

Indice

1	INQUADRAMENTO DEL PROBLEMA: I DATI EPIDEMIOLOGICI	4
1.1	IL DISEGNO GLOBALE DEL CARCINOMA MAMMARIO	4
1.1.1	<i>Incidenza e mortalità nel mondo</i>	4
1.1.2	<i>Rapporto tasso mortalità-incidenza a confronto tra i paesi industrializzati ed i meno sviluppati</i>	7
1.2	I DATI EPIDEMIOLOGICI IN ITALIA.....	8
1.2.1	<i>Incidenza del carcinoma mammario</i>	8
1.2.2	<i>Mortalità del carcinoma mammario</i>	9
1.2.3	<i>Sopravvivenza del carcinoma mammario</i>	9
2	INTRODUZIONE: I PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO NEL CARCINOMA MAMMARIO	10
2.1	PREDISPOSIZIONE GENETICA DEL CARCINOMA MAMMARIO	12
2.1.1	<i>L'Essere Donna</i>	12
2.1.2	<i>L'età</i>	14
2.1.3	<i>Mutazioni ad alta penetranza</i>	15
2.1.3.1	Il carcinoma mammario associato alle mutazioni BRCA1 & BRCA2	16
2.1.4	<i>Sindromi ereditarie correlate al carcinoma mammario</i>	19
2.1.4.1	La sindrome di Li-Fraumeni	20
2.1.4.2	La sindrome Telangiectasica	21
2.1.4.3	La sindrome di Cowden	21
2.1.4.4	La sindrome di Peutz-Jeghers	22
2.1.4.5	La sindrome di Muir-Torre	22
2.2	FATTORI NON GENETICI.....	23
2.2.1	<i>Stato del tessuto mammario</i>	23
2.2.1.1	<i>L'iperplasia atipica</i>	23
2.2.1.1.1	Lo studio di Dupont e Page, nel 1985	24
2.2.1.1.2	L'analisi di coorte della Mayo Clinic, nel 2007	25
2.2.1.2	La densità mammaria	26
2.2.2	<i>I fattori riproduttivi e gli ormoni endogeni</i>	28
2.2.2.1	Menarca precoce e menopausa tardiva	28
2.2.2.2	La gravidanza.....	30
2.2.2.3	L'allattamento	31
2.2.2.4	L'ovariectomia.....	32
2.2.3	<i>Gli ormoni esogeni</i>	32
2.2.3.1	I contraccettivi orali	32

2.2.3.2	La terapia ormonale in post menopausa.....	33
2.2.4	Fattori antropometrici e correlati allo stile di vita	34
2.2.4.1	Obesità	34
2.2.4.2	Dieta	34
2.2.4.3	Attività fisica.....	35
2.2.4.4	Alcol e Tabacco.....	36
2.2.4.4.1	Lo studio sulla salute degli infermieri, nel 2010.....	36
2.2.5	Radioterapia toracica in pazienti pediatriche e giovani adulte	39
2.2.5.1	Le caratteristiche delle pazienti sottoposte ad irradiazione toracica in età infantile e adolescenziale	39
2.2.5.2	Il confronto tra sopravvissuti al carcinoma infantile e i portatori di mutazione BRCA.....	45
2.2.5.3	Mortalità tra i sopravvissuti al cancro infantile	47
3	STRATEGIE DI RIDUZIONE DEL RISCHIO IN DONNE AD ALTO RISCHIO GENETICO	48
3.1	IL TEST GENETICO.....	48
3.1.1	Indicazioni al test genetico	49
3.2	SORVEGLIANZA CLINICO-STRUMENTALE.....	50
3.3	PROCEDURE DI RIDUZIONE DEL RISCHIO DI CARCINOMA MAMMARIO.....	52
3.3.1	Modifiche stile di vita.....	52
3.3.2	Chemioprevenzione	52
3.3.3	Chirurgia profilattica senologica	53
3.3.3.1	Indicazioni alla mastectomia Risk-reducing (MRR).....	54
3.3.3.2	Efficacia della mastectomia Risk-Reducing	55
3.3.3.3	Le tecniche chirurgiche	56
3.3.3.4	Complicanze dopo la mastectomia risk-reducing.....	57
4	RAZIONALE DELLA TRATTAZIONE.....	59
4.1	SCOPO DEL LAVORO	60
5	MATERIALI E METODI	61
5.1	ARRUOLAMENTO.....	61
5.2	RACCOLTA DEI DATI.....	62
5.3	PROCEDIMENTO.....	62
5.4	IL QUESTIONARIO.....	63
6	RISULTATI: ANALISI DESCRITTIVA	67
6.1	ALTERAZIONI MAMMARIE RICONTRATE NELLE PAZIENTI SOTTOPOSTE A RADIOTERAPIA TORACICA.....	67
6.2	RISCHIO GENETICO NELLE PAZIENTI SOTTOPOSTE A RADIOTERAPIA TORACICA	69

6.3	RISCHIO CUMULATIVO (RIPRODUTTIVO E NON RIPRODUTTIVO) NELLE PAZIENTI SOTTOPOSTE A RADIOTERAPIA TORACICA	71
6.4	GRADO DI SENSIBILIZZAZIONE AI CONTROLLI PERIODICI NELLE PAZIENTI SOTTOPOSTE A RADIOTERAPIA TORACICA...	73
7	CONCLUSIONE E PROPOSTA DI UN PROTOCOLLO	74
8	BIBLIOGRAFIA	75

1 Inquadramento del problema: I dati epidemiologici

1.1 Il disegno globale del carcinoma mammario

1.1.1 Incidenza e mortalità nel mondo

Il carcinoma mammario è la neoplasia più frequente nel mondo nella popolazione femminile: la piattaforma GLOBOCAN [1] lo conferma in uno studio in cui inserisce informazioni dettagliate sulla mortalità e sull'incidenza nel mondo.

Sono stimati 1.7 milioni di nuovi caso/anno di carcinoma mammario, rappresentando così il 25% di tutte le neoplasie. La neoplasia mammaria è la più comune sia nei paesi industrializzati sia in quelli meno sviluppati; con un'incidenza leggermente maggiore nei paesi meno sviluppati che in quelli sviluppati. I paesi con più alta incidenza sono Nord America, Europa occidentale, Nord Europa, Australia, Sud Europa. L'Europa orientale, quella centrale ed il Sud America hanno un tasso d'incidenza intermedio, infine i tassi minori si registrano in Africa ed in Asia (Fig. 2).

Il carcinoma mammario è la più frequente causa di morte nella popolazione femminile, responsabile di circa 522,000 morti, rappresentando quindi il 15 % di tutte le morti oncologiche nel mondo. Mentre rimane la causa di morte più frequente nelle aree meno sviluppate, il carcinoma mammario è attualmente classificato come seconda causa di morte, dopo il tumore polmonare, nei paesi industrializzati. Nonostante gli scarsi dati provenienti dalla maggior parte delle regioni poco sviluppate, il tasso di mortalità più alto viene registrato nell'Africa occidentale (20 per 100,000), mentre il tasso più basso è segnalato nell'Asia Orientale (6 per 100,000).

La World Health Organization [2] ha raccolto dati tra il 1975 e il 2010 al fine di studiare i trends di incidenza e di mortalità del carcinoma mammario nella popolazione femminile nel mondo. Si è registrato un incremento del 20-50% nei paesi industrializzati tra il 1975 e il 2010. Questo incremento potrebbe essere ascritto ai cambiamenti dei fattori riproduttivi, all'uso degli ormoni estrogeni e all'intensificazione nei programmi di screening per il carcinoma mammario. Questo incremento è stato particolarmente marcato nel Nord Europa, in particolar modo in Danimarca, in Finlandia ed in Inghilterra. Un incremento modesto è

stato registrato in India. In molteplici paesi, come negli USA, in Canada, in Australia e in Nuova Zelanda, è stato segnalato un incremento fino agli anni 2000, per poi registrare un declino nel periodo successivo. Questa riduzione di incidenza potrebbe essere dovuta alla stabilizzazione degli screening per carcinoma mammario in questi paesi.

Al contrario dei trends di incidenza, il tasso di mortalità era stabile nella maggior parte dei paesi tra il 1980 e il 1990, e sostanzialmente ridotto nel periodo successivo. Tuttavia, in alcuni paesi dell'Asia (Giappone, Korea, Singapore), il tasso di mortalità sta crescendo tutt'oggi, tenendo conto però che in questi paesi si registra il tasso di mortalità in assoluto più basso.

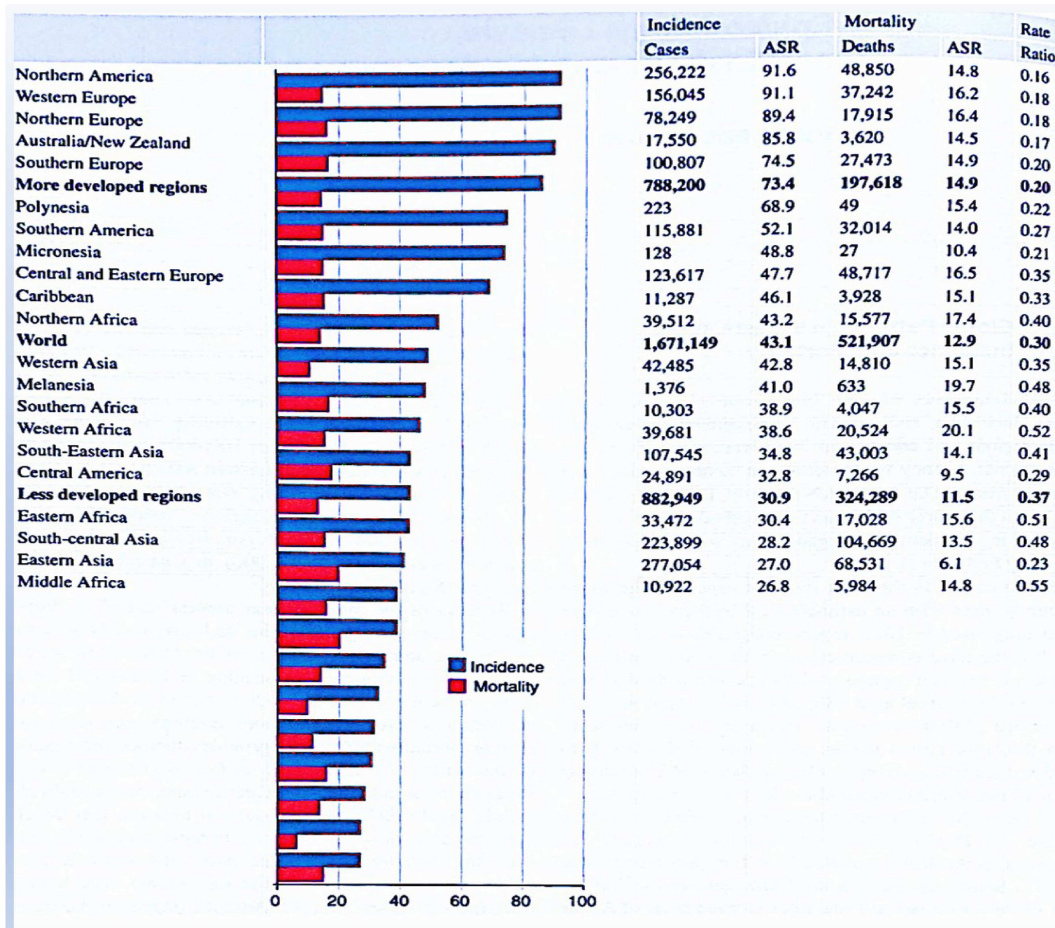
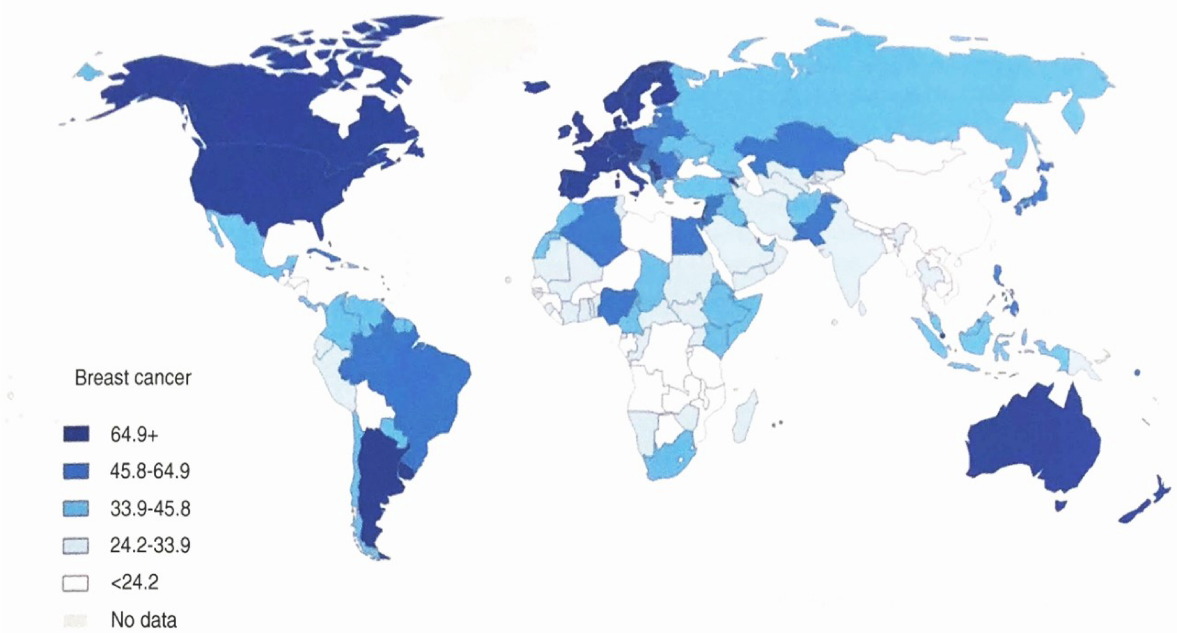


Fig. 1 Fonte: GLOBOCAN

Age-standardized incidence rate per 100,000



Age-standardized mortality rate per 100,000

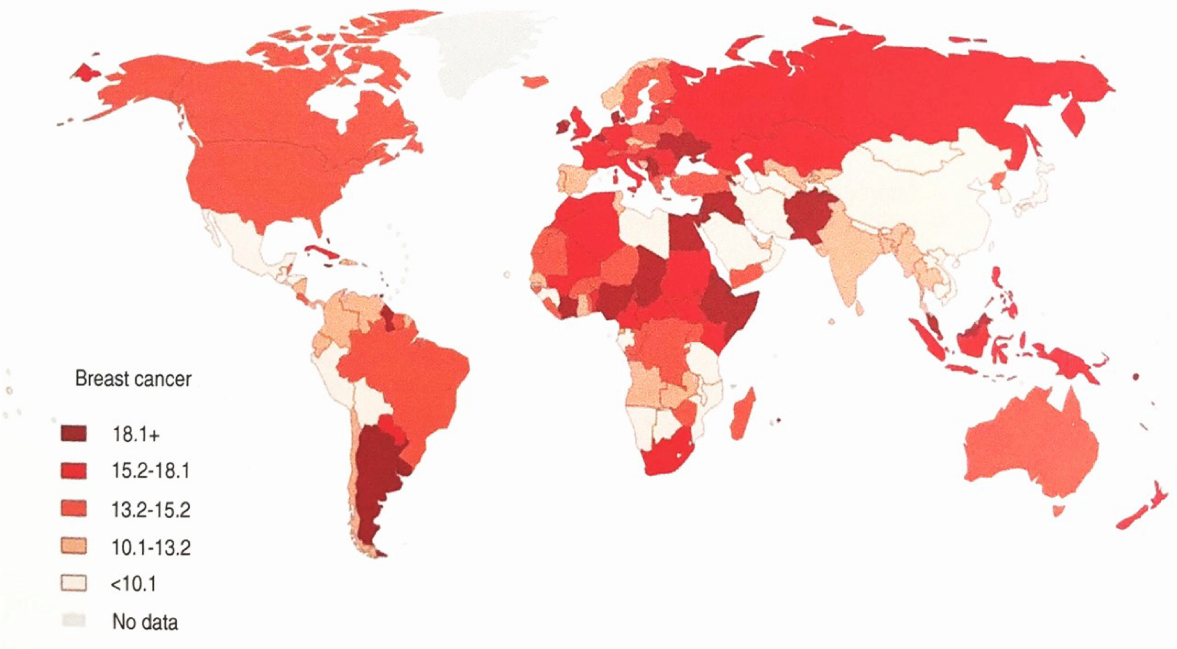


Fig. 2 Incidenza e Mortalità del carcinoma mammario, standardizzato per fasce di età. Fonte: GLOBOCAN.

1.1.2 Rapporto tasso mortalità-incidenza a confronto tra i paesi industrializzati ed i meno sviluppati

Osservando i dati epidemiologici provenienti dallo studio GLOBOCAN a livello mondiale, risulta evidente un'ampia differenza di rapporto tasso mortalità-incidenza tra i paesi industrializzati ed i meno sviluppati.

Tra i paesi più industrializzati il rapporto tasso mortalità-incidenza è minore dello 0,20 (o una morte ogni 5 casi) nel Nord America (0,16), in Australia e Nuova Zelanda (0,17), nell'Europa Occidentale e nel Nord Europa (0,18) e nel Sud Europa (0,20). Al contrario, il rapporto tasso mortalità-incidenza è maggiore in Africa (0,55) con all'incirca una morte ogni due nuovi casi di carcinoma mammario. Rapporti intermedi sono registrati nel Sud America e nell'Europa Occidentale.

Informazioni specifiche sono inoltre state recuperate dal database aggiornato WHO: i singoli paesi con tasso di mortalità più alto sono Armenia, Barbados, Uruguay, Croazia ed Ungheria. Di fatto, questo divario può diventare comprensibile studiando gli elementi di rischio e i diversi protocolli di prevenzione e trattamento applicati nelle due macro-aree delineate. L'incidenza del carcinoma mammario è correlata a molteplici fattori di rischio, come lo stile di vita e i fattori riproduttivi, i quali sono strettamente correlati all'insorgenza di questa neoplasia e variano considerevolmente in base alle tradizioni e al livello socioeconomico di ogni paese.

In aggiunta, la mortalità della neoplasia mammaria è notevolmente minore nei paesi in cui è offerto un programma di screening all'avanguardia e protocolli di trattamento standardizzati; ivi per cui risulta chiaro come nei paesi meno sviluppati, nonostante un'incidenza assimilabile a quella dei paesi industrializzati, ci sia una mortalità piuttosto elevata. Pertanto, uno studio approfondito dei fattori di rischio risulta imprescindibile per comprendere a fondo la neoplasia mammaria e per codificare programmi adeguati di salvaguardia e di trattamento.

1.2 I dati epidemiologici in Italia

1.2.1 Incidenza del carcinoma mammario

Nel 2018 sono stati diagnosticati in Italia 57 039 nuovi casi di carcinomi della mammella femminile. Il carcinoma mammario è la neoplasia più diagnosticata nelle donne, in cui circa un tumore maligno ogni tre (29%) è un tumore mammario [3]. Considerando la frequenza nelle varie fasce d'età, i tumori della mammella rappresentano il tumore più frequentemente diagnosticato tra le donne nella fascia d'età 0-49 anni (41%), nella fascia d'età 50-69 anni (35%), oltre i 70 anni (22%). Il trend di incidenza del tumore della mammella in Italia appare in leggero aumento (+0,3% per anno) mentre continua a calare, in maniera significativa, la mortalità (-0,8% per anno). La malattia presenta un'ampia variabilità geografica, con tassi più alti, fino a 10 volte, nei Paesi economicamente più avanzati. Le differenze tra macro-aree osservate nel periodo 2010-2014 confermano una maggiore incidenza al Nord (162,9 casi/100.000 donne) rispetto al Centro (141,5 casi/100.000 donne) ed al Sud-Isole (127,1casi/100.000 donne), esprimono la somma dei diversi fattori in gioco, dalla diversa diffusione dello screening mammografico alle disomogeneità nella presenza dei fattori di rischio [3].

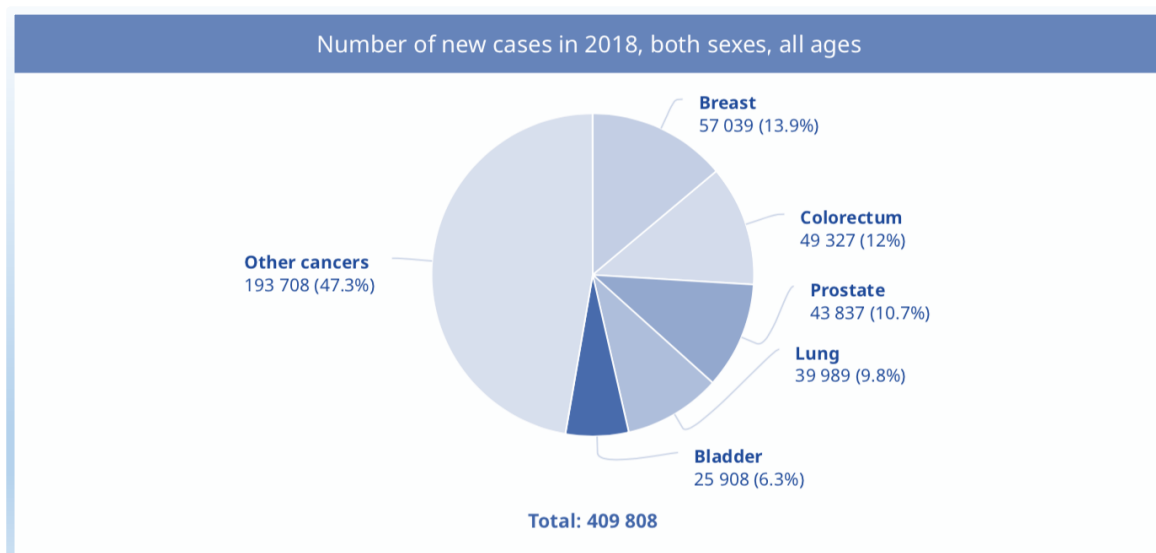


Fig. 3 Numeri di nuovi casi in Italia nel 2018, entrambi i sessi, considerando ogni fascia di l'età.

1.2.2 Mortalità del carcinoma mammario

Il carcinoma mammario rappresenta la prima causa di morte per tumore nelle donne, con 12.995 decessi [4]. È la prima causa di morte nelle diverse età della vita, rappresentando il 29% delle cause di morte oncologica prima dei 50 anni, il 21% tra i 50 e i 69 anni e il 14% dopo i 70 anni. Si osserva una continua tendenza alla diminuzione della mortalità per carcinoma mammario (-0,8%/anno), attribuibile alla maggiore diffusione dei programmi di diagnosi precoce e quindi all'anticipazione diagnostica ed ai progressi terapeutici [3].

1.2.3 Sopravvivenza del carcinoma mammario

La sopravvivenza a 5 anni delle donne con tumore della mammella in Italia è pari all'87%. Non presenta eterogeneità elevata tra fasce di età: la sopravvivenza a 5 anni è pari al 91% nelle donne giovani (15-44 anni), 92% tra le donne in età 45-54 anni, 91% tra le donne in età 55-64, 89% tra le donne in età 65-74 anni, leggermente inferiore, 79%, tra le donne anziane (75+). Si evidenziano livelli leggermente inferiori nel Meridione: Nord Italia (87-88%), Centro (87%) e Sud (85%). La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi è pari all'80% [3].

2 Introduzione: I principali fattori di rischio nel carcinoma mammario

I meccanismi che conducono alla comparsa di carcinoma mammario non sono ancora stati chiariti. Sono però ben noti i fattori di rischio: quelle condizioni, cioè, che aumentano le probabilità di sviluppare la neoplasia. I fattori di rischio, a grandi linee, si dividono in due categorie: quelli non modificabili (genetici) e quelli invece modificabili (non genetici), perché spesso dipendono dalle abitudini e dagli stili di vita.

