

Prevenzione per le donne ad alto rischio di sviluppare un carcinoma mammario

Giorgio M. Baratelli
Chirurgo senologo
Ospedale di Gravedona (CO)

Oltre a interventi generali sugli stili di vita, per le donne ad alto rischio di sviluppare un tumore alla mammella vengono proposti programmi di sorveglianza clinico-strumentale intensivi e in prevenzione primaria misure di farmacoprevenzione e chirurgia profilattica, spesso integrate tra loro

La prevenzione per le donne ad alto rischio di sviluppare un carcinoma mammario è un argomento d'attualità, sul quale non vi è ancora consenso unanime. Per questa categoria, oltre ai consigli rivolti alla popolazione generale per ridurre il rischio di carcinoma mammario, sono da considerare interventi specifici di prevenzione primaria e di prevenzione secondaria, spesso integrati tra loro.

Misure generali per ridurre il rischio

Un periodo d'allattamento superiore ai 12 mesi (considerati cumulativi) conferisce una protezione del 4%. Nelle donne in postmenopausa sono utili una moderata attività fisica (circa 2-3 ore alla settimana), un consumo moderato di alcol, una riduzione del peso corporeo. I folati assunti con la dieta sembrano proteggere dal rischio causato dall'assunzione di alcol. Una dieta a basso contenuto di grassi sembra poter ridurre il rischio del 9%. Studi osservazionali hanno ipotizzato una correlazione tra vitamina D (o esposizione al sole) e calcio con il tumore della mammella: 9 su 13 hanno riportato un'associazione favorevole tra vitamina D e rischio di carcinoma della mammella, comprendendo uno studio dove l'associazione positiva è limitata alle donne in premenopausa. Uno studio ha dimostrato un trend positivo, ma non significativo. Solo 3 studi non hanno dimostrato un'associazione. Comunque non ci sono dati sufficienti, in trial prospettici randomizzati, per sostenere con certezza che la vitamina D può determinare una diminuzione del rischio.

Prevenzione secondaria

La prevenzione secondaria consiste in un programma di sorveglianza clinico-strumentale intensiva, in relazione all'età. Attualmente ci sono molte incertezze su quale sia il protocollo di sorveglianza ottimale e non esistono evidenze scientifiche relative all'aumento di sopravvivenza determinata da una sorveglianza intensiva nelle donne ad alto rischio. Per le donne ad alto rischio familiare per definire una sorveglianza adeguata occorre considerare:

- l'insorgenza in età più giovane del carcinoma mammario nelle donne ad alto rischio familiare; questo consiglia l'esecuzione della prima mammografia a 30 anni o 10 anni prima dell'età di insorgenza del carcinoma mammario nel familiare più giovane;
- le caratteristiche morfobiologiche dei tumori BRCA: alta velocità di crescita, indice di proliferazione alto, con frequente riscontro di tumori intervallo nei normali programmi di sorveglianza ed elevata percentuale di metastasi linfonodali anche nel caso di tumori T1. La maggiore aggressività biologica dei tumori familiari consiglia intervalli più corti tra due esami successivi, per ridurre l'incidenza dei tumori intervallo;
- il rischio da esposizione a radiazioni ionizzanti è maggiore nelle donne più giovani, soprattutto se portatrici di mutazioni, che comportano una minor capacità di riparazione dei danni del DNA radioindotti; pertanto la mammografia deve impiegare basse dosi: la dose ghiandolare media per mammella deve essere inferiore a 4 mGy;

- la riconosciuta scarsa sensibilità della mammografia nelle mammelle "dense", tipiche dell'età giovanile;
- i dati relativi agli screening mammografici annuali in questa popolazione di donne ad alto rischio sono scoraggianti: il 36-56% di tumori intervallo denuncia una bassa sensibilità della metodica;
- l'aggiunta dell'ecografia ogni 6 mesi non è supportata da evidenze scientifiche relative alla metodica, ma dalla previsione di un aumento di inciden-

Tabella 1

Schema di sorveglianza per le pazienti a rischio alto di carcinoma mammella (protocollo FONCaM 2008)

