che la densità può mascherare il tumore rendendo la sua diagnosi più difficile e più tardiva.

Attualmente la densità della mammella non è usata nella valutazione del rischio, perché la sua determinazione è ancora qualitativa e soggettiva; la ricerca è indirizzata a trovare una metodica per quantificare questo parametro che in futuro potrà essere un valido aiuto per la stima corretta del rischio e forse anche per valutare l'efficacia della farmacoprevenzione volta alla riduzione del rischio stesso.

### ■ Fattori di rischio minori

Lo sviluppo del carcinoma mammario è correlato alla durata e all'intensità della stimolazione estrogenica della ghiandola; per questo sono considerati fattori di rischio il menarca precoce (prima di 10 anni), la menopausa tardiva (dopo i 55 anni), la prima gravidanza a termine in età superiore ai 30 anni, la nulliparità, la mancanza d'allattamento al seno, la terapia ormonale sostitutiva in menopausa. Per quanto riguarda i contraccettivi orali, una recente revisione delle casistiche ha dimostrato che la loro assunzione non comporta un aumento di rischio, se avviene dopo la prima gravidanza a termine.

Per quanto riguarda la dieta e in generale lo stile di vita occorre ricordare che l'aumento di peso corporeo, una dieta ricca di grassi d'origine animale, l'obesità in postmenopausa, sono stati associati a un incremento del rischio mentre un ridotto apporto calorico, un elevato consumo di frutta e verdura, una moderata attività sportiva sono correlati a una diminuzione del rischio. Il fumo di sigaretta non è considerato un fattore di rischio per il carcinoma della mammella.

### ■ Metodi per valutare il rischio

La valutazione del rischio, soprattutto quello familiare, può essere fatta con l'aiuto di modelli di previsione. Essi sono:

- il modello di Claus che calcola il rischio considerando l'età attuale della donna, il numero di parenti di primo e secondo grado con tumore alla mammella e la loro età al momento della diagnosi; non considera altri fattori di rischio;
- il modello di Parmigiani (BRCA-PRO) che calcola la probabilità di mutazione dei geni BRCA 1 e BRCA 2, valutando l'anamnesi familiare di parenti di primo e secondo grado, considerando tutti i familiari, sia sani sia ammalati, con riferimento a qualsiasi patologia tumorale maligna e non solo al tumore alla mammella;
- il modello di Gail che considera l'età della donna, la sua razza, la sua età al momento del menarca e della prima gravidanza a termine, il numero dei parenti di primo grado con tumore della mammella, il numero di eventuali biopsie della mammella e la presenza di iperplasia duttale atipica. Il modello non considera i parenti di II grado, l'età d'insorgenza dei tumori e il ramo paterno.

La determinazione genetica dei geni BRCA1 e BRCA2, fatta come screening su una popolazione generale, oltre a essere costosa, non è indicata per la presenza di mutazioni di significato incerto o di geni non ancora identificati: pertanto il test genetico è riservato alle donne con probabilità di mutazione maggiore del 10% (individuate dal modello di Parmigiani) e previo un consulto oncogenetico.

In conclusione, questi sistemi di valutazione non prendono in considerazione tutti i fattori di rischio, perché risulta ancora difficoltoso dare un valore in percentuale dell'importanza che ha un dato fattore, o l'associazione di più fattori, nell'insorgenza di un carcinoma della mammella.

Inoltre, i modelli sono utili per lo studio di popolazioni, ma presentano molti punti deboli quando utilizzati per la previsione individuale del rischio.