I progressi nella comprensione delle basi genetiche di alcuni tumori mammari hanno portato ad un maggiore interesse nella previsione dello sviluppo del cancro e nell'identificazione delle donne ad alto rischio. Nel gruppo di donne ad alto rischio vi sono anche coloro che non hanno una storia personale di tumore mammario controlaterale e che quindi possono considerare la strategia profilattica come mezzo di prevenzione primaria della malattia. Lo studio dei fattori di rischio correlati al carcinoma mammario tende a concentrarsi su donne ad alto rischio determinate principalmente dalla presenza di mutazioni genetiche BRCA1 o BRCA2, entrambe associate ad un aumentato rischio di neoplasia mammaria [5], e dalla comparsa di sindromi ereditarie associate alla neoplasia mammaria [6], tuttavia recentemente si è posto l'accento anche sull'individuazione di gruppi di donne ad altro rischio senza mutazione genetica identificata.

Pertanto, la previsione del rischio futuro di carcinoma mammario richiede, certamente, la considerazione dei fattori genetici, ma, non meno importante, è lo studio dei molteplici fattori non genetici. Nel corso dello svolgimento di questa trattazione illustreremo, in primis, i consolidati studi sui fattori genetici, ripercorrendo l'impatto significativo delle mutazioni ad alta penetranza, quali BRCA1, BRCA2, P53, STK11, e delle mutazioni a penetranza intermedia (PTEN, P16, ATM), responsabili delle sindromi carcinoma mammario correlate. Poi, seguirà un ampio excursus il cui oggetto saranno i fattori non genetici: si analizzerà, passo dopo passo, l'impatto delle alterazioni patologiche nel tessuto mammario, della densità mammaria, dei fattori riproduttivi ed ormonali, dei fattori correlati allo stile di vita sull'insorgenza della neoplasia mammaria.

Infine, ci concentreremo sul rischio significativo di insorgenza del carcinoma mammario nelle pazienti precedentemente irradiate al torace per il trattamento di neoplasie ematologiche, in particolar modo per Linfoma di Hodgkin e Linfoma di Non-Hodgkin [7].

Risk factor	Risk ratio
Genetic risk factors	
Being a woman	114 ²⁰⁶
Age	4–158 ²⁰⁶
Mutation in high-penetrance gene (<i>BRCA1, BRCA2, p53, STK11</i>)	26–36 ^{207,208}
Mutation in moderate-penetrance gene (<i>PTEN, p16, PALB2, CDH1, NF1, CHEK2, ATM, BRIP1</i>)	2.0–2.7 ²⁰⁹
Family history of breast cancer in mother, daughter, or sister	1.55–1.8 ^{210,211}
Family history of breast cancer in aunt, niece, or grandmother	1.15 ^{37,212}
Genetic polymorphisms (e.g. <i>FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1, MRPS30</i>)	1.07–1.26 ²¹³
Non-genetic factors	
Mantle radiation (lymphoma treatment)	5.6 ²¹⁴
Acini/lobule in benign breast tissue	
11–20	2.8 ²¹⁵
21–40	3.23
≥41	11.85
Mammographic density	
>25–50% (scattered densities)	2.4 ²¹⁶
>50–75% (heterogeneously dense)	3.4
>75% (dense)	5.3
Lobular carcinoma in situ on a breast biopsy	5.4 ²¹⁷
Atypical hyperplasia on a breast biopsy	5 ²¹⁸
Increased bone mineral density	2.0–2.5 ²¹⁹
Age at first birth > 35 years	1.31–1.93 ^{38,220}
Obesity (body mass index > 30 kg/m ²)	1.2–1.8 ^{211,220}
Any benign breast disease	1.47 ²²⁰
High circulating insulin level	1.46 ²²¹
Five years of combined hormone replacement therapy (e.g. estrogen and progestin)	1.26–1.76 ^{222–224}
High circulating estrogen level	1.1–1.7 ^{221,225}
Nulliparity (no live births)	1.26–1.55 ^{38,220}
Alcohol consumption more than approximately 1 drink/day	1.31 ²²⁰
Menstrual periods starting before age 12 years	1.21 ³⁸

Fig. 4 Fattori di rischio comuni e il rapporto di rischio.

2.1 Predisposizione genetica del Carcinoma Mammario

2.1.1 L'Essere Donna

Essere donne è il principale fattore di rischio. Anche gli uomini possono sviluppare il tumore mammario, ma la neoplasia è di gran lunga più frequente nella popolazione femminile. Si stima che, nel corso della sua vita, una donna italiana su 9 si ammalerà di tumore mammario [3]. Per confronto, nella popolazione maschile la stima è di un uomo su 648 [8]. Questo ampio divario può spiegarsi analizzando i diversi meccanismi responsabili dell'insorgenza della neoplasia mammaria maschile.

Il carcinoma mammario maschile infatti rappresenta solo lo 0,7% di tutte le diagnosi di carcinoma mammario [8]. Il carcinoma mammario maschile può considerarsi una malattia rara, sebbene l'incidenza sia in aumento. Di fatto il cancro mammario negli uomini è simile al cancro mammario femminile, ma presenta caratteristiche distinte che fanno comprendere questa disuguaglianza di genere [9]. L'etiologia del carcinoma mammario maschile non è ancora chiara, ma, come nel carcinoma mammario femminile, un ruolo fondamentale lo giocano i livelli ormonali. Alterazioni ormonali generate da condizioni tipicamente maschili, come le anomalie testicolari, l'orchietomia, l'orchite e l'infertilità, sembrerebbero essere associate ad un aumento del rischio di cancro mammario maschile [10]. Tuttavia, questa correlazione di rischio sembrerebbe meno influente rispetto alle alterazioni ormonali, estrogeniche e progestiniche, correlate all'insorgenza di carcinoma mammario femminile.

Geneticamente, al contrario del vasto panorama delle sindromi genetiche associate al carcinoma mammario femminile, è stato verificato, solo per la sindrome di Klinefelter, un aumento significativo del rischio di carcinoma mammario nella popolazione maschile. Più specificatamente, la sindrome di Klinefelter, XXY, può essere presente nel 3% -7% degli uomini con carcinoma mammario, dando ai maschi con la sindrome di Klinefelter un rischio maggiore di 50 volte rispetto alla popolazione generale maschile [11] [12].

Assimilabile al rischio di carcinoma mammario femminile, il carcinoma mammario maschile ha un maggior tasso di insorgenza con una storia positiva a traumi toracici ed a secrezione dal capezzolo [13].

Gli uomini, inoltre, con una storia familiare di carcinoma mammario in un parente hanno una probabilità 2,5 volte maggiore di sviluppare il carcinoma mammario, minore rispetto al

rischio di una donna con stesso grado di parentela con un parente affetto per medesima patologia [14].

Come nella popolazione femminile, i pazienti precedentemente trattati con radiazioni toraciche per la malattia di Hodgkin presentano un rischio aumentato di carcinoma mammario maschile [13].

Ulteriori fattori di rischio implicati nel carcinoma mammario femminile, ormai consolidati, come l'uso di alcol, malattie del fegato, obesità e dieta, sono solo stati proposti come fattori di rischio di carcinoma mammario maschile, ma i risultati sono stati incoerenti negli studi [15].

BRCA1 e BRCA2 sono geni di suscettibilità al cancro mammario: la popolazione femminile portatrice di codeste mutazioni presenta un rischio di carcinoma mammario del 40-70% [3]. Sebbene le stesse mutazioni aumentino il rischio di carcinoma mammario nella popolazione maschile, il rischio assoluto di sviluppare una neoplasia mammaria di un portatore di mutazione BRCA1/2 rimane maggiore nelle donne. Infatti, le mutazioni del BRCA1 sono state riportate negli uomini con carcinoma mammario, anche se non sembrano essere una causa comune di cancro della mammella maschile [16] [17]. In una serie di famiglie ad alto rischio sottoposte a test genetici, è stato riportato che solo il 10% -16% degli uomini con carcinoma mammario ha BRCA1 mutato. Mentre negli uomini con carcinoma mammario non selezionati dalla storia familiare, le mutazioni di BRCA1 sono molto meno comuni: lo 0% -4% degli uomini con carcinoma mammario presenta questa mutazione [18]. Le mutazioni del gene *BRCA2* sono più frequenti nei maschi: il 4% -16% degli uomini con carcinoma mammario presenta infatti questa mutazione [9]. Il Carcinoma mammario maschile in pazienti con *BRCA2* tende a presentarsi in giovane età e può essere associato ad una minore sopravvivenza [19].

Ulteriori geni sono stati studiati per comprendere il loro ruolo nell'eziologia del carcinoma mammario maschile, ma nessuno è stato chiaramente associato ad un aumentato rischio. Sono state riportate mutazioni nel gene *PTEN* (sindrome di Cowden) e nei geni di riparazione (*MLH1*) in pazienti maschi con carcinoma mammario [20]. Tuttavia, nessuno di questi geni ha dimostrato di avere un'associazione causale con il carcinoma mammario maschile. Sono necessari ulteriori studi per chiarire questa eventuale correlazione.

2.1.2 L'età

L'invecchiamento è un fattore determinante nello sviluppo del cancro. Con l'avanzare del tempo, infatti, aumenta la probabilità di esposizione ai fattori di rischio, si accumulano le mutazioni cancerogene e viene meno la capacità di riparazione cellulare dell'organismo. Questa correlazione con l'età potrebbe essere inoltre legata al continuo e progressivo stimolo proliferativo endocrino che subisce l'epitelio mammario nel corso degli anni, che, unito al progressivo danneggiamento del DNA e all'accumularsi di alterazioni epigenetiche con perdita dell'equilibrio di espressione tra oncogeni e geni soppressori [3], fa sì che l'incidenza del carcinoma mammario aumenti con l'età.

Uno studio SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results program), condotto dal National Cancer Institute tra il 1975 e il 2005, conferma questo trend: le statistiche mostrano come il carcinoma mammario sia piuttosto raro nella popolazione giovanile ed aumenta all'aumentare dell'età (*Fig.5*). Analizzando i dati, riportati nell'immagine *Fig.5*, si evince che il carcinoma mammario rappresenta una rara forma di neoplasia prima dei 25 anni di età, fino a diventare una neoplasia dai numeri rilevanti nelle donne dopo i 50 anni. Questa incidenza continua a crescere fino ai 70 anni e decrementa nel periodo successivo. In generale, meno del 5% di tutti i carcinomi mammari sono stati diagnosticati prima dei 40 anni e più del 60% dopo i 60 anni di età [21].

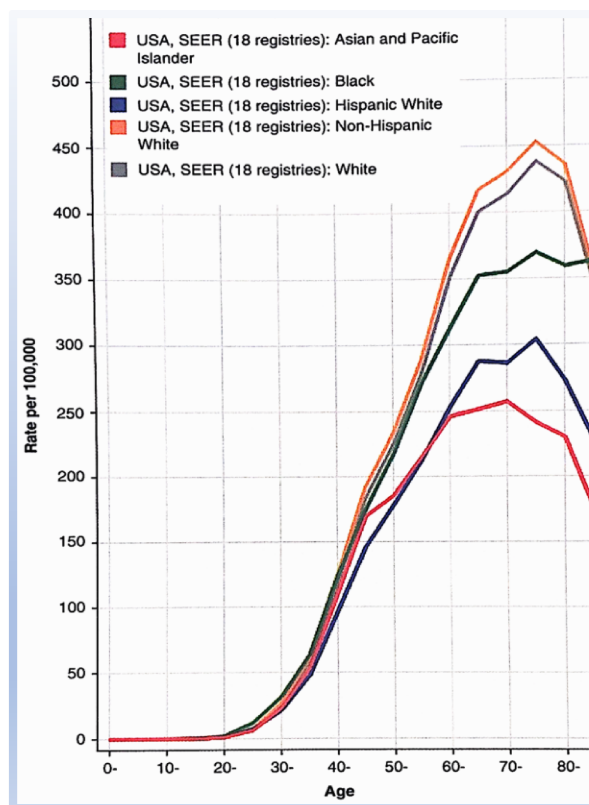


Fig. 5 Tasso di incidenza del carcinoma mammario correlato all'età e alla razza.

2.1.3 Mutazioni ad alta penetranza

Sebbene prevalentemente sporadico, numerose neoplasie mammarie si considerano essere ereditarie. I carcinomi mammari familiari mostrano un pattern ereditario dominante, tipicamente insorgono precocemente, possono essere associati ad altre neoplasie, come il carcinoma ovarico o il tumore mammario controlaterale, e sono quelli che prevalentemente colpiscono il sesso maschile [22]. I carcinomi mammari solitamente mostrano un'aggregazione familiare. Generalmente si sospettano quando due o più familiari di primo grado hanno sviluppato la neoplasia mammaria all'interno di un nucleo familiare, oppure tra coloro che incontrano almeno una delle seguenti condizioni: (I) l'insorgenza della neoplasia mammaria incorre prima del quarantesimo anno di età, (II) sviluppare sequenzialmente o simultaneamente un tumore mammario controlaterale, (III) sviluppare sequenzialmente o simultaneamente un tumore maligno in una sede del corpo al di fuori della mammella. Numerosi geni sono implicati nel tumore mammario ereditario, tra questi, il BRCA1 e il

BRCA2 vantano la correlazione più significativa con la neoplasia ereditaria mammaria, seguiti da mutazioni al P53, PTEN, ATM ed altre [6].

2.1.3.1 Il carcinoma mammario associato alle mutazioni BRCA1 & BRCA2

La maggioranza dei tumori ereditari oggi riconoscibili sono dovuti a mutazioni dei geni BRCA identificate nel 1994 - 1995 (rispettivamente BRCA1 e BRCA2), che tuttavia renderebbero conto solo di circa un terzo dei casi ereditari, sottolineando che non si può escludere che gli attuali metodi di indagine siano sufficienti ad identificare nuove mutazioni genetiche BRCA1/2 [6]. Si stima che circa 1 individuo su 400- 800 sia positivo per una mutazione BRCA. In base a un recentissimo studio prospettico di coorte su 9856 donne con mutazione BRCA1/2 prevalentemente inglesi (EMBRACE), olandesi (HEBON) e francesi (GENEPSO), il rischio medio di carcinoma mammario entro gli 80 anni è stimato al 72% con mutazione BRCA1 ed al 69% per BRCA2. L'età di incidenza cresce rapidamente con il passare degli anni raggiungendo un plateau tra i 31 e i 40 anni per BRCA1 (5-10 anni più tardi per BRCA2).

Il rischio aumenta con il numero di parenti affetti e in base alla posizione della mutazione nel gene, tuttavia una stima personalizzata non è ancora possibile.

Al rischio mammario si associa, con incidenza che inizia a essere significativa dai 40 anni (BRCA1) o dai 50 anni (BRCA2), anche un alto rischio di carcinoma tubo/ovarico (CO), più alto nelle donne con mutazione BRCA1 (44%) rispetto alle donne con mutazione BRCA2 (17%) [23]. I portatori della mutazione BRCA2 inoltre hanno un aumentato rischio di sviluppare un carcinoma mammario maschile, cancro alla prostata, cancro pancreatico, neoplasia gastrointestinale, e melanoma maligno [6].

	<i>VP BRCA1</i>	<i>VP BRCA2</i>
Rischio di carcinoma mammario	72% (95% CI, 65% - 79%)	69% (95% CI, 61% - 77%)
Rischio di carcinoma ovarico	44% (95% CI, 36% - 53%)	17% (95% CI, 11% - 25%)

Fig. 6 Rischio cumulativo medio di carcinoma mammario e dell'ovaio a 80 anni in donne con mutazione (VP) BRCA [3].

Queste stime del rischio sono generiche, potendo nel singolo individuo variare molto: infatti si basano ancora su poche osservazioni e su un ridotto intervallo di osservazione; sono condizionate dal rischio differente tra diverse popolazioni, da varianti genetiche a diversa penetranza e da fattori ambientali attualmente in studio. Tuttavia, quello che è attualmente noto consente di affermare che tutte le donne con mutazione BRCA 1-2 devono essere considerate a rischio tale da giustificare l'adozione di misure preventive [23].

Anni dopo la prima diagnosi	Rischio di tumore mammario controlaterale	
	BRCA1 (Deviazione Standard)	BRCA2 (Deviazione Standard)
< 5	0,13 (0,06)	0,08 (0,06)
>5-10	0,23 (0,07)	0,16 (0,09)
>10-15	0,32 (0,08)	0,21 (0,09)
>15-20	0,40 (0,10)	0,26 (0,13)
>20-45	0,53 (0,18)	0,65 (0,73)

Fig. 7 Rischio età specifico di tumore della mammella controlaterale dopo la prima diagnosi [3].

BRCA1 e BRCA2 hanno entrambi una complessa struttura genomica. BRCA1 è composto da 24 esoni e codifica per una proteina costituita da 1863 amminoacidi, mentre il BRCA2 è formato da 27 esoni e codifica per una proteina di maggiori dimensioni (3418 amminoacidi) [24] [25]. BRCA1 e BRCA2 sono geni onco-soppressori, e codificano per proteine che giocano un ruolo importante nel mantenere l'integrità genomica attraverso un segnale di trasduzione del danno al DNA e conseguente avvio dei sistemi di riparo per ricombinazione omologa mediata da RAD51. Nel caso di danno al doppio filamento del DNA, BRCA1 è implicato nella accurata localizzazione di RAD51, mentre il BRCA2 forma un complesso con RAD51 per ottimizzare la funzionalità del pathway. In caso di malfunzionamento del BRCA1 e BRCA2, il sistema di riparazione omologa non può svolgere il suo compito correttamente, la risoluzione del danno del DNA viene affidata alla pathway NHEJ (non homologous end-joining), con il risultato di una instabilità genomica. The Breast Cancer Information Core (BIC) ha incluso nei suoi database 1790 varianti genetiche del BRCA1 e 2000 del BRCA2 [26]. Le più probabili mutazioni riguardano delle ridotte delezioni,

inserzioni o mutazioni frameshift, ma tuttavia anche grandi riarrangiamenti di frammenti del gene sono stati rintracciati [27].

Nei geni BRCA1 e BRCA2, all'incirca 1800 varianti sono considerate ancora misconosciute (VUS, unclassified variants) [28]. Questo pone un limite per ora difficilmente gestibile rappresentato per l'appunto dalle famiglie in cui viene sospettata la presenza di una mutazione BRCA ma il test genetico risulta negativo/non informativo, cioè non viene identificata alcuna variante patogenetica BRCA. In una frazione non trascurabile di soggetti (10-15%) viene identificata una variante genetica di significato clinico incerto (VUS), ulteriormente classificabile in funzione della probabilità della patogenicità.

Le mutazioni germinali si trasmettono di genitore (madre o padre) in figlio/a con il 50% di possibilità di ereditare la mutazione per ciascun figlio/a. Solo nell'1% dei casi vi è la possibilità di mutazione ex novo. Esiste anche la possibilità della presenza di mutazione espressa solo nelle cellule tumorali in soggetti negativi al test su campione di sangue (BRCAness) [23].

Le mutazioni del sistema di inattivazione sono solitamente implicate nella perdita dei loci wild-type, per esempio, perdita dell'eterozigosi (LOH, loss of heterozygosity). LOH è presente nel tessuto tumorale nella maggior parte dei pazienti portatori di mutazione. Altri meccanismi di inattivazione sono il silenziamento epigenetico causato dalla metilazione del promotore, che ha un'incidenza del 9-13% nel carcinoma mammario sporadico e un'incidenza maggiore del 42% nei carcinomi mammari ereditari non-BRCA1/2 [29] [30].

La maggior parte dei carcinomi mammari associati al BRCA1-BRCA2 sono DCI, carcinomi duttali invasivi (> 80%). Ci sono importanti differenze nella caratterizzazione patogenetica tra il BRCA1 e BRCA2. Uno studio di 4325 casi di portatori della mutazione del gene BRCA1 e 2568 casi di portatori della mutazione del gene BRCA2 ha trovato il recettore estrogeno (ER) negativo nel 78% dei carcinomi mammari correlati al BRCA1 e nel 23% dei carcinomi mammari associati al BRCA2. La correlazione tra la mutazione del gene BRCA1 e ER negativo è ampiamente più alta rispetto ai tumori sporadici. HER2/neu è presente solo nel 10% circa dei portatori della mutazione del gene, quindi la presenza di HER2/neu è significativamente inferiore rispetto al carcinoma mammario sporadico. Si può evincere che la proporzione del carcinoma mammario triplo-negativo (ER, PR, neu sono tutte negative) nel carcinoma mammario associato alla mutazione del gene BRCA1 è maggiore del 69%, quindi significativamente più alta rispetto al carcinoma mammario associato alla mutazione

del gene BRCA2 [31]. Inoltre, è stato riportato che la mutazione del gene P53 è più frequentemente presente nei carcinomi mammari associati a BRCA1 mutato in confronto delle neoplasie mammario sporadiche. È stato inoltre verificato che la maggior parte dei carcinomi mammari correlati alla mutazione del gene BRCA1 hanno un fenotipo basal-like/mioepiteliale ed esprimono numerosi markers come CK5/CK6, CK14, caveolina, vimentina, laminina, caderina, osteonectine e EGFR [32] [33]. A differenza del carcinoma mammario sporadico, il carcinoma mammario associato alla mutazione del gene BRCA1 possiede un indice di divisione maggiore e una maggiore tendenza alla necrosi centrale ed all'invasione linfonodale. Tutte le precedenti affermazioni indicano come il carcinoma mammario correlato alla mutazione del gene BRCA1 abbia un comportamento biologicamente più aggressivo e una prognosi peggiore rispetto al carcinoma mammario sporadico.

In contrasto con il carcinoma mammario correlato alla mutazione del gene BRCA1, le caratteristiche patogenetiche del carcinoma mammario BRCA2 sono più sovrapponibili a quelle del carcinoma mammario sporadico. La positività al ER nei portatori della mutazione del gene BRCA2 è significativamente maggiore dei portatori della mutazione del gene BRCA1, e la positività del ER nei portatori BRCA2 decresce con il crescere dell'età di insorgenza della neoplasia [6]. Numerosi studi hanno dimostrato che i portatori della mutazione del gene BRCA2 non presentano l'amplificazione HER2/neu. Studi recenti hanno verificato la presenza di FGF1 (fibroblast growth factor receptor 1) ed elevati livelli di FGF2 (fibroblast growth factor receptor 2) [34]. La maggior parte dei carcinomi mammari associati alla mutazione del gene BRCA2 presentano il fenotipo luminale che esprime ER, PR, CK8, CK18 [35]. La positività al P53 è simile tra i portatori della mutazione BRCA2 e BRCA1, tuttavia la caveolina non è espressa nel carcinoma mammario BRCA2.

2.1.4 Sindromi ereditarie correlate al carcinoma mammario

Altre mutazioni genetiche predisponenti meno frequenti tra cui P53 e altre più recentemente individuate comportano un elevato rischio di CM (> 30%) così come le mutazioni associate a rare sindromi quali STK11 (Peutz-Jeghers), PTEN (Cowden), E-Caderina (tumore gastrico diffuso familiare). L'utilizzo attuale di pannelli multi-test consente l'identificazione di varianti rare che, se associate a un rischio di sviluppare un CM > 30% devono essere gestite, in merito al rischio mammario, analogamente a una mutazione BRCA. Il CM ereditario,

presentando caratteristiche molto differenti dal CM sporadico, richiede competenze dedicate e multidisciplinari. La problematica della gestione del rischio eredo-familiare di tumore della mammella ha assunto negli ultimi anni una rilevanza sempre maggiore in relazione al crescere e al consolidarsi delle conoscenze scientifiche e delle ripercussioni cliniche [23].