Età	Schema di sorveglianza
25-35 anni	<ul style="list-style-type: none"> • Visita clinica semestrale • Ecografia mammaria semestrale • RM annuale • Mammografia annuale (>30 anni) a bassissima dose = dose ghiandolare media complessiva (per mammelle standard) <4 mGy (solo proiezione obliqua), a giudizio del radiologo
35-50 anni	<ul style="list-style-type: none"> • Visita clinica semestrale • Ecografia annuale (semestrale se "seni densi" alla mammografia) • Mammografia annuale a bassa dose = dose ghiandolare media complessiva (per mammella standard) <8 mGy • RM annuale
>50 anni	<ul style="list-style-type: none"> • Visita clinica semestrale • Mammografia annuale standard • Ecografia mammaria (a giudizio del radiologo) • RM annuale

za dei cancri intervallo, dalla sua maggior sensibilità per il seno denso, dalla sua sicurezza e dal suo basso costo; un limite dell'ecografia è la sua bassa specificità. Occorre ricordare che nei tumori familiari si è osservata una frequenza aumentata di carcinomi midollari che presentano margini espansivi (*pushing margin*); all'esame ecografico essi appaiono come noduli rotondeggianti ipoecogeni, a margini regolari, ad ecogenicità omogenea e pertanto non sono distinguibili da un fibroadenoma;

- studi in corso evidenziano una maggior sensibilità della risonanza magnetica rispetto alla mammografia, nelle donne ad alto rischio, in particolare tra i 25 e 40 anni, anche se con specificità minore, forse per la minore esperienza dei radiologi con questa metodica. La risonanza magnetica farebbe raddoppiare la sensibilità dello screening, mantenendo una specificità e un potere predittivo positivo paragonabile a quello della

mammografia, ma più alto dell'ecografia. Il rischio aumentato è comunque una valida giustificazione all'esecuzione di procedure più costose, anche se possono comportare un aumento di biopsie e di costi per l'aumento di falsi positivi;

- la metodica del lavaggio dei dotti galattofori nella diagnosi precoce nelle donne ad alto rischio familiare è promettente (studi in corso); essa è al momento da considerare ancora sperimentale e quindi non proponibile nella pratica clinica, ma solo nell'ambito di studi;

- le metodiche per l'anticipazione diagnostica (screening) del carcinoma ovarico hanno una scarsa efficacia; c'è un accordo unanime sull'esecuzione di una sorveglianza intensiva delle donne a rischio familiare consistente in una visita pelvica, un'ecografia transvaginale e una determinazione di CA-125 ogni 6 mesi, a partire dai 35 anni o 10 anni prima dell'età di insorgenza del tumore ovarico nel familia-

re più giovane, anche se non esistono dati a sostegno di questo comportamento.

Nel protocollo della FONCaM (2008) per le donne ad alto rischio familiare è stato proposto un programma di sorveglianza (*tabella 1*).

► *Ruolo della risonanza magnetica*

Nelle donne d'età inferiore ai 40 anni, nelle quali la mammografia è meno sensibile, la RMN con contrasto ha una sensibilità elevata (dall'86% al 100% secondo le casistiche), con una specificità variabile dal 37% al 96%.

Schematicamente l'American Cancer Society raccomanda una RMN in aggiunta e non in sostituzione della mammografia per le donne:

- con mutazione accertata di BRCA1 e BRCA 2;
- che hanno un parente di I grado con mutazione accertata di BRCA1 e BRCA 2;
- che presentano un rischio superiore del 20-25% accertato con i vari modelli;

- che hanno subito una radioterapia sul torace in età inferiore ai 30 anni;
- che sono affette da sindromi ereditarie particolari che determinano un aumento di rischio (sindrome di Cowden, sindrome di Li-Fraumeni). La RMN invece non è indicata:
- se il rischio accertato con i vari modelli è inferiore al 20%;
- per le donne che hanno avuto: carcinoma lobulare in situ (LCIS), iperplasia duttale atipica (ADH), iperplasia lobulare atipica (ALH);
- per le donne con mammelle mammograficamente molto dense;
- per le donne che hanno avuto un carcinoma della mammella.

Per le donne ad alto rischio, la sorveglianza con la RMN dovrebbe iniziare all'età di 30 anni e continuare per tutta la vita.

■ Prevenzione primaria

La prevenzione primaria del carcinoma mammario nei soggetti ad alto rischio può essere ottenuta con intervento medico e chirurgico, che possono essere tra loro integrati e complementari: la farmacoprevenzione e la chirurgia profilattica o meglio definita chirurgia di "riduzione del rischio".