SINDROME	SPETTRO TUMORALE	GENI
TUMORI EREDITARI MAMMELLA/OVAIO	Mammella, ovaio, utero, prostata, pancreas, melanoma	<i>BRCA 1</i> <i>BRCA2</i>
LI-FRAUMENI	Sarcomi, mammella, leucemia, SNC, carcinoma surrenalico, encefalo, altri	<i>TP53</i>
COWDEN/PHTS ¹	Mammella, tiroide, endometrio	<i>PTEN</i>
PEUTZ-JEGHERS	Colon-retto, stomaco, ovaio, testicolo, cervice uterina, pancreas, mammella	<i>STK11</i>
<i>PALB2</i> ^{2, 3}	Mammella, ovaio, pancreas	<i>PALB2</i>
<i>ATM</i> ^{2, 3, 4}	Mammella, stomaco	<i>ATM</i>
<i>CHEK2</i> ^{2, 3}	Mammella	<i>CHK2</i>

¹ PHTS: *PTEN* Hamartoma Tumor Syndrome
² Non sono in uso definizioni specifiche per le forme di predisposizione legate a questi geni, per cui viene indicata qui solo la sigla del rispettivo gene di rischio
³ VP bialleliche di *PALB2* e *ATM* sono causa rispettivamente di un sottotipo di anemia di Fanconi e della atassia-teleangectasia, patologie autosomiche recessive
⁴ Geni di penetranza intermedia (utilità clinica e tipo di raccomandazioni non univoche)

Fig. 8 Sindromi ereditarie associate ad un alto rischio di tumore della mammella [3].

2.1.4.1 La sindrome di Li-Fraumeni

La sindrome di Li-Fraumeni è un raro disturbo autosomico recessivo correlato alla comparsa di malignità. Include generalmente la comparsa di carcinoma mammario, sarcoma dei tessuti molli, osteosarcoma, tumori cerebrali, leucemia, e neoplasie adreno-corticali. L'analisi dell'aggregazione familiare conferma che la penetranza, nei portatori di mutazione, è del 50% e del 90% all'età di 30 e 40 anni rispettivamente. Il tasso di comparsa del carcinoma mammario in un paziente con mutazione Li-Fraumeni è molto alto ed è la mutazione al gene onco-soppressore P53 ad essere strettamente correlata [36] [37]. Più della metà dei portatori

della sindrome di Li-Fraumeni presenta la mutazione P53, mentre la positività alla mutazione genetica P53 nei pazienti con carcinoma mammario, al di sotto dei 40 anni, è inferiore al 1% [6].

2.1.4.2 La sindrome Telangiectasica

L'atassia-telangiectasia è un disturbo ereditario autosomico recessivo caratterizzato da telangiectasia palpebrale, atassia cerebellare, immunodeficienza e suscettibilità a malattie ematologiche e non solo. La sindrome è dovuta alla mutazione del gene ATM, che è collocato nel cromosoma 11q. La mutazione ATM è presente nel 1% della popolazione ed è strettamente correlata all'insorgenza del carcinoma mammario [38]. È stato dimostrato che il rischio di carcinoma mammario nei portatori in eterozigosi della mutazione ATM è almeno quadruplicato rispetto al rischio nei non-portatori di codesta mutazione. Inoltre, il rischio di carcinoma mammario dei portatori in eterozigosi della mutazione ATM può aumentare se il soggetto in questione è stato sottoposto precedentemente a radiazioni. Altri studi non hanno dimostrato invece un aumento del rischio di carcinoma mammario nei portatori in eterozigosi della mutazione ATM [39].

2.1.4.3 La sindrome di Cowden

La sindrome di Cowden è un disturbo autosomico dominante che include una serie di manifestazioni cliniche come multiple lesioni simil-amartoma, carcinoma tiroideo e carcinoma mammario con insorgenza precoce. Le lesioni simil-amartoma compaiono sulla pelle, sulla mucosa orale, sulla ghiandola mammaria, e anche lungo il tratto intestinale. Queste lesioni caratteristiche compaiono nei pazienti con la sindrome di Cowden solitamente prima dei 20 anni. Spesso non vi è familiarità per tumore mammario. Inoltre, il 75% delle pazienti con la sindrome di Cowden sviluppano una lesione mammaria benigna, come l'iperplasia duttale, il papilloma intraduttale ed il fibroadenoma. All'incirca il 10% dei pazienti con la sindrome di Cowden presentano anche il carcinoma tiroideo. Il gene responsabile di questa sindrome è PTEN/MMAC1/TEP1, localizzato sul cromosoma 10 [40].

2.1.4.4 La sindrome di Peutz-Jeghers

La sindrome di Peutz-Jeghers è una patologia ereditaria autosomica dominante, caratterizzata da polipi amartomatosi lungo il tratto gastrointestinale e da deposizione di melanina sulle mucose, principalmente sulle labbra, e sulle dita delle mani e dei piedi. Alcuni pazienti con la sindrome di Peutz-Jeghers sviluppano anche tumore mammario, mediamente l'età di insorgenza è di 39 anni. Il gene responsabile della sindrome di Peutz-Jeghers è STK11, localizzato sul cromosoma 19 [41].

2.1.4.5 La sindrome di Muir-Torre

La sindrome di Muir-Torre è una variante del carcinoma colon-rettale ereditario non poliposico, anche denominato sindrome di Lynch II, ed è una sindrome autosomica dominante. Le manifestazioni cliniche tipiche sono rappresentate da neoplasia cutanee, come cheratoacantoma e il carcinoma baso-cellulare, da neoplasie del piccolo intestino, del colon, della laringe, dello stomaco, dell'endometrio, dell'ovaio, e, non meno importante, della mammella. Le pazienti affette da codesta sindrome presentano un aumentato rischio di sviluppare il carcinoma mammario in post-menopausa. Le mutazioni responsabili di questa patologia sono MLH1 e MLH2 [42].

2.2 Fattori non genetici

2.2.1 Stato del tessuto mammario

L'elevata densità mammaria e le lesioni benigne, quali l'iperplasia con o senza atipie, rappresentano condizioni associate ad un aumentato rischio di sviluppare un carcinoma mammario. Se viene effettuata una biopsia mammaria o un campionamento dei tessuti, i cambiamenti patologici proliferativi all'interno della mammella vengono utilizzati anche per stimare il rischio futuro di una neoplasia invasiva mammaria.

2.2.1.1 L'iperplasia atipica

Nelle Linee-Guida del collegio italiano dei senologi, aggiornate all'ottobre 2019 [43], le lesioni benigne mammarie vengono classificate in tre categorie istologiche: lesioni non proliferative, lesioni proliferative senza atipia, lesioni proliferative con atipia.

CLASSIFICAZIONE ISTO-FUNZIONALE DELLA PATOLOGIA MAMMARIA BENIGNA	
Lesioni non proliferative	Cisti (semplici, complesse, complicate), ectasia duttale, calcificazioni benigna, iperplasia duttale usuale di tipo lieve (aumento di numero delle cellule epiteliali duttali fino a 4)
Lesioni proliferative senza atipia	Adenosi, fibroadenomi e lesioni fibroepiteliali (adenoma tubulare, fillode, amartoma); iperplasia duttale usuale (aumento di numero delle cellule epiteliali duttali oltre le 4); lesioni mioepiteliali (adenomioepitelioma, miofibroblastoma, adenoma pleomorfo); lesioni sclerosanti (adenosi sclerosante, radial scar); papillomi (solitari, multipli, papillomatosi giovanile, adenoma del capezzolo)
Lesioni proliferative con atipia	Atipia epiteliale piatta (o DIN 1 a); iperplasia duttale atipica (o DIN 1 b); iperplasia lobulare atipica (o LIN 1)

Fig. 9 Classificazione istologica della patologia mammaria benigna.

Le lesioni proliferative con atipia, legate ad un più alto tasso d'incidenza di carcinoma mammario; sono caratterizzate da una proliferazione di cellule monomorfe con nuclei di

dimensioni uniformi e rare figure mitotiche che crescono in arcate, micropapille, con un pattern cribriforme o solido. Verranno riportati i due principali paper che confermano come questa modificazione patologica benigna sia correlata ad un aumentato rischio di carcinoma mammario.

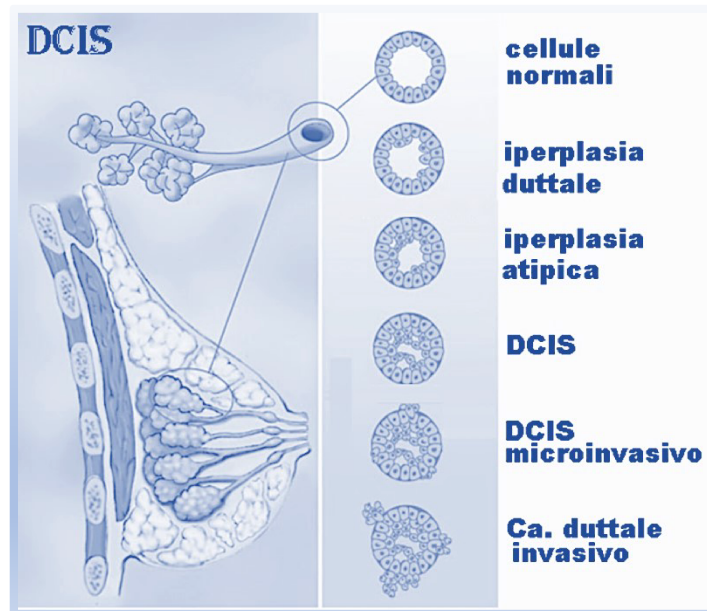


Fig. 10 Iperplasia atipica e stadi evolutivi.

2.2.1.1.1 Lo studio di Dupont e Page, nel 1985

Dupont e Page [44] pubblicarono la loro analisi studiando i cambiamenti patologici in 10.000 campioni di biopsia benigna e il rischio futuro di cancro mammario. Gli autori hanno scoperto che i pazienti potrebbero essere suddivisi in tre categorie con diversi rischi futuri di neoplasia mammaria: I) i cambiamenti non proliferativi; II) i cambiamenti proliferativi senza atipia, associati a 1,9 volte il rischio di neoplasia mammaria delle pazienti con cambiamenti non proliferanti (intervallo di confidenza al 95%, da 1,2 a 2,9); e III) i cambiamenti proliferativi con iperplasia atipica (atipia) associati a 5,4 volte il rischio di carcinoma mammario nelle donne con lesioni non proliferative (intervallo di confidenza al 95%, da 3,1 a 8,8).

Una storia familiare di carcinoma mammario ha avuto scarso effetto sul rischio nelle donne con lesioni non proliferative. Tuttavia, il rischio nelle donne con atipia e una storia familiare

di carcinoma mammario è stato 11 volte maggiore rispetto alle donne che hanno avuto lesioni non proliferative senza una storia familiare (intervallo di confidenza al 95%, da 5,5 a 24).

La calcificazione ha aumentato il rischio di cancro nei pazienti con malattia proliferativa. Sebbene le sole cisti non aumentassero sostanzialmente il rischio, le donne con entrambe le cisti e una storia familiare di carcinoma mammario presentavano un rischio 2,7 volte superiore a quello per le donne senza nessuno di questi fattori di rischio (intervallo di confidenza al 95%, da 1,5 a 4,6).

Questo studio dimostra che la maggior parte delle donne (70%) sottoposte a biopsia mammaria per malattia benigna non ha un aumentato rischio di cancro. Però, i pazienti con un aumento clinicamente significativo del rischio di cancro possono essere identificati sulla base dell'iperplasia atipica e di una storia familiare di carcinoma mammario.

Il rischio assoluto cumulativo di carcinoma mammario invasivo nei pazienti con cambiamenti proliferativi e atipia era del 13% a 20 anni [44].

2.2.1.1.2 L'analisi di coorte della Mayo Clinic, nel 2007

Uno studio della Mayo Clinic [45] ha mostrato un rischio cumulativo di neoplasia mammaria del 21% a 20 anni nelle donne con cambiamenti proliferativi ed atipia. In questa coorte di donne con atipia, che comprendeva 331 pazienti, il rischio cumulativo di sviluppare un carcinoma mammario è salito al 50% se la donna ha avuto una storia di atipia in più localizzazioni (tre siti) e calcificazioni sull'imaging mammario. L'analisi della Mayo Clinic aggiunge una nuova variabile istologica che sembra stratificare il rischio nelle donne con atipia: la multi-focalità. Il RR (rischio relativo) del carcinoma mammario aumenta per le donne con uno, due e tre o più focolai di atipia. Con un solo focus, l'incidenza cumulativa del carcinoma mammario ha raggiunto il 18% a 25 anni. Per le donne con due o più focolai di atipia, il rischio cumulativo di carcinoma mammario era superiore al 40% a 25 anni. Inoltre, nel sottogruppo di donne ad alto rischio con tre o più focolai e calcificazioni istologiche, l'incidenza cumulativa ha superato il 50% in 25 anni. Questo livello di rischio si avvicina alle donne portatrici di mutazione BRCA [46].

L'età alla diagnosi di atipia è emersa anche come un significativo fattore di rischio di cancro mammario, con un RR più elevato nelle donne più giovani. Si è dimostrato un rischio più elevato di carcinoma mammario nelle donne più giovani con atipia. Nella coorte, questo

aumento del rischio nelle donne più giovani non è spiegato da una malattia multifocale o da una storia familiare positiva. Le due ipotesi maggiormente avvalorate sono che l'iperplasia atipica presente in giovane età è il risultato di precedenti eventi oncogenici; in alternativa, il tessuto mammario con atipia può essere insolitamente sensibile ai metaboliti oncogenici degli estrogeni, associati all'ambiente ormonale in premenopausa.

Il periodo di tempo a rischio è un elemento chiave nella pianificazione di strategie di riduzione del rischio. Dupont e Page [44] hanno riferito che il maggior rischio di carcinoma mammario dopo una diagnosi di atipia risiede nei primi 10 anni, con successivo RR ridotto della metà. I dati dello studio della Mayo Clinic confermano che il RR per il carcinoma mammario dopo una biopsia che dimostra l'atipia rimane significativamente elevato per almeno 15 anni.

I dati sul rischio assoluto a lungo termine sono più utili delle stime di RR durante la consulenza ai pazienti. Lo studio fornisce stime del rischio assoluto per le donne con atipia e indica una maggiore incidenza cumulativa di carcinoma mammario con follow-up a lungo termine rispetto a quanto riportato da altri studi. I dati dello studio di Dupont e Page mostrano un'incidenza cumulativa di tumore mammario del 13% a 20 anni e del 23% a 25 anni nelle donne con atipia [44]. Le incidenze cumulative identificate nella coorte della Mayo Clinic erano più elevate: 21% a 20 anni e 29% a 25 anni. Un fattore che contribuisce a questa differenza è l'inclusione del DCIS come evento registrabile di carcinoma mammario, mentre lo studio di Dupont e Page ha contato solo casi di carcinoma mammario invasivo. Ma alla luce del fatto che il DCIS attualmente riceve un trattamento locale (e in alcuni casi, un trattamento sistemico) simile a quello per il carcinoma mammario invasivo in fase iniziale, è ragionevole includere i casi di DCIS nella stima del rischio [45].

2.2.1.2 La densità mammaria

La densità della mammella o il rapporto tra tessuto fibro-ghiandolare e tessuto mammario adiposo è un fattore di rischio significativo per lo sviluppo del cancro mammario. Tuttavia, questo fattore di rischio non è stato segnalato in modo standard e la sua valutazione da parte dei radiologi è cambiata nel tempo con l'avvento dello screening mammografico, il che rende difficile stimare i rischi assoluti associati all'alta densità mammaria e può causare una

sottostima dell'importanza di questo fattore di rischio. In una versione del modello Gail [47] [48] (uno strumento di valutazione del rischio di cancro mammario, che è stato modificato per includere la densità mammografica), una donna di 40 anni con una densità mammaria superiore al 75% e nessun altro fattore di rischio avrebbe un rischio di carcinoma mammario del 25-30%, ma per una donna di 40 anni con una densità mammaria inferiore al 75%, il rischio di sviluppare un carcinoma mammario non supera il 20% [47]. L'aggiunta della densità mammaria al modello Gail si traduce in un miglioramento della precisione predittiva. In un meta-analisi di oltre 14.000 casi, le donne con una densità mammaria superiore al 75% avevano 4,64 volte il rischio di sviluppare un carcinoma mammario rispetto le donne con una densità mammaria del 5% [49].

In un paper del 2004, sono stati dimostrati come i trattamenti ormonali, per indurre cambiamenti nella densità mammaria, potessero modificare il rischio di carcinoma mammario [50]. Nelle donne la cui densità iniziale della mammella era superiore al 10%, si è riscontrato una riduzione media della densità mammaria, oltre a quella attribuibile all'invecchiamento, di circa l'8% dopo circa 5 anni di utilizzo del tamoxifene. La riduzione è stata maggiore nelle donne in premenopausa più giovani e nelle donne con un indice di massa corporea basso per le quali i valori basali di densità della mammella erano in genere più elevati. I livelli di estrogeni in premenopausa sono più alti, quindi l'effetto anti-estrogenico relativo del tamoxifene è maggiore, spiegando così il suo effetto sulla densità. Al contrario, il periodo postmenopausale, l'aumento dell'età e lo stato di fumatrici sono associati a una bassa densità mammaria, un risultato coerente con gli effetti di queste variabili sui livelli di estrogeni [51] [52]. Una ridotta densità mammaria è anche osservata nelle donne con un indice di massa corporea elevato, che è probabilmente il risultato di una maggiore sostituzione grassa nella mammella delle donne con più tessuto adiposo. In questo gruppo di donne, la somministrazione di tamoxifene a 5 anni ha apportato una minore modifica della densità mammaria, suggerendo che lo stato iniziale della mammella dovesse essere considerato parte integrante del beneficio apportato dal trattamento con tamoxifene. Pertanto, lo studio radiologico-strumentale della componente «densità» è un indice imprescindibile nella valutazione del rischio futuro di carcinoma e la sua marcata riduzione, associata al trattamento con tamoxifene, è di particolare interesse per futuri studi di chemioprevenzione, soprattutto nella categoria di donne in premenopausa e con BMI basso. La marcata riduzione della densità mammaria associata al trattamento con

tamoxifene suggerisce anche la possibilità di utilizzare una variazione della densità mammaria come end-point intermedio per il trattamento del carcinoma mammario. I risultati indicano che circa i due terzi della riduzione totale della densità mammaria raggiunta con tamoxifene nel periodo di 5 anni si è verificata entro i primi 18 mesi, il che suggerisce che la densità mammaria potrebbe essere, inoltre, un potenziale marker di efficacia iniziale [51] [52].

2.2.2 I fattori riproduttivi e gli ormoni endogeni

Numerosi studi hanno mostrato che il rischio di una donna di sviluppare un carcinoma mammario è strettamente correlato all'esposizione di ormoni, prodotti dalle ovaie (estrogeni e progestinici endogeni). I fattori riproduttivi che incrementano la durata e/o i livelli ormonali, i quali sono direttamente correlati alla proliferazione del tessuto mammario, sono stati associati ad un aumentato rischio di sviluppare un carcinoma mammario. Questi fattori includono un menarca precoce, una menopausa tardiva, un ritardo nella prima gravidanza, e la nulliparità. In aggiunta agli effetti diretti sulle cellule mammarie, la gravidanza e l'allattamento riducono entrambe il numero totale dei cicli nella vita di una donna e quindi l'esposizione a fattori ormonali endogeni.

2.2.2.1 Menarca precoce e menopausa tardiva

Il menarca e la menopausa sono sinonimi di inizio e termine dell'attività ovarica e quindi circoscrivono la parentesi riproduttiva nella vita di una donna. Un menarca precoce ed una menopausa tardiva incrementano la durata e i livelli ormonali endogeni, i quali stimolano direttamente una maggiore proliferazione del tessuto mammario ed indirettamente aumentano il rischio di sviluppare una neoplasia mammaria.

Una metanalisi [53] che include quasi 120000 donne con neoplasia mammaria e 300 000 controlli senza la malattia, da 117 studi epidemiologici, pur confermando che il menarca precoce e la menopausa tardiva aumentano il rischio di cancro mammario, ha dimostrato che gli effetti di questi due fattori non erano equivalenti, in quanto il rischio associato all'allungamento degli anni riproduttivi di un anno in una donna con menarca precoce è

maggiore del rischio associato all'allungamento degli anni riproduttivi di un anno nelle donne con menopausa tardiva. Il menarca precoce quindi risulta essere un fattore di rischio più rilevante per il cancro al seno sia nelle donne in premenopausa che in postmenopausa, con una riduzione del rischio dal 5% al 10% per ogni anno di ritardo nell'età del menarca [54]. Da notare quindi che, poiché l'effetto sul rischio di cancro mammario con menarca precoce di un anno è significativamente maggiore di quello delle donne con menopausa tardiva di un anno, questi risultati suggeriscono che gli effetti di questi due fattori potrebbero non agire semplicemente allungando la durata totale degli anni riproduttivi delle donne.

Diversi meccanismi possono essere implicati: il menarca precoce può essere associato con l'insorgenza più rapida di regolari cicli mestruali ovulatori e quindi più lunga durata di esposizione a ormoni endogeni. Inoltre, nelle donne con menarca precoce, i livelli di estrogeni sembrerebbero rimanere più alti per diversi anni dopo il menarca e rimangono ad un'alta concentrazione durante gli anni riproduttivi.

Uno studio [55] indaga gli effetti di un menarca precoce in una coorte di ragazze seguite per 13 anni. Il gruppo studiato comprendeva 44 donne, di età compresa tra 20 e 31 anni. Undici donne avevano avuto il menarca prima di 12,0 anni, 14 donne tra i 12,0- i 13,0 anni e 19 donne dopo i 13,0 anni. Le donne che avevano avuto un menarca precoce avevano concentrazioni sieriche di estradiolo più elevate durante la fase follicolare del ciclo mestruale rispetto alle donne che avevano avuto il loro menarca in seguito. Le concentrazioni sieriche di estradiolo sono aumentate rapidamente all'inizio del ciclo in queste donne con menarca precoce. Se esiste una soglia che le concentrazioni sieriche di estradiolo devono superare per aumentare il rischio di cancro al seno, allora queste donne hanno più giorni a rischio rispetto ad altre donne. Questi dati indicano quindi che le donne con menarca precoce sono soggette a un elevato grado di stimolazione degli estrogeni almeno fino a circa 30 anni di età. Sono importanti risultati che possono avere conseguenze decisive per la progettazione di programmi di intervento per la prevenzione del cancro al seno.

Per quanto consta la menopausa tardiva, la maggior parte delle donne entra in menopausa ad un'età compresa tra 45 e 54 anni. Il rischio di sviluppare un carcinoma mammario è più alto in premenopausa rispetto alle donne in postmenopausa della stessa età [54]. Dal momento che le donne in postmenopausa avevano raggiunto la menopausa in media 4 - 6 anni prima, i risultati indicano un rapido declino del rischio di carcinoma mammario in donne di identiche età subito dopo la menopausa.

Molti fattori noti influenzano il rischio di cancro mammario, inclusi la nulliparità ed il BMI, anche essi associati sia all'età in cui si verifica il primo menarca che all'età in cui la donna entra menopausa. In un ulteriore studio [53], per garantire la massima comparabilità possibile tra donne con carcinoma mammario e potenziali fattori di confondimento, le analisi sono state stratificate in base a questi fattori confondenti e per età, anno di nascita, fumo, consumo di alcol, origine etnica, uso contraccettivo ormonale e storia familiare di carcinoma mammario. Le associazioni non variavano materialmente dalle caratteristiche personali delle donne, eccetto per BMI tra le donne in postmenopausa.

L'adiposità delle donne ha costantemente dimostrato di attenuare questa riduzione di rischio tra menopausa e cancro mammario. Le concentrazioni di estradiolo in circolo aumentano con l'aumentare del BMI nelle donne in postmenopausa [56]. Di fatti, il RR di carcinoma mammario diminuisce più rapidamente dopo la menopausa nelle donne magre che in sovrappeso od obese; ciò probabilmente rifletterà, almeno in parte, le differenze nelle concentrazioni di estradiolo tra tali donne. Inoltre, le concentrazioni di estradiolo nelle donne in postmenopausa sono maggiori quanto più precocemente si è verificato il menarca e ciò potrebbe, in parte, spiegare le associazioni registrate tra l'età a rischio di cancro mammario e il menarca.

Il carcinoma mammario è quasi sconosciuto prima del menarca ed estremamente raro poco dopo, rendendo effettivamente impossibile studiare gli effetti a breve termine dei cambiamenti ormonali associati al menarca confrontando il rischio di carcinoma mammario in donne di identiche età prima e subito dopo il menarca.

Concludendo, questi risultati confermano che un menarca precoce e una menopausa tardiva aumentano il rischio di cancro mammario.

2.2.2.2 La gravidanza

Ci sono evidenze ormai consolidate che la parità e un'età precoce di concepimento del primogenito sono associate ad una riduzione del rischio di carcinoma mammario [57]. Più anziana è la donna al primo concepimento, più è alto il rischio che sviluppi un tumore mammario. Donne che hanno avuto la prima gravidanza completa prima dei 20 anni, hanno un rischio dimezzato di sviluppare un carcinoma mammario rispetto alle donne con primo concepimento dopo i 30 anni. Tuttavia, il rapporto tra gravidanza e cancro al seno è molto

più complesso [54]: infatti il rischio aumenta inizialmente dopo la prima gravidanza, poi diminuisce dopo 10 anni, e questo effetto protettivo è durevole. A lungo termine, l'effetto protettivo supera l'effetto avverso transitorio. Si ritiene che il rischio a breve termine aumentato sia dovuto a significativi livelli elevati ormonali ed alla rapida proliferazione delle cellule epiteliali del seno, mentre i meccanismi per la protezione a lungo termine coinvolgono la differenziazione delle cellule epiteliali, che avviene in gran parte dopo la prima gravidanza a termine. Le cellule differenziate possono essere meno sensibili agli agenti cancerogeni a causa di cicli cellulari più lunghi, consentendo più tempo per la riparazione del DNA nella fase G1 [58].

Il rischio di carcinoma mammario, inoltre, si riduce ulteriormente per ogni gravidanza completa portata a termine. Le nascite [59] supplementari, sebbene riducano il rischio di cancro al seno, apportano un effetto protettivo più moderato. Secondo la rianalisi collaborativa di 47 studi [59], ogni nascita riduce il rischio relativo di cancro al seno del 7%. Questo ulteriore effetto protettivo inoltre non è più confermato per una gravidanza dopo i 30-35 anni.

2.2.2.3 L'allattamento

L'allattamento è associato ad una modesta riduzione del carcinoma mammario, soprattutto se correlato a multiple gravidanze. Più a lunga una donna allatta, maggiore sarà l'effetto protettivo contro il carcinoma mammario: Nell'analisi congiunta dei dati di 47 studi epidemiologici [59], il RR di sviluppare un tumore mammario si riduce del 4,3% ogni 12 mesi di allattamento. Sembra che ci sia una relazione dose-risposta con l'aumento della durata totale dell'allattamento al seno. Diversi meccanismi sono stati postulati per spiegare l'effetto protettivo dell'allattamento al seno: esso ritarda il ripristino dell'ovulazione, riducendo così l'esposizione agli ormoni endogeni nel tempo di vita. L'allattamento al seno inoltre può comportare un'ulteriore differenziazione terminale dell'epitelio mammario, rendendo così meno suscettibile agli stimoli cancerogeni.

Risultati incoerenti per quanto riguarda lo studio di questo fattore dovuti a variazioni internazionali nella durata. Nei paesi occidentali moderni, dove poche donne allattate al seno per più di 1 anno, l'effetto protettivo è stato moderato, ad esempio, è stata documentata una riduzione del rischio del 22% delle donne in premenopausa. Al contrario, è stata osservata

una riduzione del rischio di oltre il 50% per le donne con almeno 5 anni di allattamento al seno nelle popolazioni della Cina [60].

2.2.2.4 L'ovariectomia

L'ovariectomia bilaterale riduce l'incidenza del tumore mammario, probabilmente poiché direttamente associata ad una drastica riduzione dei livelli ormonali circolanti. Nello studio 'Women's Contraceptive and Reproductive Experiences', l'ovariectomia bilaterale è stata confermata come fattore protettivo per lo sviluppo del carcinoma mammario. In particolare, le donne che hanno svolto l'intervento ad entrambe le ovaie prima dei 45 anni, hanno un rischio dimezzato di sviluppare la neoplasia rispetto alle donne che entrano naturalmente in menopausa. Questa riduzione di rischio non è confermata per coloro che sono state sottoposte all'intervento ad un'età superiore ai 45 anni [61].

2.2.3 Gli ormoni esogeni

2.2.3.1 I contraccettivi orali

Molti studi epidemiologici hanno valutato la relazione tra il rischio di cancro mammario ed i contraccettivi orali, che contengono estrogeni e progestinici. In generale, è stata osservata un'associazione positiva, ma piuttosto debole: solo alcuni studi mostrano infatti un'associazione lieve e transitoria di aumentato rischio di neoplasia mammaria. In un'analisi congiunta di 54 studi [62], l'uso di contraccettivi orali è stato associato ad un rischio maggiore del 24% rispetto coloro che non hanno mai utilizzato contraccettivo orale. Questo rischio risulta elevato, tuttavia scompare dopo l'interruzione del trattamento: i RR sono stati rispettivamente 1,16, 1,07 e 1,01 per le donne da 1 a 4 anni, da 5 a 9 anni e 10 o più anni dopo l'interruzione dell'uso. Da notare che, la durata dell'uso non ha alcun effetto. Poiché le donne di solito usano contraccettivi orali nella loro seconda e terza decade di vita, quando il rischio assoluto di cancro mammario è basso, e poiché il rischio, correlato all'assunzione, diminuisce dopo la cessazione dell'uso, rimane ancora oggi lecito supporre che ci siano probabilmente pochi casi di cancro mammario dovuti al trattamento con i contraccettivi orali.

Rimangono una serie di domande aperte sull'associazione complessa tra contraccettivi orali e incidenza del tumore mammario, tuttavia certamente, un incremento della consistenza del seno, conseguentemente alla terapia, non facilita una diagnosi precoce.

2.2.3.2 La terapia ormonale in post menopausa

La terapia ormonale sostitutiva è somministrata nelle donne in post menopausa al fine di alleviare la sintomatologia correlata al climaterio, che compromette significativamente la qualità di vita di questo gruppo di donne. I benefici per la salute versus i rischi dell'uso di ormoni in post menopausa sono stati valutati da numerosi studi: molteplici evidenze confermano che una terapia ormonale sostitutiva (HRT, hormonal replacement therapy) a lungo termine è associata ad un aumentato rischio di sviluppare un carcinoma mammario. In un'analisi congiunta di 51 studi epidemiologici [62], l'uso di HRT è associato ad un aumento del rischio di cancro mammario con una relazione dose-durata dell'assunzione. Il rischio aumenta del 2,3% per ogni anno di utilizzo. Questo effetto scompare 5 anni dopo l'interruzione, indipendentemente dalla durata dell'uso.

Il rischio di sviluppare un tumore mammario sembra, inoltre, essere maggiore quanto più precocemente le donne iniziano il trattamento HRT subito dopo la menopausa, con una lineare decrescita all'aumentare dell'intervallo tra la comparsa della menopausa e l'inizio della somministrazione di HRT [63].

L'effetto degli ormoni in post menopausa è più forte nelle donne magre che nelle donne obese, una scoperta confermata dalla sperimentazione randomizzata Women's Health Initiative, negli USA [64]. Ulteriori prove suggeriscono che l'estrogeno più il progestinico aumenta il rischio di cancro mammario maggiormente rispetto all'uso dell'estrogeno da solo. Sempre nella sperimentazione randomizzata Women's Health Initiative, la terapia con estrogeni non aumenta il rischio, mentre l'estrogeno più il progestinico aumentano il rischio del 26% [64].

2.2.4 Fattori antropometrici e correlati allo stile di vita

2.2.4.1 Obesità

L'eccesso di peso corporeo è stato studiato come un fattore di rischio, ed è stato esaminato tramite misure antropometriche, in particolare attraverso l'indice di massa corporea (BMI). Il BMI è stato convincentemente correlato al rischio di cancro mammario in numerosi studi, alcuni già precedentemente citati in questa trattazione, sottolineando che la relazione rimane ad oggi complessa, soprattutto in vista del fatto che questa associazione varia in base allo stato menopausale della donna.

Un BMI elevato è associato ad un aumentato rischio di sviluppare un carcinoma mammario nelle donne in post menopausa e ci sono crescenti evidenze che l'obesità è associata ad una prognosi peggiore nelle donne con diagnosi di carcinoma mammario negli stadi iniziali [65]. Il meccanismo predominante ipotizzato nelle donne in post menopausa implica un aumento dell'effetto negativo degli estrogeni dovuto ad una maggiore conversione degli androgeni da parte dell'enzima aromatasi nel grasso adiposo, abbondante in questa categoria di donne. È interessante notare che, l'obesità è associata ad una diminuzione del rischio di cancro mammario nelle donne in premenopausa, ma questa associazione varia in base all'etnia, rimanendo significativa solo per la popolazione africana e caucasica [66].

In questa trattazione verrà poi analizzato lo studio sulla salute degli infermieri che permette non solo di comprendere a fondo le sfumature di questa complessa relazione tra BMI e alterazioni mammarie, ma consente inoltre di intersecare questi dati con numerosi fattori di rischio, che caratterizzano donne con BMI alto, tracciando una figura quanto più completa di questa categoria ad alto rischio.

2.2.4.2 Dieta

L'assunzione di grassi dietetici è stata a lungo studiata come potenziale fattore di rischio per il cancro alla mammella, in parte a causa della forte correlazione tra l'incidenza del cancro mammario ed il contenuto di grassi nelle diverse diete a livello mondiale [67]. Gli studi osservazionali sull'assunzione di grassi e sul cancro al seno mostrano risultati contrastanti. Le meta-analisi hanno rilevato aumenti di RR che va dal 5% a quasi il 50% tra gli individui

che assumono alto contenuto di grassi nell'alimentazione. Sono stati applicati diversi approcci e riscontrate numerose difficoltà per una registrazione accurata dell'assunzione di grassi, in particolare negli studi retrospettivi, probabilmente queste spiegano alcune delle incoerenze nei risultati. Per la frutta, la verdura e l'assunzione di cereali integrali, i risultati dello studio osservazionale sono stati altrettanto vari [68].

Nonostante questa incertezza, il contenuto della dieta è un fattore di rischio modificabile che è stato valutato in uno studio randomizzato prospettico [69]: nel trial di modifica dietetica, proposto dal programma 'Iniziativa per la salute delle donne', le donne randomizzate a una dieta a basso contenuto di grassi ed ad una maggiore assunzione di frutta e verdura avevano un rischio inferiore del 9% di cancro al seno dopo un periodo di 8 anni.

Concludendo, nonostante la grande eterogeneità dei risultati, c'è quasi un totale consenso nel pensare che una dieta corretta ed equilibrata giochi un ruolo importante nella riduzione del rischio di sviluppare un carcinoma mammario, o, quanto meno, nel non aumentarlo.

2.2.4.3 Attività fisica

L'attività fisica, essendo un fattore di rischio modificabile con molteplici potenziali benefici, oltre alla riduzione del cancro, è valutata con grande interesse negli studi interventistici prospettici. Tali studi sono in corso sia nei pazienti affetti dal carcinoma mammario che nelle donne a potenziale rischio, ma finora non sono stati riportati risultati coerenti. Numerose prove da studi osservazionali supportano un modesto effetto protettivo dell'attività fisica sul rischio di cancro alla mammella, con riduzioni del rischio nell'intervallo tra il 10% e il 50% [70]. Le evidenze, ad oggi raccolte, dimostrano una più consistente relazione tra l'attività fisica e la riduzione del rischio in post menopausa piuttosto che in premenopausa. Una moderata attività fisica durante l'adolescenza è stata anch'essa associata ad una riduzione del rischio. Laggeros et al. riportano in un paper [71] che per ogni ora di attività fisica, tra i 12 e i 24 anni, si ha una riduzione del rischio del 3%. (95% CI 0-6%).

L'attività fisica è indissolubilmente legata ad una varietà di fattori nutrizionali, fisiologici e sociali, e può essere difficile da caratterizzare retrospettivamente per tutta la vita, portando a risultati eterogenei per questo parametro; una relazione inversamente proporzionale tra attività fisica e rischio di carcinoma mammario risulta comunque l'ipotesi tutt'oggi più consolidata.

2.2.4.4 Alcol e Tabacco

Una recente meta analisi dimostra che l'assunzione di alcol influenza il rischio di carcinoma mammario, stimando aumenti del RR al 32% per il consumo dai 35 ai 44 g/giorno e un ulteriore aumento del RR fino al 46% per consumo superiore ai 45 g/giorno, rispetto alle donne che non consumano alcol [72]. Gli autori suggeriscono che il rischio comportato dall'alcol sembra esplicitarsi attraverso un'interferenza con il metabolismo degli estrogeni; un consumo disregolato di alcol aumenta i livelli di estrogeni circolanti, che attiva la proliferazione cellulare mammaria ed una sua eventuale alterazione.

Nello stesso report, gli autori non trovano nessuna correlazione tra fumo e rischio di carcinoma mammario. L'uso del tabacco non è stato costantemente associato ad alterazioni del rischio di carcinoma mammario, in parte perché questo fattore di rischio deve essere valutato attentamente in relazione ad altri fattori confondenti con cui può essere relazionato. Alcuni suggeriscono l'ipotesi che l'alcol sembra aprire la strada ad altre sostanze cancerogene, come quelle contenute nel fumo di sigaretta, facilitandone la penetrazione nella mucosa delle prime vie aeree e la successiva disseminazione attraverso il corpo. Questo spiegherebbe l'effetto moltiplicativo dell'accoppiata fumo-alcol sul rischio di carcinogenesi in alcuni distretti. Nella meta-analisi sopra citata, questa ipotesi di rischio cumulativo viene in parte avvalorata: i ricercatori identificano una forte influenza dell'uso di alcol associato al fattore fumo, che, se decontestualizzato però, non mostra alcuna associazione con il carcinoma mammario.

2.2.4.4.1 Lo studio sulla salute degli infermieri, nel 2010

In questa trattazione viene ripreso lo studio sulla salute degli infermieri, che consentirà ampiamente di contestualizzare i numerosi fattori di rischio ormonali e riproduttivi, embricandoli con i parametri antropometrici ed i diversi stili di vita. Questo al fine di avere una più chiara visione d'insieme sugli aspetti non genetici e delineare quindi, quanto più possibile, i tratti caratteristici di donna ad alto rischio di carcinoma mammario.

La ricerca studia prospettivamente l'associazione tra una serie di esposizioni ormonali e non ormonali e il rischio di sviluppare un carcinoma mammario, categorizzandolo ai due sottotipi istologici più frequenti. Estrapolando 4.655 casi duttali e 659 lobulari dallo studio sulla salute degli infermieri, Kotsopoulos et al. [73] hanno evidenziato che l'età di concepimento

del primo figlio e l'uso di terapia ormonale post-menopausale sono implicate all'aumento del rischio di sviluppare carcinoma mammario, in particolare per i tumori lobulari. Inoltre, Kotsopoulos et al. [73] individuano, come fattori di rischio di sviluppare un carcinoma mammario, parità, assunzione di alcol, indice di massa corporea adulta (BMI), indice di massa corporea a 18 anni.

Reproductive or hormonal exposures	Ductal (n = 4,655)		Lobular (n = 659)		P-heterogeneity ^b
	Cases (n)	RR (95% CI)	Cases (n)	RR (95% CI)	
Age (per year) ^c	1,947	1.03 (1.02-1.04)	286	1.04 (1.02-1.06)	0.71
Age at menarche (per year) ^c	1,947	0.99 (0.96-1.02)	286	0.87 (0.80-0.95)	0.005
Parous	1,795	1.00 (ref)	276	1.00 (ref)	
Nulliparous	200	1.17 (0.94-1.47)	17	0.90 (0.47-1.72)	0.45
Age at first birth (AFB)					
AFB < 25	1,040	1.00 (ref)	111	1.00 (ref)	
AFB 25-29	730	1.06 (0.95-1.17)	131	1.82 (1.39-2.38)	
AFB 30-34	174	1.09 (0.92-1.29)	41	2.62 (1.78-3.88)	
AFB ≥35	51	1.02 (0.76-1.37)	10	2.10 (1.04-4.21)	<0.001
AFB, continuous, RR (P trend) ^c		1.11 (0.004)		1.56 (<0.001)	<0.001
Parity					
Parity = 1	360	1.00 (ref)	48	1.00 (ref)	
Parity = 2	476	0.82 (0.68-0.99)	72	0.71 (0.46-1.10)	
Parity = 3	545	0.90 (0.75-1.08)	69	0.71 (0.45-1.11)	
Parity ≥ 4	614	0.80 (0.67-0.97)	104	0.94 (0.61-1.46)	0.09
Parity, continuous, RR (P trend) ^d		0.98 (0.15)		1.06 (0.12)	0.05
Postmenopausal hormone use					
Never used	738	1.00 (ref)	90	1.00 (ref)	
Past use	549	1.09 (0.97-1.22)	73	1.18 (0.85-1.63)	
Current use, estrogen alone < 5 years	59	1.01 (0.77-1.32)	12	1.64 (0.88-3.05)	
Current use, estrogen plus progesterone < 5 years	155	1.74 (1.45-2.08)	29	2.95 (1.90-4.57)	
Current use, other ≤10 years	91	1.28 (1.03-1.59)	14	1.82 (1.05-3.17)	
Current use, estrogen alone 5-10 years	118	1.36 (1.11-1.67)	26	2.49 (1.57-3.97)	
Current use, estrogen + progesterone 5-10 years	180	2.05 (1.73-2.43)	35	3.37 (2.23-5.08)	<0.001
Estrogen alone, continuous, RR (P trend) ^e		1.00 (0.006)		1.00 (0.63)	0.53
Estrogen + progesterone, continuous, RR (P trend) ^e		1.03 (<0.001)		1.03 (<0.001)	0.24
Other, continuous, RR (P trend) ^e		1.00 (0.71)		1.01 (0.36)	0.44
Age at menopause (per year) ^c	1,947	1.00 (1.00-1.01)	286	1.02 (1.00-1.03)	0.16
Menopausal type					
Natural or radiation-induced	1,337	1.00 (ref)	185	1.00 (ref)	
Surgical with two ovaries removed	194	0.75 (0.64-0.88)	29	0.89 (0.59-1.36)	
Surgical with one or no ovaries removed	202	0.86 (0.73-1.00)	35	1.10 (0.75-1.60)	0.63
Nonreproductive exposures					
Body mass index (BMI)					
<21	178	1.00 (ref)	26	1.00 (ref)	
21 to less than 23	251	1.05 (0.87-1.27)	37	1.08 (0.66-1.78)	
23 to less than 25	347	1.27 (1.06-1.52)	51	1.32 (0.82-2.11)	
25 to less than 30	677	1.54 (1.30-1.82)	98	1.49 (0.96-2.31)	
≥30	465	2.00 (1.67-2.39)	67	1.87 (1.16-3.01)	0.23
BMI, continuous, RR (P trend) ^f		1.23 (<0.001)		1.25 (<0.001)	0.79
BMI at age 18					
<19	355	1.18 (1.04-1.35)	51	1.42 (0.97-2.01)	
19 to less than 21	593	1.00 (ref)	76	1.00 (ref)	
21 to less than 23	399	0.84 (0.74-0.95)	71	1.22 (0.89-1.67)	
≥23	354	0.81 (0.71-0.93)	49	0.89 (0.61-1.30)	0.03
BMI at age 18, continuous, RR (P trend) ^f		0.80 (<0.001)		0.81 (0.08)	0.95
Alcohol intake (g/day)					
0	1,062	1.00 (ref)	148	1.00 (ref)	

Fig. 11 Associazione tra varie esposizioni riproduttive e non riproduttive e rischio di carcinoma mammario postmenopausale per sottotipo istologico tra 107.759 donne nello studio sulla salute degli infermieri.

L'analisi, in primo luogo, si concentra sulle associazioni con l'età di concepimento del primo figlio e coi livelli ormonali in post-menopausa, differenziate in base all'istologia della neoplasia.

L'aumento dell'età di concepimento del primo figlio era associato ad un rischio crescente di tumori duttali e lobulari, sebbene i risultati erano più consistenti per i tumori lobulari.

L'uso della sola terapia estrogenica per un periodo <5 anni è stato associato ad un aumento statisticamente significativo del rischio di cancro lobulare ma non del cancro duttale, mentre l'uso della sola terapia estrogenica per un periodo da 5 a 10 anni era associato ad un aumentato rischio di entrambi i tipi di cancro, sebbene il rischio di tumori lobulari fosse più marcato. L'uso di estro-progestinici era associato ad un aumentato rischio di entrambi i sottotipi di carcinoma mammario, sebbene abbiano trovato un RR significativamente maggiore per i tumori lobulari rispetto a quelli duttali all'interno di ciascuna categoria.

Il BMI era positivamente associato al rischio di entrambi i sottotipi (vd. Fig 11). Rispetto alle donne con BMI <21, le donne con BMI ≥ 30 avevano un rischio maggiore di sviluppo di tumori duttali e lobulari. Un ulteriore studio [74] aggiunge che, sebbene l'indice di massa corporea più elevato fosse associato a una minore incidenza di carcinoma mammario prima della menopausa e fosse minimamente associato all'incidenza dopo la menopausa, vigeva una relazione positiva più forte tra le donne in post-menopausa che non hanno mai usato la sostituzione ormonale.

Un BMI più elevato all'età di 18 anni (*Fig 11*) era associato a una minore incidenza di tumore mammario sia prima che dopo la menopausa. L'aumento di peso dopo i 18 anni non era correlato all'incidenza del cancro mammario prima della menopausa, ma era positivamente associato all'incidenza dopo la menopausa. Anche in questo caso, l'aumento del rischio, con BMI superiore alla norma, era limitato alle donne che non avevano mai usato ormoni postmenopausali. L'indice di massa corporea e l'aumento di peso erano ancora più fortemente associati al carcinoma mammario fatale in postmenopausa. La percentuale di carcinoma mammario postmenopausale rappresentata dal solo aumento di peso era di circa il 16% e dalla sola terapia ormonale sostitutiva era del 5%, ma quando si considerava l'interazione tra queste variabili, insieme rappresentavano circa un terzo dei tumori mammari postmenopausali. Quindi l'aumento di peso negli adulti può contribuire in modo significativo all'aumento di carcinoma mammario dopo la menopausa, in particolare tra le donne che non usano ormoni post-menopausali.

Lo studio di Kotsopoulos et al. [73] aveva riportato una significativa associazione positiva tra consumo di alcol e rischio di carcinoma mammario in generale, che era più forte per il lobulare rispetto al carcinoma duttale nelle donne in postmenopausa. Tuttavia, Rosenberg et al. [75] hanno trovato una forte associazione tra consumo di alcol e rischio di tumori tubulari ma non duttali o lobulari. Nonostante questa eterogeneità di risultati, c'era una significativa associazione tra consumo di alcol ed un aumento di rischio di carcinoma mammario. Dati i risultati incoerenti, sono necessarie ulteriori ricerche per questa esposizione.