➤ Chemioprevenzione

I SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulator), che antagonizzano gli estrogeni in alcuni tessuti e mimano la loro azione in altri, sono stati utilizzati in studi di chemioprevenzione.

Il tamoxifene agisce come un antagonista degli estrogeni nel tessuto mammario e come un agonista degli estrogeni nell'endometrio. Invece il raloxifene si comporta come un antagonista degli estrogeni sia nel tessuto mammario sia nell'endometrio.

Il National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP P-1) Breast Cancer Prevention Trial ha valutato il tamoxifene, alle dosi di 20 mg al giorno per 5 anni, per la prevenzione del tumore della mammella in donne ad alto rischio e ha dimostrato che esso conferisce una protezione del 49%. Le donne con iperplasia atipica hanno avuto un maggior beneficio, valutato come una riduzione del rischio attorno all'85%. Gli effetti collaterali del

tamoxifene da tenere in considerazione sono le vampate, lo sviluppo di carcinoma dell'endometrio e del tromboembolismo venoso. Il tamoxifene è stato il primo farmaco approvato per la chemioprevenzione del tumore della mammella.

Studi più recenti suggeriscono un effetto simile per il raloxifene. Nello studio NSABP P-2, il tamoxifene e il raloxifene hanno effetti equivalenti nel ridurre il rischio di ca mammario in tutte le donne ad alto rischio in postmenopausa, anche in quelle con storia di iperplasia atipica o LCIS. Nel gruppo di donne che assumevano tamoxifene sono stati osservati meno carcinomi in situ, anche se questo dato non è risultato essere significativo.

Il raloxifene, pur dimostrando un'efficacia simile al tamoxifene, ha meno effetti collaterali e nel 2007 è stato approvato dalla FDA per la prevenzione del tumore della mammella nelle donne in postmenopausa ad alto rischio.

La chemioprevenzione con i SERMs dovrebbe essere discussa con la donna, valutando accuratamente i rischi e i benefici. Mancano ancora dati su quando iniziarla.

Attualmente sono in corso studi per valutare un ruolo preventivo degli inibitori dell'aromatasi (enzima necessario nell'ultima tappa della biosintesi degli estrogeni). Gli inibitori dell'aromatasi di terza generazione (exemestane, anastrozolo e letrozolo) sono inibitori selettivi e potenti, con un effetto di inibizione pari a circa il 98%. Lo studio ATAC (Anastrozolo, Tamoxifen Alone or in Combination) ha dimostrato effetti chemiopreventivi promettenti: le donne in postmenopausa con un tumore invasivo iniziale, in terapia con anastrozolo, hanno avuto una riduzione di incidenza di secondo tumore del 58%.

➤ Chirurgia rischio-riduttiva

La mastectomia profilattica bilaterale, meglio definibile come mastectomia di riduzione del rischio è eseguita secondo la tecnica della mastectomia sottocutanea senza conservazione del complesso areola-capezzolo (*skin-sparing mastectomy*) o con la conservazione del complesso areola-capezzolo

(*NAC-sparing mastectomy*); al tempo ablativo fa seguito la ricostruzione con la trasposizione di un lembo cutaneo-muscolare del muscolo retto-addominale o del gran dorsale, o con l'inserimento di espansore-protesi.

Questi interventi riducono il rischio del 90-95%, ma non l'annullano completamente, perché possono rimanere residui ghiandolari nella *skin-sparing mastectomy*, mentre una minima porzione di ghiandola è necessariamente risparmiata nella mastectomia sottocutanea con conservazione del complesso areola-capezzolo, per garantire la sua vitalità. Per tale motivo alcuni autori associano alla mastectomia profilattica una chemioprevenzione con tamoxifene.

Le indicazioni alla mastectomia bilaterale profilattica, secondo le recenti linee guida dell'American Society of Surgical Oncology, sono:

- donne con mutazione genetica accertata (è consigliata entro i 35-40 anni);
- donne ad alto rischio familiare;
- presenza su biopsie di fattori istologici di rischio ADH, ALH o LCIS, specialmente se presenti in una donna con una storia familiare;
- donne con difficoltà a sottoporsi a una sorveglianza accurata (considerando anche le donne con seno mammograficamente denso).