2.2.5 Radioterapia toracica in pazienti pediatriche e giovani adulte

Le pazienti pediatriche e le giovani donne trattate per una neoplasia con irradiazione al torace hanno un elevato rischio di cancro mammario [76]. L'incidenza del carcinoma mammario in questa popolazione, con stime comprese tra il 5% e il 14% entro i 40 anni di età [77] [78], è tra le più alte descritte per qualsiasi popolazione. Storicamente, il gruppo a più alto rischio è quello sopravvissuto al linfoma di Hodgkin durante l'infanzia, trattato con alte dosi di radiazioni in un campo esteso toracico [79] [80]. Tuttavia, gli studi hanno anche riportato un aumentato rischio di cancro mammario tra i sopravvissuti al linfoma di Hodgkin trattati con radioterapia usando volumi ridotti e dosi più basse [81]. Anche le pazienti pediatriche e le giovani donne trattate per altri tumori con alte dosi di radiazioni sul tessuto mammario hanno un rischio elevato [82] [83] [84].

2.2.5.1 Le caratteristiche delle pazienti sottoposte ad irradiazione toracica in età infantile e adolescenziale

Lo studio di Moskowitz et al. dimostra chiaramente, come riportato nella *Fig 12*, che 203 donne, con un'età media di 39 anni (intervallo da 6 a 59 anni), a distanza di radioterapia della parete toracica, hanno avuto una diagnosi di cancro mammario. Il tempo mediano dalla diagnosi del carcinoma infantile all'insorgenza del carcinoma mammario è stato di 23 anni (range da 7 a 41 anni). L'età media alla diagnosi di carcinoma mammario era di 39 anni (range da 24 a 59) [76].

Characteristic	All Participants (N = 1,230)		Breast Cancer (n = 203)		No Breast Cancer (n = 1,027)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Primary childhood cancer						
Hodgkin lymphoma	678	55.1	167	82.3	511	49.7
Wilms tumor	143	11.6	7	3.4	136	13.2
Non-Hodgkin lymphoma	99	8.1	9	4.4	90	8.8
Neuroblastoma	90	7.3	1	0.5	89	8.7
Leukemia	81	6.6	4	2.0	77	7.5
Bone tumor	75	6.1	12	5.9	63	6.1
Soft tissue sarcoma	55	4.5	3	1.5	52	5.1
CNS tumor	9	0.7	0	0.0	9	0.9
Age at diagnosis of primary cancer, years						
Median	13.0		15.0		12.0	
Range	0-20		3-20		0-20	
Year of diagnosis						
1970-1974	299	24.3	73	36.0	226	22.0
1975-1979	379	30.8	75	37.0	304	29.6
1980-1984	412	33.5	43	21.1	369	36.0
1985-1986	140	11.4	112	5.9	128	12.4
Selected cancer therapies						
Alkylating agent chemotherapy	608	57.6	81	45.8	527	60.0
Pelvic radiation therapy	128	96.9	10	5.0	118	11.5
Race or ethnic group						
White, non-Hispanic	1,112	90.4	192	94.5	920	89.6
Black, non-Hispanic	25	2.0	2	1.0	23	2.2
Hispanic	65	5.3	8	4.0	57	5.6
Other	24	2.0	1	0.5	23	2.2
Unknown	4	0.3	0	0.0	4	0.4
Age at last follow-up, years						
Median	37.3		38.6		36.9	
Range	6.0-58.8		23.7-58.7		6.0-58.2	
Duration of follow-up, years						
Median	25.9		24.1		26.2	
Range	8.4-40.6		10.7-40.6		8.4-38.4	
Vital status						
Alive at last point of contact	925	75.2	141	69.5	784	76.3
Dead at last point of contact	305	24.8	62	30.5	243	23.6

Fig. 12 Caratteristiche demografiche e correlate al carcinoma mammario nelle sopravvissute al cancro femminile nell'infanzia trattate con irradiazione al torace.

Inoltre, questo studio indaga gli esiti a lungo termine di questa popolazione a un tumore infantile trattato con irradiazione al torace per comprendere l'incidenza e dei fattori di rischio cumulativi per il cancro mammario. Questo poiché le linee guida “International Late Effects of Childhood Cancer” raccomandano per la sorveglianza del carcinoma mammario nelle donne trattate per cancro prima dei 30 anni con irradiazione toracica ≥ 20 Gy. La sorveglianza del carcinoma mammario in questo gruppo di donne ad altro rischio prevede un programma di screening con una mammografia annuale e la risonanza magnetica mammaria a partire dall'età di 25 anni o 8 anni dopo il trattamento con radiazioni, a seconda di quale evento si verifichi per ultimo. Tuttavia, Moskowitz et al. , al fine di completare le linee guida sopra citate, hanno esplorato il ruolo della radiazioni, in base alla dose erogata ed al volume di tessuto mammario esposto, desumendo che esiste un rischio di carcinoma

mammario associato a dosi di radiazioni toraciche <20 Gy, in particolare tra 10Gy e 19 Gy, giacché si tratta di un intervallo di dosi di comune applicazione nella terapia contemporanea [85].

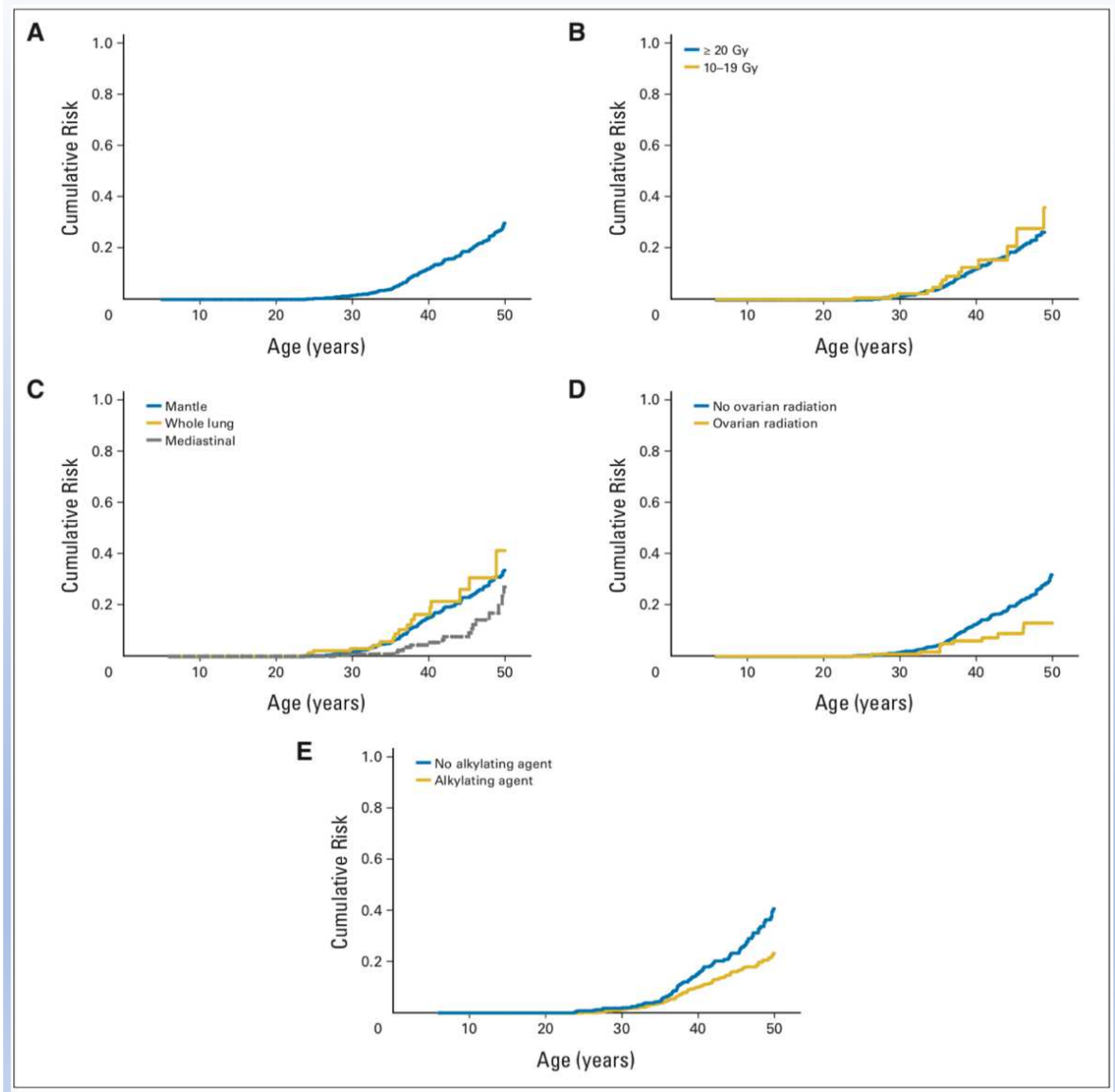


Fig. 13 Rischio cumulativo di carcinoma mammario nelle donne trattate per carcinoma infantile con irradiazione toracica (A) in generale e per terapia del cancro infantile: (B) dose di radiazioni toraciche; (C) campo di irradiazione del torace; (D) ovaie nel campo di irradiazione simultanea; (E) agenti alchilanti.

Table 2. SIRs of Breast Cancer by Childhood Cancer Diagnosis and Treatment

Characteristic	No. of Participants	No. of Person-Years of Risk	No. of Breast Cancer Cases		SIR	95% CI
			Observed	Expected		
Total group	1,230	23,920	203	9.3	21.9	19.1 to 25.2
Primary field of chest irradiation, dose in Gy						
Mantle (median, 40; range, 5 to 54)	603	12,012	156	6.5	24.2	20.7 to 28.3
Mediastinal (median, 30; range, 3 to 54)	239	4,732	20	1.5	13.0	8.4 to 20.2
Whole lung (median, 14; range, 2 to 20)	116	2,198	17	0.4	43.6	27.1 to 70.1
Total body (median, 12; range, 4 to 16)	69	1,118	4	0.2	19.3	7.3 to 51.5
Abdominal (median, 20; range, 4 to 40)*	77	1,579	2	0.2	10.8	2.7 to 43.2
Posterior chest (median, 31; range, 6 to 54)†	54	982	0	0.2	0.0	—
Other one-sided anterior (median, 41; range, 10 to 61)	53	1,073	3	0.3	9.9	3.2 to 30.6
Dose of radiation to chest, Gy						
10-19‡	159	2,939	15	0.5	30.6	18.4 to 50.7
≥ 20	916	18,211	179	8.5	21.2	18.3 to 24.5
Ovaries irradiated						
No	1,102	21,259	193	8.1	23.7	20.6 to 27.3
Yes	128	2,661	10	1.1	8.8	4.7 to 16.4
Alkylating agents						
No	418	8,782	89	4.1	22.7	18.4 to 28.0
Yes	805	14,997	113	4.0	21.4	17.8 to 25.8
Childhood cancer group						
Hodgkin lymphoma	678	13,533	167	7.2	23.1	19.8 to 26.8
Other cancer	552	10,387	36	2.0	17.8	12.9 to 24.7
Age at diagnosis, years						
0-9	402	7,983	11	0.7	14.8	8.2 to 26.8
10-14	353	6,864	66	2.4	27.5	21.6 to 35.0
15-20	475	9,031	126	6.1	20.6	17.3 to 24.6

Abbreviation: SIR, standardized incidence ratio.
 *Abdominal field extending above diaphragm.
 †Posterior thoracic or paravertebral fields.
 ‡Irradiation fields represented in this group include mantle (n = 3), mediastinal (n = 30), whole lung (n = 46), hemithorax (n = 4), total body (n = 43), paravertebral/posterior chest (n = 11), and abdominal (n = 22).

Fig. 14 SIR del cancro mammario in base alla diagnosi e al trattamento del cancro infantile

Analizzando la Fig. 13 e Fig.14, si desume il rischio cumulativo di carcinoma mammario nelle donne trattate per carcinoma infantile con irradiazione toracica, e, embricando i diversi fattori di rischio, si delinea così un quadro quanto più esaustivo di questa categoria di donne ad alto rischio:

- A- mostra il rischio di cancro mammario in base all'età per l'intera coorte. All'età di 50 anni, l'incidenza cumulativa di carcinoma mammario è stata del 30% (IC al 95%, da 25 a 34).
- B- mostra il rischio di cancro mammario in base alla dose erogata di radiazioni. Sebbene l'analisi conferma l'elevato rischio di carcinoma mammario nelle donne trattate con ≥ 20 Gy, dimostra che anche le donne trattate con 10-19 Gy hanno un elevato rischio di carcinoma mammario (Fig. 15: SIR, 30,6; IC al 95%, 18,4-50,9).
- C- viene approfondito il rischio di cancro mammario in base al campo primario di irradiazione toracica. I campi di irradiazione toracica presi in considerazione sono i seguenti: (I) Campo a mantellina; (II) Campo WLI (whole lung irradiation); (III) Campo mediastinico).

Le donne trattate con WLI hanno ricevuto dosi più basse di radiazioni (mediana, 14 Gy) ma ad un volume maggiore di tessuto mammario rispetto alle donne trattate con campo a mantellina (mediano, 40 Gy) o irradiazione del campo mediastinico (mediana, 30 Gy). L'incidenza cumulativa di carcinoma mammario nelle donne che hanno ricevuto WLI è stata simile a quelle che hanno ricevuto irradiazione del campo del mantello ed elevata rispetto alle donne che sono state trattate con irradiazione del campo mediastinico. I rapporti del tasso di incidenza (vd *Fig. 14*), aggiustati per la dose, erano 1,8 (IC 95%, 0,9-3,9; $P = 0,07$) per confrontare WLI con irradiazione del campo a mantellina e 3,4 (IC 95%, 1,6-7,2; $P = 0,001$) per confrontare WLI con irradiazione mediastinica. Le donne trattate con irradiazione mediastinica avevano un rischio significativamente ridotto di carcinoma mammario rispetto alle donne trattate con dosi simili di radiazioni sul campo a mantellina (rapporto di incidenza aggiustato per dose, 0,5; IC al 95%, 0,3 a 0,9; $P = 0,013$). Tuttavia, il loro rischio era ancora significativamente aumentato rispetto alla popolazione generale.

- D- Il trattamento con un campo di irradiazione che includeva le ovaie ha ridotto il rischio di cancro mammario. Questa riduzione è rimasta statisticamente significativa dopo l'aggiustamento per la dose di radiazione toracica (tasso di incidenza aggiustato, 0,3; IC al 95%, da 0,2 a 0,7; $P = 0,003$).
- E- Al contrario, il trattamento con la chemioterapia con agenti alchilanti non ha modificato materialmente il rischio di carcinoma mammario (rapporto percentuale di incidenza aggiustato, 1,1; IC al 95%, da 0,8 a 1,4; $P = .75$;))

Una relazione lineare tra la dose assorbita di radiazioni mammarie, stimata dalla dosimetria delle radiazioni, e il rischio di cancro mammario è stata precedentemente segnalata tra i sopravvissuti al cancro infantile [82]. Questa relazione è stata utilizzata per stabilire la soglia di dose di radiazione più bassa a 20 Gy nelle raccomandazioni di sorveglianza del cancro mammario dell'International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group [84] [86].

Un'osservazione clinicamente importante e nuova dello studio è che le radiazioni terapeutiche a dosi inferiori <20 Gy (da 10 a 19 Gy) su un grande volume di tessuto mammario sono associate a un rischio sostanzialmente elevato tra le giovani donne.

Il WLI, usato per trattare le metastasi polmonari delle neoplasie solide pediatriche, più frequentemente per il tumore di Wilms e il sarcoma di Ewing, viene generalmente somministrato a una dose da 12 a 15 Gy, ben al di sotto del limite di 20 Gy in accordo con le Linee guida sulla sorveglianza del carcinoma mammario. Tuttavia, l'età di insorgenza del carcinoma mammario e la pendenza della curva di incidenza cumulativa sono abbastanza simili a quelle dei sopravvissuti al linfoma di Hodgkin. Ciò suggerisce che le donne trattate con 10-19 Gy di radiazioni, in particolare quelle con WLI, trarrebbero beneficio dall'avvio precoce della sorveglianza del carcinoma mammario, simili a quelli attualmente sottoposti a screening secondo le raccomandazioni del gruppo internazionale [85].

Inoltre, estendendo i tassi di incidenza cumulativi dopo i 50 anni, lo studio conferma precedenti rapporti secondo cui la riduzione del volume del tessuto mammario irradiato attraverso la modalità a mantellina o tramite il campo mediastinico è associata a una minore incidenza di carcinoma mammario [79] [81]. Tuttavia, questa incidenza è ancora significativamente elevata rispetto a quella nella popolazione generale, il che suggerisce che le pazienti trattate con terapia contemporanea tra cui 20-25 Gy nel campo mediastinico trarranno comunque beneficio dallo screening del cancro mammario. Da notare che un limite di questo studio è rappresentato dalla scarsità dei dati per le donne trattate con WLI dopo i 45 anni di età, restringendo la capacità di trarre conclusioni oltre quell'età.

2.2.5.2 Il confronto tra sopravvissuti al carcinoma infantile e i portatori di mutazione BRCA

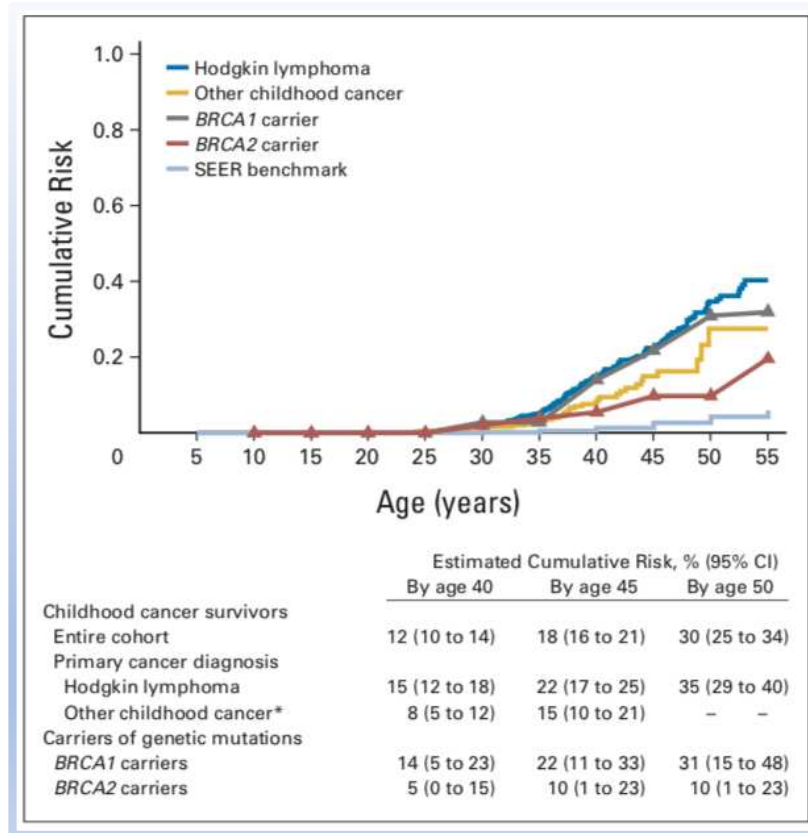


Fig. 16 Rischio cumulativo di cancro mammario. Il rischio di carcinoma mammario tra le donne trattate per carcinoma infantile con irradiazione toracica è in contrasto con il rischio di carcinoma mammario in portatrici di mutazioni BRCA1 o BRCA2 e donne nella popolazione generale degli Stati Uniti, con una distribuzione per anno di nascita che riflette i partecipanti al CCSS (Childhood Cancer Survivor Study). (*) Insufficiente follow-up in questo gruppo per fornire stime affidabili del rischio cumulativo di carcinoma mammario entro i 50 anni di età.

La Fig.16 mostra l'incidenza cumulativa del carcinoma mammario per i sopravvissuti al carcinoma infantile separatamente ai sopravvissuti al linfoma di Hodgkin e i sopravvissuti ad altri tumori infantili in confronto con i portatori di mutazione BRCA. Il rischio cumulativo di carcinoma mammario tra i portatori di mutazione BRCA1 e BRCA2 era rispettivamente del 31% (IC al 95%, da 15 a 48) e del 10% (IC al 95%, da 1 a 23). Nei sopravvissuti al linfoma di Hodgkin, l'incidenza cumulativa di carcinoma mammario entro i 50 anni era del 35% (IC 95%, da 29 a 40). Non viene fornita una stima dell'incidenza cumulativa oltre i 50 anni per gli altri sopravvissuti al cancro infantile, poiché il numero di donne che hanno raggiunto questa età era troppo piccolo per una stima attendibile.

Le donne trattate per un tumore infantile con irradiazione toracica possono essere paragonate con un'altra popolazione ad alto rischio, ormai consolidata, le donne con mutazioni genetiche ad alta penetranza [87]; tuttavia, in che modo l'incidenza del carcinoma mammario differisca tra queste due popolazioni ad alto rischio, non è ancora stato ben studiato. Lo studio di Moskowitz et al. evidenzia come l'entità di rischio di carcinoma mammario entro i 50 anni di età nei sopravvissuti al cancro infantile è paragonabile a quella delle stime basate sulla popolazione portatrice di mutazione *BRCA*. Il rischio cumulativo è notevolmente simile tra le portatrici di mutazione *BRCA1* e sopravvissuti al linfoma di Hodgkin. L'analisi suggerisce inoltre che le donne trattate con irradiazione toracica per un tumore dell'infanzia diverso dal linfoma di Hodgkin, sebbene varia rispetto al trattamento radiante, hanno un profilo di rischio inferiore ma comunque sostanzialmente elevato rispetto alla popolazione generale.

Questo confronto di popolazioni ad alto rischio evidenzia la necessità di considerare la possibilità di fornire alle giovani donne come alle pazienti pediatriche trattate con irradiazione toracica un modello di assistenza che includa comunicazione e consulenza sui rischi, sorveglianza del carcinoma mammario e strategie di prevenzione simili all'approccio usato con donne che hanno un alto rischio familiare genetico *BRCA1* e *BRCA2*.

2.2.5.3 Mortalità tra i sopravvissuti al cancro infantile

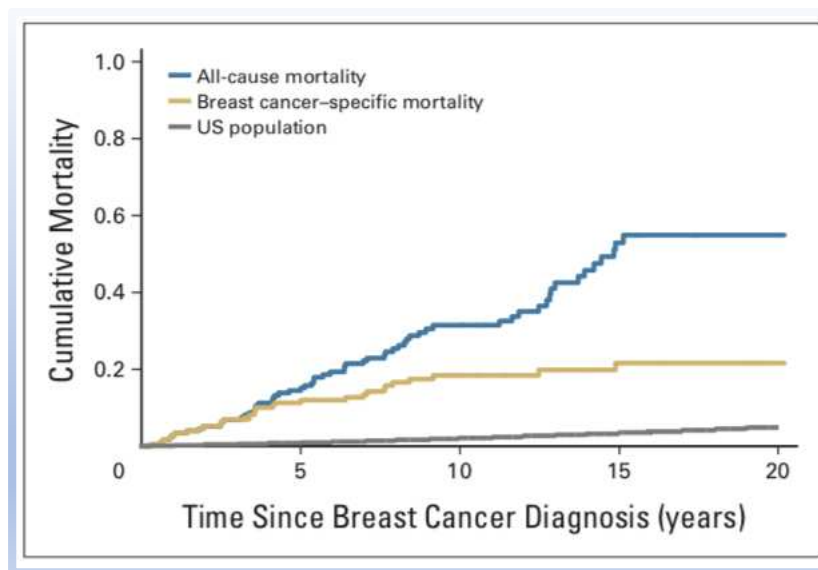


Fig. 17 Morte dopo cancro mammario tra i sopravvissuti al cancro infantile trattati con irradiazione al torace. Mortalità specifica per tutte le cause e carcinoma mammario dopo carcinoma mammario dopo radioterapia toracica per carcinoma infantile rispetto alla mortalità attesa, età e anno standardizzati per la popolazione statunitense.

La Fig. 17 descrive un alto tasso di mortalità nei sopravvissuti al cancro infantile diagnosticati con carcinoma mammario. Tra le donne con diagnosi di carcinoma mammario dopo un tumore infantile, 62 sono decedute a seguito di una diagnosi di tumore mammario; 30 di questi decessi erano attribuibili al cancro mammario. La mortalità per tutte le cause a 5 e 10 anni era rispettivamente del 15% (IC al 95%, da 11 a 22) e del 32% (IC al 95%, da 25 a 40). La mortalità specifica per carcinoma mammario era del 12% (IC 95%, 8-18) e 19% (IC 95%, 13-25) a 5 e 10 anni, rispettivamente. Non hanno trovato alcuna differenza nella sopravvivenza in base alla dose di radiazione toracica.

Le ragioni di questo alto tasso di mortalità meritano ulteriori studi. Da notare che lo studio di Moskowitz et al, è limitato dalla mancanza di informazioni sullo stadio del carcinoma mammario al momento della diagnosi.

3 Strategie di riduzione del rischio in donne ad alto rischio genetico

Le strategie di riduzione del rischio prevedono, come primo step, l'identificazione di una donna ad alto rischio genetico, successivamente un programma di sorveglianza clinico-strumentale personalizzato e la valutazione di una chirurgia di riduzione del rischio (mastectomia), i cui rischi e benefici vanno discussi con la paziente (consulenza oncogenetica post-test) [3]. Essendo tutte le opzioni gravate da importanti limitazioni e legate a variabili individuali, la valutazione complessiva deve essere condotta in modo appropriato e multidisciplinare da un team "del rischio" e condivisa con la donna in carico. Quest'ultima, dopo un esaustivo processo di counselling post-test genetico e clinico multidisciplinare, che fornisca un'informazione meticolosa inclusiva dei limiti delle conoscenze attuali, deve essere libera di optare per le scelte che considera più opportune per sé in un preciso momento della sua vita, ricordando che le strategie disponibili sono spesso complementari e possono essere integrate, alternate e modulate su base individuale [23]. In questa fase, l'aspetto relazionale/comunicativo e l'attenzione agli aspetti psico-sociali è di fondamentale importanza al fine di aiutare la donna ad effettuare delle scelte consapevoli. Un modello probabilistico sviluppato da Kurian et al. [88] evidenzia che senza alcun intervento (cioè né screening né mastectomia profilattica) la probabilità di sopravvivenza a 70 anni è pari al 53% e al 71% rispettivamente per le portatrici di mutazione *BRCA1* e *BRCA2*, rispetto all'84% della sopravvivenza della popolazione generale femminile negli USA; mentre la mastectomia profilattica a 25 anni aumenta la sopravvivenza globale a 70 anni d'età fino al 79% nelle donne con mutazione *BRCA1* e fino all'83%, simile a quella della popolazione femminile generale (84%), nelle portatrici di mutazione *BRCA2*.

3.1 Il test genetico

Il test *BRCA* viene generalmente eseguito in una paziente con tumore della mammella o dell'ovaio che presenti caratteristiche cliniche e/o familiari sospette per una mutazione di *BRCA*. La presenza di una mutazione *BRCA* individua donne sane che sono ad alto rischio di sviluppare carcinoma mammario oppure, nel caso di donne già con una diagnosi di carcinoma mammario, quelle donne ad alto rischio di sviluppare un altro tumore primitivo mammario od ovarico. Quando il risultato del test *BRCA* è informativo, cioè viene

identificata una variante patogenetica o probabilmente patogenetica, il test genetico mirato (cioè la ricerca della variante familiare) può essere esteso agli altri membri della famiglia che desiderino effettuarlo, a partire dai 18 anni di età. La probabilità di aver ereditato la variante è del 50% per ogni figlio di un individuo portatore di mutazione BRCA, indipendentemente dal sesso del genitore portatore, dal sesso del figlio e dal suo ordine di nascita. La stessa probabilità, salvo situazioni particolari, si applica anche ai fratelli/sorelle di un individuo portatore [3] [23].

Attualmente, il test BRCA su sangue periferico (test costituzionale o germinale) per la ricerca di mutazioni costituzionali è eseguito in molti laboratori attraverso metodologie ampiamente validate di sequenziamento del DNA. L'analisi di sequenza della porzione codificante dei geni *BRCA1* e *BRCA2* (esoni e giunzioni esoni/introni) permette di individuare piccole variazioni della sequenza del DNA (singoli cambiamenti nucleotidici, inserzioni/delezioni da poche paia a qualche decina di basi) e consente di identificare circa il 90% delle mutazioni a carico di questi geni. A completamento, deve essere eseguita la ricerca di ampi riarrangiamenti genici (es. delezioni di uno o più esoni o dell'intero gene), che rappresentano una frazione variabile da popolazione a popolazione delle mutazioni BRCA germinali, globalmente pari a circa il 10%. Le mutazioni BRCA di tipo costituzionale (presenti in ogni cellula dell'organismo) identificabili in pazienti affette da carcinoma mammario sono solitamente ereditate dalla madre o dal padre e raramente sono comparse per effetto di mutazioni *de novo* (meno dell'1% dei casi); in entrambi i casi, sono trasmissibili ai figli (50% di probabilità per ogni figlio/a).

3.1.1 Indicazioni al test genetico

L'indicazione all'esecuzione del test è basata generalmente sulla storia personale e familiare, e tiene conto degli elementi usualmente impiegati per il riconoscimento dei tumori legati a predisposizione ereditaria: numero di parenti affetti, tipo di neoplasia, tumori primitivi multipli, età alla diagnosi, caratteristiche istologiche, immuno-istochimiche e molecolari dei tumori. Queste variabili sono organizzate in criteri che, se soddisfatti, rendono indicato l'invio alla consulenza genetica; a questo proposito si può fare riferimento a quelli riportati nelle linee guida AIOM 2019 [3], che sono in accordo con quelli presenti nelle linee guida internazionali e con quelli recepiti da diverse Regioni italiane.

Storia personale di:
1.Carcinoma mammario maschile
2.Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico;
3.Donna con carcinoma mammario < 36 anni
4.Donna con carcinoma mammario triplo negativo < 60 anni;
5.Donna con carcinoma mammario bilaterale < 50 anni;
Storia personale di carcinoma mammario < 50 anni e familiarità di primo grado* per:
<ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma mammario < 50 anni; - Carcinoma ovarico non mucinoso o borderline a qualsiasi età; - Carcinoma mammario bilaterale; - Carcinoma mammario maschile;
Storia personale di carcinoma mammario > 50 anni e familiarità per carcinoma mammario, ovarico in 2 o più parenti in primo grado* tra loro (di cui uno in primo grado con lei*)
Storia familiare di: Variante patogenetica nota in un gene predisponente in un familiare

Fig. 18 Criteri per l'invio alla consulenza genetica oncologica del/della paziente con carcinoma mammario [3]

3.2 Sorveglianza clinico-strumentale

Bisogna fin da subito puntualizzare che l'utilizzo della sorveglianza senologica basata sulla risonanza magnetica mammaria (CE-MRI) annuale dai 25/30 anni ai 55-60 anni alternata o in associazione ad esami tradizionali (mammografia, ecografia mammaria) è una strategia di prevenzione secondaria del carcinoma mammario (CM) che si è rivelata efficace nella diagnosi precoce: pertanto la riduzione del "rischio" si riferisce in questo caso al rischio di morire e non al rischio di sviluppare un CM, che non viene modificato [23]. Ottimizzare lo screening per le donne a rischio elevato per lo sviluppo di CM è di fondamentale importanza. I pazienti devono capire che la capacità di rilevare il CM in una fase precoce dipende da molti fattori. Le dimensioni, la consistenza e la densità della mammella influenzano notevolmente sia l'individuazione della malattia mammaria con l'esame fisico sia il rilevamento della malattia mammaria con l'imaging. Sebbene l'esame clinico della

mammella da parte di un medico esperto abbia un valore nel rilevare il CM, è chiaro che l'imaging di sorveglianza di routine consente il rilevamento di una malattia subclinica. L'efficacia dello screening mammario può influenzare significativamente il processo decisionale del paziente sull'opportunità di optare per un attento programma di sorveglianza rispetto alla mastectomia risk reducing. I tre approcci di imaging mammario stabiliti sono la mammografia, la sonografia mammaria e la risonanza magnetica della mammella. La mammografia è stata la modalità di imaging standard per lo screening del CM per oltre tre decenni. Nella popolazione generale, è stato riferito che la mammografia di screening ha ridotto il tasso di mortalità associato al cancro mammario fino al 40% [89]. Tuttavia, nelle giovani donne ad alto rischio di CM, il tessuto mammario denso limita l'utilità della mammografia dello screening: la mammografia ha una sensibilità complessiva del 45% nelle donne con tessuto mammario denso [90]. Esiste un dibattito sostanziale sul miglior protocollo di screening per le donne a maggior rischio di cancro mammario. Le-Petross et al. [91] eseguì una revisione retrospettiva di 73 pazienti con mutazioni BRCA che subivano l'imaging con la risonanza magnetica ogni 6 mesi, alternandosi alla mammografia. Sono stati rilevati tredici tipi di cancro, 12 dei quali sono stati rilevati tramite risonanza magnetica, ma non attraverso lo studio di mammografia dello screening ottenuto 6 mesi prima, suggerendo che la risonanza magnetica dovrebbe essere aggiunta allo screening di donne con mutazioni genetiche note per aumentare la sensibilità di rilevazione del CM.

In uno studio [92] di 1275 donne con mutazioni BRCA seguito per una media di 3,2 anni, il cancro mammario è stato diagnosticato in 41 di 445 donne (9,2%) che avevano uno screening che includeva la risonanza magnetica, rispetto a 76 donne su 830 (9,2%) nel gruppo di confronto, che è stato sottoposto a screening senza risonanza magnetica; tuttavia, c'è stata una significativa riduzione dell'incidenza del cancro allo stadio avanzato nel gruppo di risonanza magnetica. I risultati a lungo termine di uno studio su 496 donne con mutazioni BRCA che sono state iscritte in uno programma di screening prospettico (dal 1997 al 2009) e hanno avuto la risonanza magnetica e la mammografia ogni anno, così come l'esame clinico della mammella semestrale, hanno dimostrato una sensibilità significativamente migliorata della risonanza magnetica rispetto alla sola mammografia (86 vs 19% durante l'intero periodo di studio, e 93 rispetto al 9% tra 2003 e 200).

Per uniformare le strategie di sorveglianza consigliate in donne portatrici di mutazione BRCA non sottoposte a chirurgia profilattica, sono recentemente state pubblicate le linee

guida della US Preventive Task Force che definiscono alcune raccomandazioni sulla base di una revisione sistematica [93] la quale non mostra vantaggi nell'effettuare uno screening intensivo in donne a rischio genetico. Inoltre, la RM annuale può dare una maggiore percentuale di falsi positivi ma in associazione alla mammografia mostra una sensibilità prossima al 100% [94].

Emerge quindi che un vantaggio costo-beneficio della RM annuale associata alla mammografia nelle donne portatrici di mutazione BRCA, anche se nessuno studio ha evidenziato un vantaggio in sopravvivenza [95]. L'aggiunta dell'ecografia mammaria alla mammografia rispetto alla sola mammografia è stata valutata in alcuni studi prospettici su donne a rischio dimostrando un incremento pari ad 1.1 per 1000 persone anno di detection-rate, anche se questo ha prodotto un contestuale aumento di falsi positivi [96].

3.3 Procedure di riduzione del rischio di Carcinoma mammario.

3.3.1 Modifiche stile di vita

L'impatto dello stile di vita e della dieta sul rischio di carcinoma mammario nelle donne portatrici di mutazione BRCA è stato valutato ed è stato evidenziato che l'introito calorico totale e il sovrappeso in età adulta si correlano ad un maggior rischio di carcinoma mammario BRCA-correlato [97].

Uno studio caso-controllo in famiglie con tumori mammari ed ovarici ha dimostrato che livelli sierici elevati di IGF-1 si associano ad una aumentata penetranza dei geni BRCA [98]. Pertanto, diversi studi specifici in donne BRCA-positive suggeriscono di abolire/ridurre alimenti (latte vaccino, proteine di origine animale) correlati ad un aumento ematico del fattore di crescita IGF-1 a vantaggio del consumo di soia e verdure, di un corretto peso corporeo e una regolare attività fisica [98]. La maggior parte di questi fattori fanno parte di "stili di vita" modificabili.

3.3.2 Chemioprevenzione

La maggior parte dell'attenzione alla prevenzione è stata rivolta allo sviluppo di farmaci per la prevenzione, noti anche come chemioprevenzione. Ad oggi, gli unici agenti approvati per

la chemioprevenzione nelle donne ad alto rischio sono il tamoxifene, il raloxifene e l'exemestane. Questi agenti riducono l'incidenza dei tumori ER-positivi e potrebbero non essere appropriati per gli individui a più alto rischio di sviluppo di tumori mammario ER-negativi, come i portatori di mutazione BRCA. Altri agenti sono in fase di studio per la chemioprevenzione del cancro mammario, tra cui bisfosfati, inibitori di cicloossigenasi (COX)-2, polimerasi (PARP), metformina e retinoidi.

L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) nel 2009 ha confermato il ruolo del tamoxifene (20 mg/die per 5 anni) quale agente chemiopreventivo per le donne a rischio di insorgenza di carcinoma mammario, ma i dati relativi alle portatrici sane di mutazione *BRCA1/2* sono molto limitati. Tutti gli studi prospettici ad oggi condotti in questa popolazione hanno fallito nel dimostrare un effetto statisticamente significativo nel ridurre il rischio di neoplasia mammaria per l'esiguo numero di donne valutate [99]. Una metanalisi pubblicata nel 2015 ha invece riportato una significativa riduzione del rischio di carcinoma mammario controlaterale, pari al 53% e al 61% nelle donne con mutazione rispettivamente di *BRCA1* e *BRCA2* [100]. Quindi, un trattamento di chemioprevenzione con tamoxifene 20 mg/die per 5 anni non ha dimostrato un beneficio reale nella prevenzione dell'insorgenza di neoplasia mammaria nelle donne sane portatrici di mutazione BRCA, tuttavia è stata confermata una riduzione dell'incidenza di tumore controlaterale nelle pazienti con carcinoma mammario portatrici di mutazione di BRCA. In base alle evidenze di riduzione del rischio di CM del 35% la farmacoprevenzione con tamoxifene per 5 anni è stata introdotta tra le opzioni possibili nelle raccomandazioni delle linee-guida NICE nel 2013. Nel 2017 è stata aggiunto raloxifene in alternativa a tamoxifene e anastrozolo per le donne ad alto rischio. Ad oggi l'indicazione all'uso degli inibitori dell'aromatasi per la chemioprevenzione del cancro della mammella non è registrata in alcun Paese ed il loro utilizzo è quindi off-label. La farmacoprevenzione non è indicata per le donne sottoposte a mastectomia bilaterale. Ed infine, da notare che, in Italia, la somministrazione di farmaci a scopo preventivo può avvenire solo in ambito di studi clinici o "off label" [3].

3.3.3 Chirurgia profilattica senologica

Al momento si ritiene che la chirurgia profilattica della mammella (MRR, mastectomia risk-reducing) rappresenta l'intervento più efficace di riduzione del rischio di sviluppare un

carcinoma mammario, sebbene non vi sia una chiara dimostrazione che una chirurgia mammaria di riduzione del rischio offra un beneficio in termini di sopravvivenza globale maggiore rispetto alla sorveglianza in donne sane portatrici di mutazione BRCA. Questo poichè i dati eterogenei, l'efficacia dei metodi di sorveglianza attiva in termini di diagnosi precoce e l'elevata possibilità di cura rendono improbabile la dimostrazione di un vantaggio in sopravvivenza.

Il rischio neoplastico non viene mai azzerato, tuttavia l'intervento di mastectomia bilaterale è in grado di ridurre di circa il 90% il rischio di sviluppare in futuro un tumore mammario, permanendo un rischio residuo pari a circa l'1-2% [101]. Il tipo di intervento può variare dalla mastectomia totale alla mastectomia skin sparing o nipple-skin sparing, che forniscono migliori risultati cosmetici. Sebbene i dati a riguardo siano limitati, la mastectomia nipple-sparing non sembra essere associata ad un aumentato rischio di recidiva locale e rappresenta in generale l'opzione di prima scelta, laddove sia tecnicamente fattibile. L'esecuzione della biopsia del linfonodo sentinella nelle pazienti sottoposte a una mastectomia di riduzione del rischio non è raccomandata, ma potrebbe essere considerata in casi selezionati laddove sia presente un sospetto clinico-radiologico che non possa essere escluso con la diagnostica preoperatoria.

La donna va informata dei benefici in termini di riduzione del rischio oncologico, che vanno ponderati rispetto ai rischi di complicanze ed alle possibili ed irreversibili conseguenze di una chirurgia estesa eseguita in un ambito di prevenzione e non di trattamento di una malattia.

La sede e il tipo di alterazione genetica (*BRCA1* vs *BRCA2*), varianti associate a rischi intermedi, la presenza/assenza di familiari con carcinoma mammario e l'età della donna vanno considerate nel processo decisionale, che va affrontato in maniera condivisa, rispettando le esigenze della donna.

3.3.3.1 Indicazioni alla mastectomia Risk-reducing (MRR)

A- Varianti patogenetiche BRCA1-BRCA2: In tutte le donne con riscontro di mutazione clinicamente rilevanti di BRCA1-BRCA2 e counselling genetico post-test, l'opzione MRR deve essere discussa contestualmente a tutte le altre

possibilità attualmente disponibili nell'ambito di una gestione multidisciplinare del rischio. La scelta finale è della donna.

- B- Mutazioni meno frequenti: Mutazioni con rischio analogo a BRCA (P53) o sindromi note causate da mutazioni con rischio di CM > 30% (STK11, PTEN, E-Caderina) rappresentano una possibile indicazione a MRR analogamente a BRCA e come tali devono essere incluse nel decision-making.
- C- Varianti BRCA a significato incerto – VUS: Le indicazioni alla MRR in questi casi è molto controversa e priva di evidenze scientifiche. Recentemente, le mutazioni BRCA VUS sono state incluse nella casistica di MRR, tuttavia allo stato attuale delle conoscenze in caso di VUS la MRR non rappresenta l'opzione di prima scelta. Ogni caso va individualizzato e discusso, in particolare alla luce della storia familiare e della valutazione del genetista sul tipo di VUS e del suo potenziale patogenetico. L'opzione chirurgica, se fortemente motivata, va discussa sottolineando le scarse evidenze di beneficio, non tralasciando la descrizione di costi e di complicanze. In casi selezionati il chirurgo insieme al team multidisciplinare può acconsentire a una richiesta della donna per la MRR.
- D- Assenza di mutazioni in donna con profilo di alto rischio eredo-familiare: In assenza di mutazioni documentate in una donna con storia familiare di rischio elevato di sviluppare un CM entro i 70 anni di vita, l'opzione di prima scelta è la sorveglianza senologica. La MRR può essere effettuata solo in casi altamente selezionati (es. fortissima familiarità), previa approfondita discussione con la donna, supporto psicologico e con consenso unanime del team multidisciplinare di gestione del rischio [23].

3.3.3.2 Efficacia della mastectomia Risk-Reducing

Cinque studi recenti svolti in Europa hanno dimostrato una riduzione del rischio superiore con l'impiego di una chirurgia senologica profilattica BPM (Mastectomia profilattica bilaterale). Tre studi olandesi hanno identificato donne con nota mutazione BRCA1 o BRCA2 o con forte storia familiare di cancro mammario che hanno subito una mastectomia con la rimozione del complesso capezzolo-areolare e coda ascellare. Durante il periodo di follow-up dopo BPM, che variava da 2,5 a 6,1 anni, non sono stati identificati nuovi tipi di

cancro [102] [103] [104]. Arver *et al.* ha individuato 129 donne portatrici di mutazione BRCA1/2 ad alto rischio che hanno subito BPM in otto ospedali in Svezia. Non sono stati osservati tumori mammari primari dopo un follow-up medio di 6,6 anni [105]. Infine, Evans *et al.* hanno raccolto dati da 202 donne portatrici di mutazione BRCA1 o BRCA2 da 10 centri europei e sottoposte a BPM. I dati di follow-up erano disponibili per il 98% delle donne e non sono stati identificati tumori mammari dopo un follow-up mediano di 7,5 anni [106].

3.3.3.3 Le tecniche chirurgiche

Due tipi di mastectomie che riducono il rischio possono essere applicate: mastectomia skin-sparing o nipple-sparing. In una mastectomia skin sparing, l'intera mammella e il complesso capezzolo-areolare vengono rimossi. Domande sulla necessità di rimozione del complesso capezzolo-areola hanno portato allo sviluppo e alla divulgazione della mastectomia che risparmia i capezzoli. Questa procedura conserva l'intero involucro della pelle e può migliorare ulteriormente i risultati cosmetici della ricostruzione della mammella. La mastectomia nipple-sparing è un'opzione particolarmente interessante per i pazienti sottoposti a BPM. Anche se inconfutabilmente superiori sono i risultati estetici della mastectomia nipple-sparing (NSM) rispetto alla mastectomia skin-sparing (SSM), importanti questioni devono essere considerate prima di selezionare la mastectomia NSM. Possono verificarsi complicazioni come la necrosi parziale o completa del capezzolo e si può compromettere la perdita di sensazione di capezzolo con mastectomia NSM. Il rischio di tali complicazioni dovrebbe essere chiaramente comunicato al paziente prima dell'intervento chirurgico. Nel contesto terapeutico, la preoccupazione principale con la mastectomia NSM è la sicurezza oncologica a lungo termine della procedura. In una meta-analisi di 20 articoli e un totale di 2207 pazienti affetti da cancro mammario sottoposti a mastectomie NSM, non vi sono state differenze significative nella sopravvivenza complessiva, nella sopravvivenza libera da malattie e nella ricorrenza locale con pazienti sottoposti a mastectomie SSM [107].

Per ridurre al minimo il rischio di comparsa di neoplasia, un'attenta selezione del paziente è fondamentale. I candidati ottimali per la mastectomia terapeutica NSM possono essere selezionati sulla base morfologia e sulla base delle dimensioni di partenza della mammella,

degli aspetti clinici, dell'esperienza del chirurgo, delle preferenze della donna, di eventuali esiti di pregressi interventi e/o trattamenti, di esigenze di simmetria. Deve essere ricercata la miglior tecnica ricostruttiva in funzione delle condizioni anatomiche e cliniche di partenza nonché delle preferenze della donna: a tal fine è indispensabile una pianificazione accurata tra il chirurgo senologo, la donna e il chirurgo plastico dedicato alla ricostruzione mammaria o lo stesso chirurgo senologo oncoplastico. Sebbene la ricostruzione mammaria sia una tappa di cruciale importanza per la maggior parte delle donne, alcune optano per nessun tipo di ricostruzione ("going flat"): tale preferenza deve essere rispettata evitando di esprimere pareri personali e assicurando sul fatto che, in caso di insoddisfazione, la ricostruzione può essere effettuata in tempi successivi [108].

Si ribadisce che l'abilità tecnica con cui è effettuata la MRR nell'asportazione meticolosa di tutto il tessuto ghiandolare macroscopicamente rilevabile è cruciale per mantenere un tasso molto basso di neoplasie dopo chirurgia [7]. Le sedi più frequenti di tali tumori sono il prolungamento ascellare, gli estremi periferici della ghiandola, i lembi cutanei incluso il NAC.