La mastectomia profilattica, essendo una scelta irreversibile e di forte impatto psicologico, deve essere opportunamente meditata, perché comporta sia possibili sequele fisiche (ricostruzione non ottimale) sia psicologiche (persistenza di ansia per la mancanza di azzeramento del rischio - anche se alcuni Autori hanno riportato una complessiva diminuzione dello stress psicologico - possibilità di depressione e di conseguenze negative sulla sessualità).

Le pazienti candidate a una mastectomia profilattica dovrebbero essere adeguatamente informate dei benefici e rischi della ricostruzione e dovrebbero essere valutate da un team multidisciplinare, che comprenda il chirurgo senologo, l'oncologo medico, il patologo e un genetista.

È auspicabile che questi interventi siano eseguiti solo in centri accreditati e autorizzati, che seguano protocolli

li specifici e approvati dal comitato scientifico ed etico e che dispongano di chirurghi senologi specialisti che operino abitualmente in équipe con chirurghi plastici o che abbiano competenza certificata in chirurgia plastica. Essi sono eseguiti maggiormente negli Stati Uniti, rispetto all'Europa, dove prevale un atteggiamento meno "aggressivo".

In alcuni casi, contestualmente alla mastectomia profilattica, è eseguita anche un'annessiectomia bilaterale profilattica per la prevenzione del carcinoma ovarico.

Una considerazione finale, sulla quale è opportuno riflettere, è che oggi paradossalmente si propone una chirurgia estesa unicamente per ridurre il rischio, mentre abitualmente si pratica una chirurgia conservativa in caso di malattia accertata.

► *Salpingo-ovariectomia profilattica*

Le donne portatrici di mutazione nei geni BRCA hanno un alto rischio di sviluppare un carcinoma ovarico, in particolare per le mutazioni BRCA1. Pertanto, nell'ambito di una strategia preventiva, questo aspetto deve essere sempre tenuto in considerazione. L'annessiectomia bilaterale profilattica riduce del 98% il rischio di tumore ovarico e del 50% il rischio di tumore

mammario, come conseguenza del minore stimolo estrogenico sulla ghiandola. È consigliata unicamente alle donne in premenopausa con mutazione accertata.

Rispetto alla mastectomia profilattica, l'annessiectomia profilattica è maggiormente accettata, soprattutto dalle donne che hanno già avuto gravidanze. Per quanto riguarda l'età alla quale deve essere praticata, è opportuno ricordare che l'età media d'insorgenza del tumore ovarico nelle donne con mutazione BRCA1 è di 45-50 anni (è rarissimo prima dei 30 anni). Pertanto l'annessiectomia profilattica è consigliata all'età di 35-40 anni oppure dopo le gravidanze desiderate dalla donna.

La grandezza della riduzione del rischio nei riguardi del tumore mammario appare essere pari al 50%, ma l'efficacia dell'annessiectomia in termini di prevenzione mammaria si manifesta solo se essa è effettuata in età premenopausale e, particolarmente, prima dei 40 anni di età. È interessante notare come l'efficacia dell'annessiectomia, relativamente al tumore mammario, si manifesti soprattutto nelle mutazioni di tipo BRCA1, nonostante i tumori che insorgono in questa popolazione siano prevalentemente privi di recettori ormonali.

Nel discutere le indicazioni all'annessiectomia profilattica occorre considerare inoltre che i programmi di screening per il tumore ovarico presentano una scarsa efficacia e che la prognosi di questi tumori è meno favorevole rispetto a quella dei tumori della mammella.

L'annessiectomia profilattica, oltre a compromettere la capacità riproduttiva, espone la donna agli effetti e ai rischi della menopausa precoce (osteoporosi). Non ci sono dati sulla terapia ormonale sostitutiva per trattare i sintomi della menopausa in questo gruppo di donne.

In caso di annesiectomia profilattica, se questa è effettuata prima della menopausa fisiologica, può non essere controindicata una terapia ormonale sostitutiva, tenendo presente che essa non sembra attenuare l'effetto protettivo dell'annessiectomia. In questi casi si dovrebbe privilegiare la scelta di regimi a basso dosaggio di estrogeni.

In conclusione, l'annessiectomia profilattica, associata a una stretta sorveglianza mammaria ed eventualmente a una chemioprolifassi con tamoxifene, si sta attualmente proponendo come efficace intervento preventivo nelle pazienti con mutazioni geniche a carico di BRCA1 e BRCA2.