3.3.3.4 Complicanze dopo la mastectomia risk-reducing

La mastectomia di riduzione del rischio, come qualsiasi procedura chirurgica, è associata potenzialmente a complicazioni, più comunemente complicazioni legate all'infezione, alla guarigione delle ferite e al sanguinamento. La ricostruzione immediata della mammella al momento della mastectomia risk-reducing aumenta il rischio di complicanze [109]. Il tasso di complicanza associato alla mastectomia di riduzione del rischio è simile a quello associato alla mastectomia terapeutica. Nel complesso, la mastectomia che riduce il rischio è stata associata a un tasso di complicanza dell'8,0% [110]. Le complicanze più comuni sono state il sanguinamento, infezione e necrosi del lembo della pelle dopo mastectomia. In uno studio condotto su 269 donne sottoposte a BPM, il 79,5% delle quali ha avuto una procedura ricostruttiva, Barton e t al. [111] hanno riferito che il 64% dei pazienti aveva almeno una complicazione e che le complicazioni più comuni erano il dolore (35% dei pazienti), l'infezione (17%) e il sieroma (17%). Il ventisette per cento dei pazienti aveva una complicazione che avrebbe potuto richiedere una revisione chirurgica. Il tasso di complicanza nelle donne che non hanno procedure ricostruttive è stato del 53%, il che è stato

significativamente inferiore ai tassi di complicità delle pazienti sottoposti a ricostruzione immediata.

4 Razionale della trattazione

Il trattamento di patologie ematologiche in pazienti pediatriche e giovani adulte è migliorato considerevolmente nell'ultimo decennio: molte pazienti usufruiscono di trattamenti all'avanguardia basati sulla combinazione di chemioterapia e radioterapia localizzata. Con il miglioramento dei tassi di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di carcinoma infantile, la tossicità a lungo termine, in particolar modo l'aumentata incidenza di neoplasie secondarie, è diventata la principale fonte di preoccupazione per i sopravvissuti.

Come sopra illustrato, numerosi studi hanno evidenziato che le sopravvissute alle patologie ematologiche, trattate con irradiazione toracica, hanno un aumentato rischio di sviluppare un carcinoma mammario: gli studi epidemiologici confermano che nelle donne con una storia positiva per linfoma, la neoplasia mammaria è il secondarismo oncologico più frequente.

Storicamente questo aumentato rischio è stato riconosciuto solo per le donne che avevano ricevuto un'irradiazione toracica maggiore dei 20 Gy; a questa categoria di rischio le linee guida dell'International Late Effects of Childhood Cancer raccomandano un programma di screening con una mammografia annuale e una risonanza magnetica mammaria a partire dall'età di 25 anni o 8 anni dopo il trattamento con radiazioni, a seconda di quale evento si verifichi per ultimo.

Queste linee guida risultano alquanto incomplete di fronte alla recente letteratura che evidenzia risultati nuovi e clinicamente importanti: la dimostrazione di un aumentato rischio, superiore a quello che è stato precedentemente riconosciuto, di cancro mammario nelle donne con storia di tumore infantile, anche in quelle trattate con dosi più basse di radiazioni (< 20 Gy), applicate ad un ampio campo di tessuto mammario.

Inoltre, si sottolinea che le sopravvissute al cancro infantile trattate con irradiazione toracica hanno un rischio di cancro mammario simile a quello delle portatrici di mutazione *BRCA*, un rischio significativamente più alto rispetto alle donne nella popolazione generale.

Ed infine si riporta la descrizione di un alto tasso di mortalità nelle sopravvissute al cancro infantile diagnosticate con carcinoma mammario.

Alla luce di questi risultati, è giustificato, se non doveroso, prendere in considerazione l'avvio di un programma di sorveglianza per carcinoma mammario in questa categoria di donne ad alto rischio, non sufficientemente salvaguardate fin ad oggi.

4.1 Scopo del lavoro

Lo scopo del lavoro è quello di investigare a fondo questa nuova categoria di donne ad alto rischio, donne sopravvissute ad una patologia ematologica in età pediatrica ed adolescenziale, che si ritrovano ad affrontare un'ulteriore, non rara, complicanza oncologica senza la garanzia di un programma personalizzato e standardizzato di sorveglianza.

La trattazione è finalizzata a raccogliere, in modo rigoroso e con carattere sistematico, tutti i nuovi casi di neoplasia mammaria, diagnosticati nelle pazienti sottoposte ad irradiazione toracica in età pediatrica ed adolescenziale.

Embricare poi queste informazioni raccolte con eventuali ed ulteriori fattori di rischio di carcinoma mammario, al fine di delineare, quanto più possibile, un quadro di rischio cumulativo per questa categoria di pazienti.

È possibile non solo avviarle ad un programma di controllo, ma fornire loro una valutazione clinica-senologica, indagando sulla anamnesi personale e ricostruendo la storia familiare; ed eventualmente, proporre loro un test genetico.

Una volta quantificato il livello di rischio, bisognerà definire un programma di riduzione dello stesso. Sulla base delle strategie di riduzione del rischio previste per il carcinoma mammario su base genetica, si potrà disegnare un programma di sorveglianza clinico-strumentale personalizzato, o un programma di chemioprevenzione, o la valutazione di una eventuale chirurgia di riduzione del rischio (mastectomia); rischi e benefici andranno attentamente valutati con la paziente.

Riassumendo, i punti attraverso cui è stato svolto prevedono:

- Identificare e valutare la popolazione sottoposta a radioterapia toracica per neoplasia ematologica in età infantile o adolescenziale ed embricare i dati con ulteriori fattori per neoplasia mammaria
- Somministrare un questionario alle pazienti, previo consenso informato, al fine di ottenere tutte le informazioni necessarie.
- Sviluppare statisticamente i dati.
- Tratteggiare una proposta di protocollo di sorveglianza per questa nuova categoria di donne ad alto rischio.

5 Materiali e metodi

I pazienti che hanno concesso il loro consenso informato al trattamento dei propri dati personali sono stati inclusi nello studio.

5.1 Arruolamento

I pazienti sono stati arruolati nello studio dopo aver valutato la loro idoneità all'inserimento rispettando i criteri di inclusione ed esclusione.

Criteri di inclusione:

- Sesso femminile.
- Sottoposte ad irradiazione toracica.
- Radioterapia ricevuta in età compresa tra i 10 e i 30 anni.
- Radioterapia ricevuta per patologia ematologica, in particolare per linfoma di Hodgkin e linfoma non Hodgkin.

Criteri di esclusione:

- Paziente deceduta.
- Recapito telefonico errato.
- Pazienti che non hanno risposto alle chiamate in tre giorni consecutivi.
- Pazienti con patologia ematologica, che tuttavia hanno ricevuto la sola chemioterapia ma non sono state sottoposte a radioterapia.
- Pazienti sottoposte a radioterapia per patologie ematologiche, in cui il campo mammario non era incluso nel trattamento con radiazioni.
- Rifiuto della paziente a partecipare allo studio.
- Pazienti che non hanno risposto all'email con questionario compilato e/o referti richiesti.

5.2 Raccolta dei dati

Per la raccolta dei dati e per la selezione dei pazienti per questo studio sono stati utilizzati:

- il server computerizzato del reparto di Clinica Ematologica, degli Ospedali Riuniti di Ancona, in cui sono stati individuati i nominativi delle pazienti in base ai criteri di inclusione sopra citati e successivamente sono stati estrapolati i recapiti telefonici.
- la cartella dati cartacea del reparto di Radioterapia, degli Ospedali Riuniti di Ancona, per redigere un elenco delle pazienti sottoposte a radioterapia prima del 1990.
- il server computerizzato del reparto di Onco-ematologia pediatrica, della Azienda Ospedaliera Salesi, grazie a cui si è ottenuto un elenco delle pazienti pediatriche.


La raccolta dei dati è stata effettuata nel periodo che va da Settembre 2019 a Maggio 2020.

5.3 Procedimento

- Selezionati e valutati i nominativi raccolti, secondo i criteri d'inclusione ed esclusione sopracitati.
- Inseriti i dati in un file Excel ed estrapolati i recapiti telefonici mancanti tramite accesso al database del Centro Unico Prenotazioni Marche.
- Stabilito un contatto telefonico con la diretta interessata, durante il quale è stato dettagliatamente spiegato la finalità dello studio e le fasi attraverso cui sarebbe stato attuato.
- Somministrato un questionario tramite e-mail, previa telefonata, al fine di raccogliere sistematicamente tutte le informazioni necessarie a questa trattazione.
- Recepito I) consenso informato, firmato dalla paziente stessa. II) il questionario compilato dalla stessa. III) gli eventuali referti eco e/o mammografici che la paziente ha svolto recentemente.
- Analizzati i dati estrapolati al fine di confermare questa categoria di donna ad alto rischio, del tutto paragonabile ad un profilo con mutazione genetica BRCA1/BRCA2.
- Tratteggiata una proposta di protocollo ritagliata ad hoc per questa nuova categoria di donne ad alto rischio.

5.4 Il questionario

Dipartimento di Specialità Mediche e Chirurgiche



CHIRURGIA SENOLOGICA

Direttore: *Prof. Carlo Mariotti*

Gentile Signora,

Come anticipato telefonicamente, il reparto di Chirurgia Senologica degli Ospedali Riuniti di Ancona sta provvedendo a questo studio rivolto alle pazienti che sono state sottoposte ad irradiazione toracica in età pediatrica o adolescenziale per valutarne lo stato senologico.

Oltre a chiederle di compilare il questionario che le sottoponiamo, saremmo anche disponibili ad incontrarla in ospedale per una valutazione senologica clinico-strumentale.

Può far riferimento per qualsiasi dubbio o chiarimento ai seguenti numeri 3924750710; 3356813912 (qualora non ricevesse risposta, si prega di lasciare un messaggio su WhatsApp).

La ringraziamo anticipatamente per la Sua collaborazione,

Carlo Mariotti.

CONSENSO INFORMATO

Io sottoscritto/a _____ Nato/a a _____ il _____.

Dichiaro di:

- aver letto attentamente questo modulo;
- aver ricevuto dal medico esaminatore le informazioni e i chiarimenti richiesti;
- acconsentire con la sottoscrizione della presente alla compilazione del questionario;
- acconsentire al trattamento dei dati esclusivamente per attività di ricerca.

Data _____ Firma _____.

<p>Direttore</p> <p>Dr. Carlo Mariotti Tel. 071.596.3043 071.596.3322</p> <p>Segreteria</p> <p>Tel. 071.596.3043 071.596.3416 <i>(orario: lun-ven 9.00-13.00)</i></p> <p>Appuntamenti</p> <p>Tel. 071.596.3416 800.098.798 (CUP) 199.419.891 (CUP)</p>	<p>Medici</p> <p>Dr. Enrico Lenti Tel. 071.596.4962</p> <p>Dr. Francesco Braccioni Tel. 071.596.5382</p> <p>Dr. Marco Gentili Tel. 071.596.6623</p> <p>Dr.ssa Maria Cristina Carrara Tel. 071.596.5379</p> <p>Coordinatore: Dott.ssa Michela Francoletti Tel. 071.596.4745</p>	<p>Infermieri</p> <p>Caliroy Amantini Anna Quaranta Anna Romano Lida Caporelli Tel. 071.596.3416 071.596.5217</p> <p>Degenza</p> <p>Infermieri: Tel. 071.596.5654</p>	<p>Ambulatori</p> <p>Tel. 071.596.5217</p> <p>Sala Interventistica</p> <p>Tel. 071.596.5008</p> <p>Ambulatorio Breast Unit</p> <p>Case Manager</p> <p>Tel. 071.596.5501 071.596.5502</p>
--	---	--	--

Fig. 19 Il questionario, il consenso informato, pag.1.



CHIRURGIA SENOLOGICA

Direttore: *Prof. Carlo Mariotti*

Questionario per la valutazione di rischio per pazienti sottoposte ad irradiazione toracica in età pediatrica e adolescenziale.

Cognome: _____ Nome: _____ età _____
 Data di Nascita: _____ Luogo di Nascita: _____
 Telefono: _____ Comune di Residenza: _____

Per favore, compili la seguente check-list nella apposita casella:

Anamnesi patologica:

Neoplasia pregressa	
Data di diagnosi	
Età alla diagnosi	
Chemioterapia	SI / NO
Data inizio radioterapia (RT)	
Durata radioterapia (RT)	
Tipo di radioterapia (RT)	
Patologie concomitanti	

Fattori di rischio:

Fumo:	SI / NO
Alcool:	SI / NO
PESO attuale:	
ALTEZZA attuale:	

Direttore

Dr. Carlo Mariotti
 Tel. 071.596.3043
 071.596.3322

Segreteria

Tel. 071.596.3043
 071.596.3416
(orario: lun-ven 9.00-13.00)

Appuntamenti

Tel. 071.596.3416
 800.098.798 (CUP)
 199.419.891 (CUP)

Medici

Dr. Enrico Lenti
 Tel. 071.596.4962
Dr. Francesco Braccioni
 Tel. 071.596.5382
Dr. Marco Gentili
 Tel. 071.596.6623
Dr.ssa Maria Cristina Carrara
 Tel. 071.596.5379

Coordinatore:
Dott.ssa Michela Francoletti
 Tel. 071.596.4745

Infermieri

Callroy Amantini
Anna Quaranta
Anna Romano
Lida Caporelli
 Tel. 071.596.3416
 071.596.5217

Degenza

Infermieri:
 Tel. 071.596.5654

Ambulatori

Tel. 071.596.5217

Sala Interventistica

Tel. 071.596.5008

Ambulatorio Breast Unit

Case Manager

Tel. 071.596.5501
 071.596.5502

Fig. 20 Il questionario, pag. 2.



Dipartimento di Specialità Mediche e Chirurgiche

CHIRURGIA SENOLOGICA

Direttore: *Prof. Carlo Mariotti*

Età prima mestruazione:	
Mestruazioni regolari?	SI / NO
Menopausa? Se SI, quando?	SI / NO
Ha avuto una gravidanza? Se SI, compili elenco sottostante:	SI / NO
Numero gravidanze:	
Età del primo concepimento:	
Aborti:	
Si è sottoposta a terapie ormonali? Se SI, compili elenco sottostante:	SI / NO
Pillola contraccettiva?	SI / NO
Altra terapia ormonale?	SI / NO
Ha un parente che ha sviluppato una neoplasia al seno? Se SI, compili elenco sottostante:	SI / NO
Parente 1: grado di parentela, Neoplasia diagnosticata, Intervento svolto	
Parente 2: grado di parentela, Neoplasia diagnosticata, Intervento svolto	
Parente 3: grado di parentela, Neoplasia diagnosticata, Intervento svolto	

Direttore

Dr. Carlo Mariotti
Tel. 071.596.3043
071.596.3322

Segreteria

Tel. 071.596.3043
071.596.3416
(orario: lun-ven 9.00-13.00)

Appuntamenti

Tel. 071.596.3416
800.098.798 (CUP)
199.419.891 (CUP)

Medici

Dr. Enrico Lenti
Tel. 071.596.4962
Dr. Francesco Braccioni
Tel. 071.596.5382
Dr. Marco Gentili
Tel. 071.596.6623
Dr.ssa Maria Cristina Carrara
Tel. 071.596.5379

Coordinatore:
Dott.ssa Michela Francoletti
Tel. 071.596.4745

Infermieri

Calroy Amantini
Anna Quaranta
Anna Romano
Lida Caporelli
Tel. 071.596.3416
071.596.5217

Degenza

Infermieri:
Tel. 071.596.5654

Ambulatori

Tel. 071.596.5217

Sala Interventistica

Tel. 071.596.5008

Ambulatorio Breast Unit

Case Manager

Tel. 071.596.5501
071.596.5502

Fig. 21 Il questionario, pag. 3.



Dipartimento di Specialità Mediche e Chirurgiche

CHIRURGIA SENOLOGICA

Direttore: *Prof. Carlo Mariotti*

Scheda senologica:

Si è sottoposta ad una visita senologica? Se SI, quando?

SI / NO

Le è stato mai proposto di fare una visita senologica?

SI / NO

Ha mai sentito parlare di test genetico per il tumore mammario?

SI / NO

Sarebbe disposta a svolgere una visita senologica, nonostante l'emergenza Covid-19, con adeguati sistemi di protezione?

SI / NO

E' stata sottoposta ad una ecografia al seno? Se SI, allegli referto/i.

SI / NO

E' stata sottoposta ad una mammografia al seno? Se SI, allegli referto/i.

SI / NO

E' stata sottoposta ad una Risonanza Magnetica al seno? Se SI, allegli referto/i.

SI / NO

Patologie senologiche accertate:

Ha sofferto di qualche patologia al seno, prima della RT? Se SI, quale?

Ha sofferto di qualche patologia al seno, dopo la RT? Se SI, quale?

Si è sottoposta ad interventi chirurgici al seno? Se SI, quali?

Grazie per la gentile collaborazione.

Direttore

Dr. Carlo Mariotti
Tel. 071.596.3043
071.596.3322

Segreteria

Tel. 071.596.3043
071.596.3416
(orario: lun-ven 9.00-13.00)

Appuntamenti

Tel. 071.596.3416
800.098.798 (CUP)
199.419.891 (CUP)

Medici

Dr. Enrico Lenti
Tel. 071.596.4962
Dr. Francesco Braccioni
Tel. 071.596.5382
Dr. Marco Gentili
Tel. 071.596.6623
Dr.ssa Maria Cristina Carrara
Tel. 071.596.5379

Coordinatore:

Dott.ssa Michela Francoletti
Tel. 071.596.4745

Infermieri

Calioy Amantini
Anna Quaranta
Anna Romano
Lida Caporelli
Tel. 071.596.3416
071.596.5217

Degenza

Infermieri:
Tel. 071.596.5654

Ambulatori

Tel. 071.596.5217

Sala Interventistica

Tel. 071.596.5008

Ambulatorio Breast Unit

Case Manager

Tel. 071.596.5501
071.596.5502

Fig. 22 Il questionario, pag. 4.

6 Risultati: analisi descrittiva

In accordo con gli obiettivi prefissati dallo studio sono state analizzate alcune caratteristiche clinico-strumentali delle pazienti al fine di confermare questa categoria di donna ad alto rischio, del tutto paragonabile ad un profilo con mutazione genetica BRCA1/BRCA2.

Sono state arruolate 65 pazienti, di età compresa tra i 10 e i 30 anni, di sesso femminile, che sono state sottoposte ad irradiazione toracica a seguito di una neoplasia ematologica. Di queste 65 pazienti, due sono decedute, una ha rifiutato, sette non sono state contattate perché il recapito telefonico risultava inesistente. Delle rimanenti 56 pazienti, sei non hanno risposto alla chiamata nei tre giorni successivi ed altre sei non hanno effettivamente svolto irradiazione al campo mammario, sono quindi state escluse dallo studio. Inviato il questionario a 44 pazienti, 30 hanno risposto entro il tempo limite, 14 non hanno risposto all'email.

I dati estrapolati sono stati analizzati e rielaborati tramite il sistema Excel e i pazienti sono stati suddivisi in analisi di gruppo secondo le seguenti indicazioni, che saranno poi riprese e discusse ampiamente in questa trattazione:

- Alterazioni mammarie riscontrate nelle pazienti sottoposte a radioterapia toracica.
- Rischio genetico nelle pazienti sottoposte a radioterapia toracica.
- Rischio cumulativo (riproduttivo e non riproduttivo) nelle pazienti sottoposte a radioterapia toracica.
- Grado di sensibilizzazione delle pazienti sottoposte a radioterapia toracica alla sorveglianza clinico-strumentale.

6.1 Alterazioni mammarie riscontrate nelle pazienti sottoposte a radioterapia toracica

In prima istanza sono state valutate le alterazioni mammarie verificatesi nelle pazienti sottoposte ad irradiazione toracica. Oltre il 50% delle pazienti ha presentato almeno un cambiamento della mammella negli anni successivi alla radiazione toracica comprendente il campo mammario.

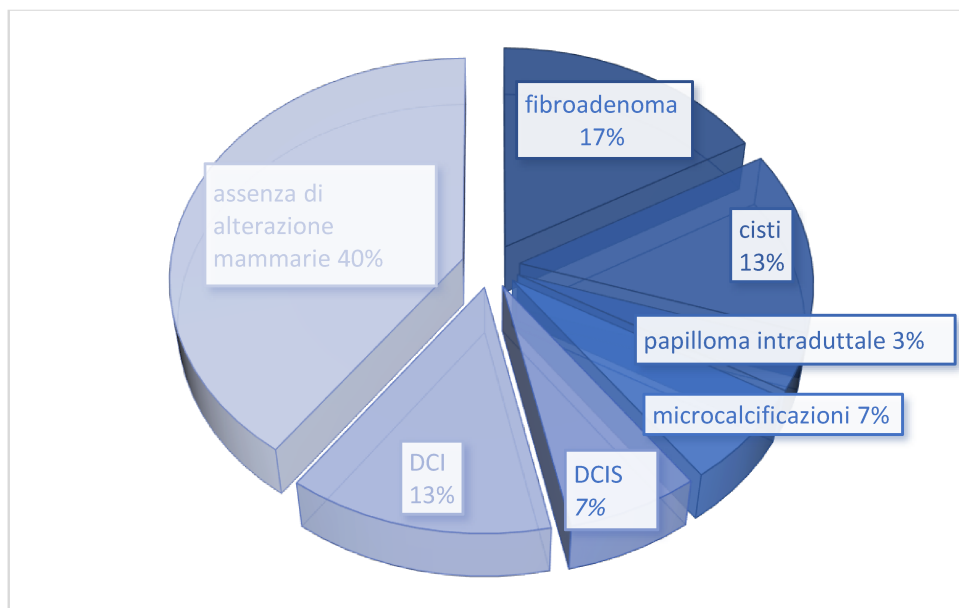


Fig. 23 Stato mammario nelle donne sottoposte ad irradiazione toracica.

Le modificazioni registrate rientrano, secondo la classificazione AIOM [3], sia nel gruppo eterogeneo di lesioni proliferanti (cisti semplici), sia di lesioni proliferanti senza atipia (fibroadenoma), ma anche di lesioni proliferanti con atipia. Di quest'ultima classe, si annovera il riscontro di lesioni papillari (papilloma intraduttale), di DCIS (carcinoma duttale in situ) e di DCI, carcinoma mammario infiltrante.

Inoltre, da sottolineare, che due pazienti, alla lettura della refertazione, inviataci dalle stesse, presentano focus di microcalcificazioni sospetto, degno di essere studiato approfonditamente attraverso ulteriori esami clinico-strumentali.

Da questa valutazione emerge, come riportato in Fig 23, che, nelle donne sottoposte ad irradiazione toracica in età pediatrica ed in età adolescenziale, ci sia una maggiore incidenza di rimodellamento mammario rispetto alla popolazione generale ed una maggiore prevalenza di neoplasie mammarie.

Per quanto riguarda la valutazione delle lesioni neoplastiche, esse sono state registrate in un periodo compreso tra i 3 e i 36 anni dalla data di inizio della radioterapia toracica. Le pazienti hanno subito un intervento chirurgico senologico tra nodulectomia, duttogalattoforectomia, quadrantectomia, e mastectomia monolaterale.

Da riportare il caso particolare di una paziente che ha sviluppato due DCIS in successione, sottoponendosi a due quadrantectomie nel giro di pochi anni, tuttavia non le è mai stato

proposto un programma di sorveglianza clinico-strumentale personalizzato e una valutazione di una chirurgia di riduzione del rischio.

6.2 Rischio genetico nelle pazienti sottoposte a radioterapia toracica

Valutando nel dettaglio il rischio genetico di ogni paziente sottoposta ad irradiazione toracica, si può osservare che quasi il 50% di questo campione presenta un familiare di primo grado con una storia clinica positiva per neoplasia mammaria ed un 17% riporta di avere più di un familiare di primo grado con una storia positiva di neoplasia mammaria. Queste pazienti quindi, non solo hanno un elevato rischio di sviluppare una neoplasia mammaria, data la precedente irradiazione toracica, ma necessitano anche di uno studio approfondito per stabilire se effettivamente hanno ereditato una mutazione genetica correlata ad un aumentato rischio di sviluppare un carcinoma mammario (Fig. 24).

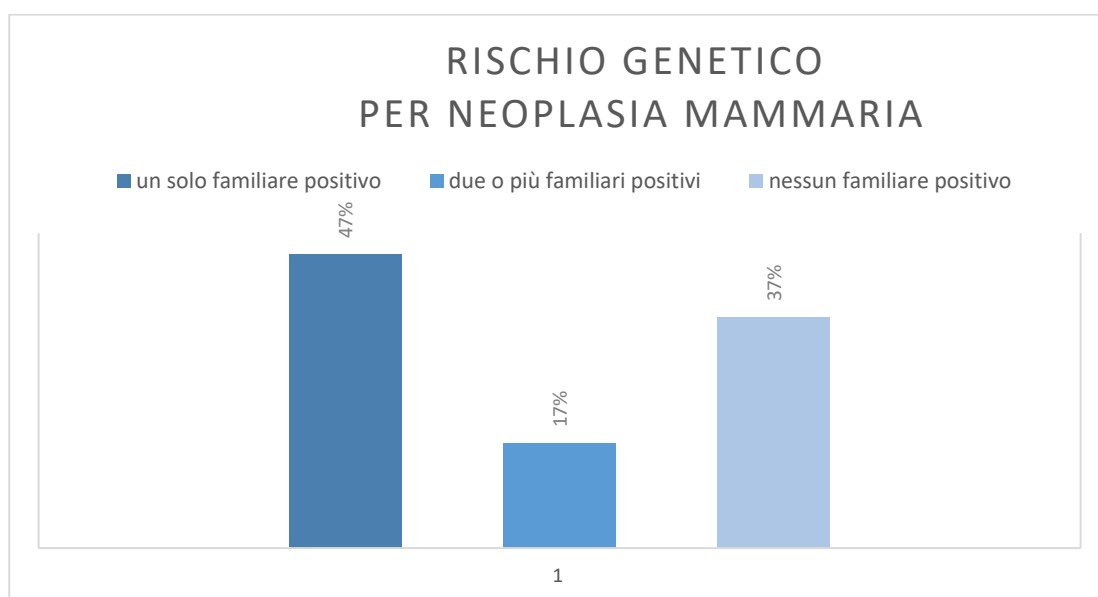


Fig. 24 Rischio genetico di neoplasia mammaria, valutato tramite ricostruzione del gentilizio.

Dalla lettura del grafico (Fig. 24) emerge che le sopravvissute alla neoplasia ematologica, trattate con irradiazione toracica, oltre ad un aumentato rischio di cancro mammario, strettamente correlato alla radioterapia, potrebbero essere per giunta portatrici di mutazioni genetiche ad alta penetranza; definendo così un sottogruppo di donne con un rischio di carcinoma mammario significativamente più alto rispetto alla popolazione generale.

In aggiunta questa sottopopolazione, qualora fosse portatrice di mutazione ad alta penetranza, potrebbe presentare un aumentato rischio di carcinoma ovarico.

Pertanto, avendo un rischio combinato di familiarità e di radiazione alla parete toracica, quindi configurandosi come un sottogruppo con rischio nettamente superiore rispetto alla popolazione generale, sembra doveroso proporre a tutte le pazienti un test genetico.

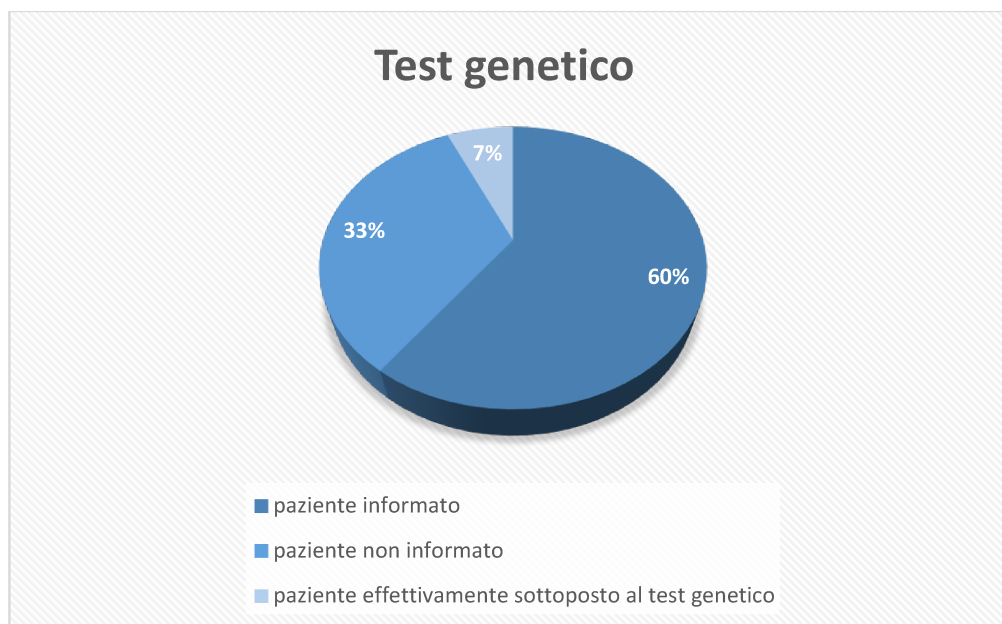


Fig. 25 Il test genetico.

L'individuazione di questo ulteriore sottogruppo evidenzia nuovamente la necessità di fornire a queste giovani donne un modello di assistenza che includa sorveglianza clinica e strategie di prevenzione, commisurate al rischio significativamente più alto rispetto alla popolazione generale.

Non meno importante, sarà una adeguata comunicazione e una consulenza sui rischi, fornendo, qualora sia necessario, un'indicazione al test genetico.

Ad ogni paziente con una storia familiare positiva per carcinoma mammario è stato quindi chiesto se le fosse mai stato proposto di svolgere una consulenza genetica o, quantomeno, se fosse a conoscenza dell'esistenza del test genetico.

L'analisi, riportata in *Fig.25*, accoglie di buon grado che la maggioranza era informata sull'esistenza di un test genetico, tuttavia la consulenza genetica era stata indicata solamente ad una quota minima.

6.3 Rischio cumulativo (riproduttivo e non riproduttivo) nelle pazienti sottoposte a radioterapia toracica

Sono stati presi in analisi una serie di elementi, annoverati come fattori di rischio di neoplasia mammaria da una letteratura ormai consolidata. Sebbene presi singolarmente possono influenzare solo in modo marginale, embricandoli con fattori di rischio genetici in una popolazione sottoposta a radioterapia toracica non possono che non essere inclusi.

Questa trattazione illustrerà i fattori di rischio riproduttivi, come riportato in *Fig 26*, per poi passare alla analisi dei fattori di rischio non riproduttivi.

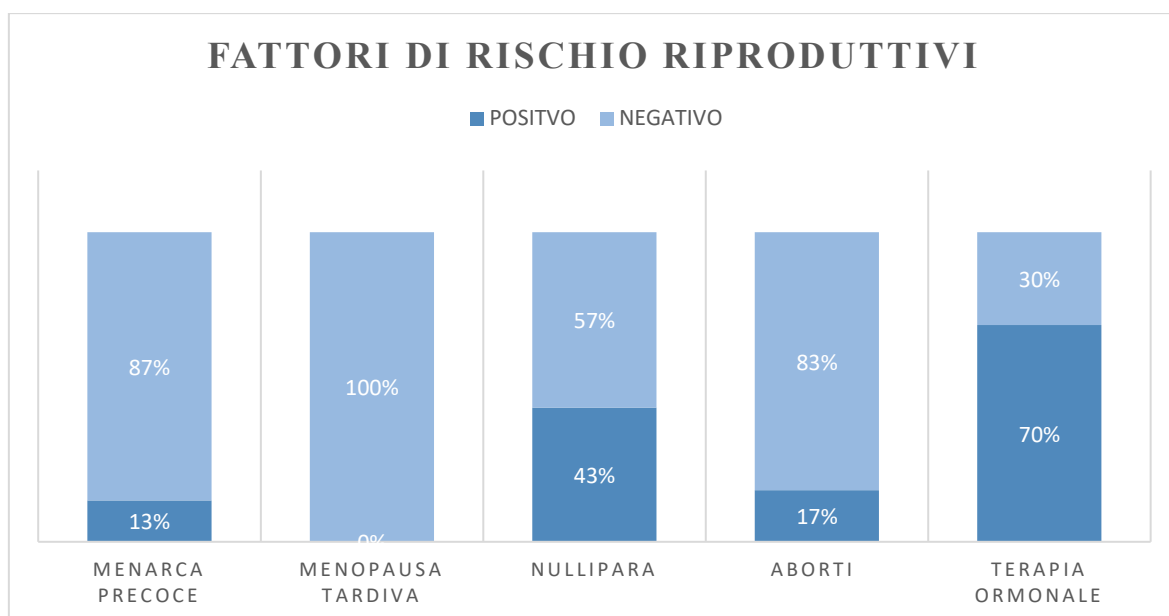


Fig. 26 I fattori di rischio riproduttivi.

Nel grafico sono stati presi in considerazione i parametri *menarca precoce* (età < 10 anni) e *menopausa tardiva* (età > 55 anni), il numero di gravidanze portate a termine (*nulliparità*) e il numero di *aborti*. In ultima analisi è stato chiesto se la paziente ha utilizzato la pillola anticoncezionale o le è stata prescritta una *terapia ormonale*. Quest'ultimo dato risulta fortemente interconnesso con l'irradiazione toracica per patologia ematologica, dato che, spesso, i due trattamenti venivano utilizzati in maniera combinata e/o veniva successivamente prescritta come terapia di altri secondarismi.

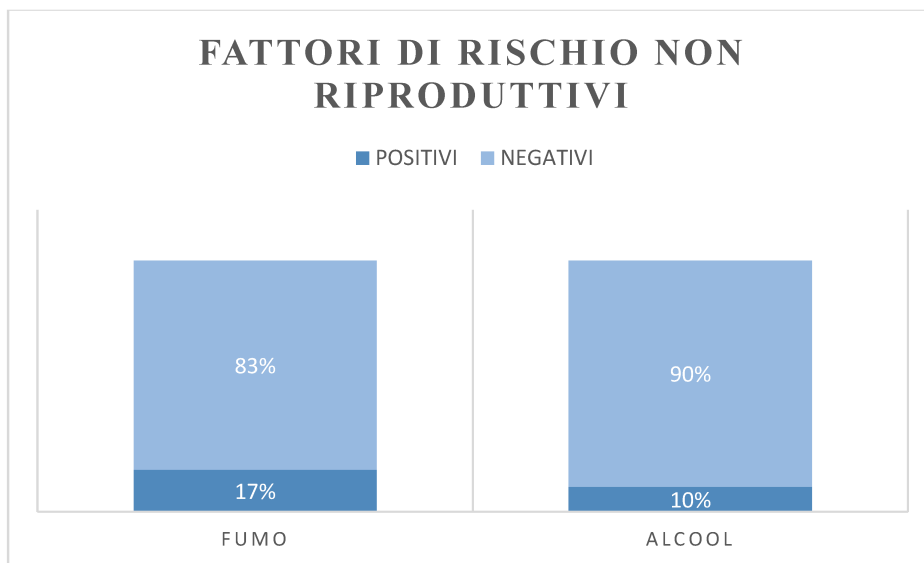


Fig. 27 Fumo ed alcool.

Infine, vengono riportati i fattori di rischio non riproduttivi, come *fumo* ed *alcool*, e i fattori antropometrici. L'eccesso di peso corporeo infatti è stato incluso tra i fattori di rischio, ed è stato esaminato tramite misure antropometriche, in particolare attraverso l'indice di massa corporea (BMI). Le pazienti sono state stratificate secondo il BMI in cinque classi: pazienti in *sottopeso* (BMI < 18.5), in *normopeso* (BMI 18.5- 24), in *sovrappeso* (BMI 24 – 29) ed, in ultima analisi, *obese* (BMI >29) e *grandi obese* (BMI > 40).

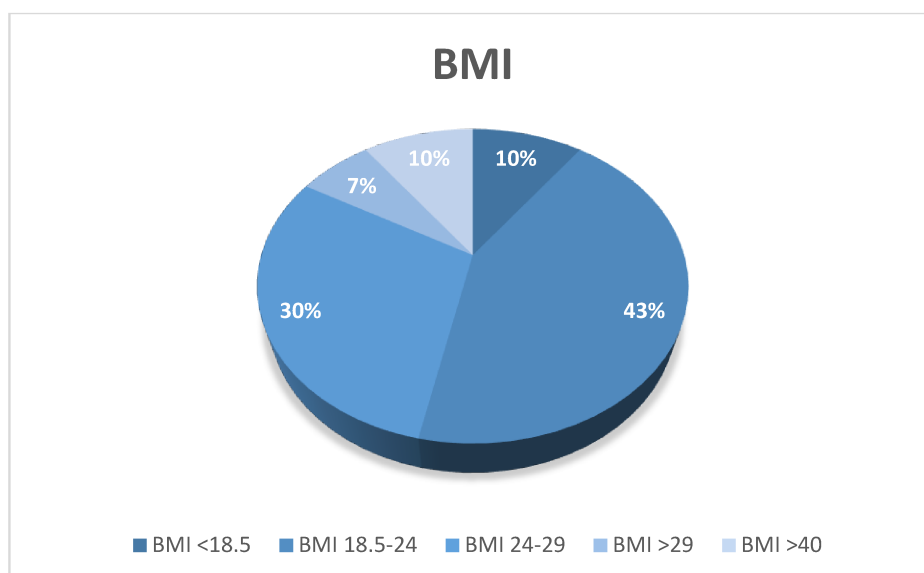


Fig. 28 I fattori antropometrici.

6.4 Grado di sensibilizzazione ai controlli periodici nelle pazienti sottoposte a radioterapia toracica

Come si evince dal grafico, un numero considerevole di pazienti ha eseguito almeno un esame clinico-strumentale nel corso della vita; la maggioranza di queste risulta averlo svolto nell'ambito dello screening mammografico nazionale. Tuttavia, persiste una quota, seppur minoritaria, che non ha mai preso in considerazione una valutazione senologica, nonostante l'aumentato rischio proveniente dalla radioterapia toracica. Questa quota rende conto di una disinformazione o, quanto meno, di una non adeguata delineazione di protocolli conformi e ritagliati ad hoc per questa categoria di donne ad elevato rischio, che, nonostante abbia un rischio del tutto paragonabile alle portatrici di mutazione genetica BRCA1/BRCA2, non è sorvegliata tramite un canale prioritario.

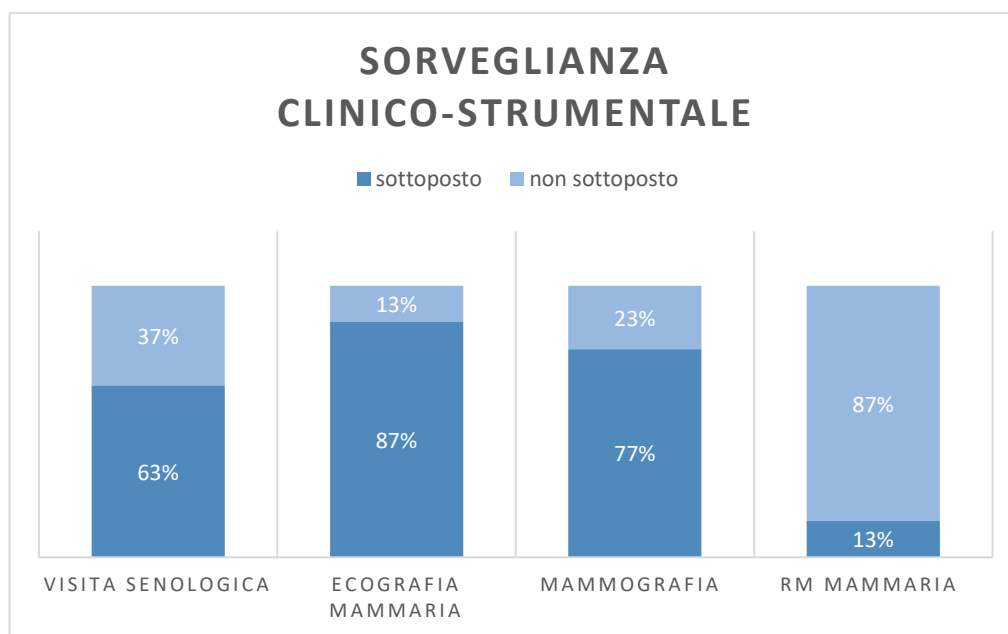


Fig. 29 Sorveglianza clinico-strumentale.

7 Conclusione e proposta di un protocollo

L'interpretazione dei dati risulta complessa, vista la limitatezza del campione, che meriterebbe una conferma su studi con numeri maggiori, e data la contingenza del SARS-CoV-2, che non ha permesso di completare la valutazione delle pazienti con visita senologica ed ulteriori eventuali esami strumentali (MRI, BRCA test).

Nonostante i dati non particolarmente numerosi e l'assenza di una completa rivalutazione, un 20% della popolazione campione ha sviluppato un carcinoma mammario, confermando che il trattamento radiante sulla parete toracica incide nettamente sul rischio di sviluppare una neoplasia mammaria e comporta un impatto negativo sulla prognosi del paziente.

Si evince inoltre che la maggior parte delle pazienti in studio presenta una componente familiare non ulteriormente investigata nel corso di follow-up della malattia.

L'analisi infatti rileva che, pur essendo le pazienti informate dell'esistenza di un test genetico, solo ad una quota minima è stata proposta una consulenza genetica.

A tal proposito, presentando un rischio combinato di familiarità e di radiazione alla parete toracica, quindi configurandosi come un sottogruppo con rischio nettamente superiore rispetto alla popolazione generale, sembra doveroso proporre a tutte le pazienti un test genetico.

Dai risultati in possesso risulta chiaro come, nell'ambito del follow-up della malattia ematologica, non è offerta una sorveglianza senologica completa, mancando un programma strutturato e temporalmente cadenzato di esami clinico-strumentali.

Sembra quindi assolutamente mandatario tratteggiare una proposta di protocollo di sorveglianza senologica che preveda:

- Un'anamnesi accurata del paziente.
- Una ricostruzione della storia familiare, riferita in particolare alla problematica senologica.
- L'esecuzione del test genetico (BRCA1/2).
- Un'anamnesi senologica completa, con l'identificazione dei fattori di rischio e loro correlazione con lo stile di vita.
- Una sorveglianza strumentale, che includa la risonanza magnetica, vista la giovane età della popolazione presa in analisi.

8 Bibliografia

- [1] J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers e et al., «Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN,» *Int J Cancer*, vol. 136, pp. 359-386, 2012.
- [2] C. De Santis, F. Bray, J. Ferlay, J. Lortet-Tieulent, B. Anderson e A. Jemal, «International variation in female breast cancer incidence and mortality rates.,» *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 24, pp. 1495-1509, 2015.
- [3] AIOM, «AIRTUM-Fondazione AIOM,» 2018. [Online]. Available: www.aiom.it.
- [4] Istat, «Mortalità per territorio di evento.,» 2017. [Online]. Available: www.istat.it.
- [5] L. Lostumbo, N. Carbine, J. Wallace, J. Ezzo e K. Dickersin, «Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer,» *Cochrane Database of Systematic Reviews*, p. 3, 2008.
- [6] Shao, A. CaoLiang e HuangZhimin, «the preventive intervention of Hereditary Breast Cancer,» *Springer Nature Singapore*, 2017.
- [7] K. Hunt, D. Euhus, J. Boughey, A. Chagpar e S. Feldman, «Society of Surgical Oncology Breast Disease Working Group Statement on Prophylactic (Risk-Reducing) Mastectomy,» *Annals of Surgical Oncology*, 2016.
- [8] A. Jemal, R. Tiwari, T. Murray e et al., «Cancer statistics,» *CA Cancer J Clin.*, p. 8–29, 2004.
- [9] Giordano e H. Sharon, «A Review of the Diagnosis and Management of Male Breast Cancer,» *TheOncologist*, p. 471–479, 2005.
- [10] D. Thomas, L. Jimenez, A. McTiernan e et al., «Breast cancer in men: risk factors with hormonal implications.,» *Am J Epidemiol*, p. 734–748, 1992.
- [11] D. Harnden, N. Maclean, A. Langlands e et al., «Carcinoma of the breast and Klinefelter’s syndrome.,» *J Med Genet*, p. 460–461, 1971.
- [12] R. Hultborn, C. Hanson, I. Kopf e et al., «Prevalence of Klinefelter’s syndrome in male breast cancer patients.,» *Anticancer Res*, p. 4293–4297, 1997.

- [13] A. Sasco, A. Lowenfels, J. Pasker-De e et al, «Review article: epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors.,» *Int J Cancer.*, p. 538–549, 1993.
- [14] K. Rosenblatt, D. Thomas, A. McTiernan e et al, «Breast cancer in men: aspects of familial aggregation.,» *J Natl Cancer Inst*, p. 849–854, 1991.
- [15] A. Hsing, J. McLaughlin, P. Cocco e et al, «Risk factors for male breast cancer (United States).,» *Cancer Causes Control*, p. 269–275, 1998.
- [16] R. Sverdlov, L. Barshack, R. BarSade e et al, «Genetic analyses of male breast cancer in Israel.,» *Genet Test*, p. 313–317, 2000.
- [17] V. Basham, J. Lipscombe, J. Ward e et al, «BRCA1andBRCA2 mutations in a population based study of male breast cancer.,» *Breast Cancer Res*, 2002.
- [18] L. Friedman, S. Gayther, T. Kurosaki e et al., «Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population.,» *Am J Hum Genet*, p. 313–319, 1997.
- [19] E. Kwiatkowska, M. Teresiak, V. Filas e et al, «BRCA2 mutations and androgen receptor expression as independent predictors of outcome of male breast cancer patients.,» *Clin Cancer Res*, p. 4452–4459, 2003.
- [20] J. Lobaccaro, S. Lumbroso, C. Belon e et al, «Androgenreceptorgenemuta- tion in male breast cancer.,» *Hum Mol Genet*, p. 1799–1802, 2003.
- [21] L. Ries, D. Melbert, M. Krapcho e et al., «SEER Cancer Statistics Review,» 2008.
- [22] E. Honrado, J. Benitez e J. Palacios, «The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications.,» *Mod Pathol*, 2005.
- [23] A. Ferrari, V. Galimberti e D. Terribile, «Position statement sulla mastectomia profilattica o risk reducing,» 2017. [Online]. Available: www.anisc.org.
- [24] T. Smith, M. Lee, C. Szabo e et al., «Complete genomic sequence and analysis of 117 kb of human DNA containing the gene BRCA1.,» *Genome Res* 6, p. 1029–1049, 1996.
- [25] R. Wooster, G. Bignell, J. Lancaster e et al., «Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2.,» *Nature*, vol. 378, p. 789–792, 1995.

- [26] «Database TBCIC,» 2012. [Online]. Available: <http://research.nhgri.nih.gov/projects/bic/>.
- [27] M. Thomassen, A. Gerdes, D. Cruger e et al., «Low frequency of large genomic rearrangements of BRCA1 and BRCA2 in western Denmark.,» *Cancer Genet Cytogenet*, vol. 168, p. 168–171, 2006.
- [28] A. Speraman, K. Sweet, X. Zhou e et al., «Clinically applicable models to characterize BRCA1 and BRCA2 variants of uncertain significance.,» *J Clin Oncol*, vol. 26, p. 5393–5400, 2008.
- [29] E. Honrado, A. Osorio, R. Milne e et al., «Immunohistochemical classification of non-BRCA1/2 tumors identifies different groups that demonstrate the heterogeneity of BRCA1 families.,» *Modern Pathol*, vol. 20, p. 1298–1306, 2007.
- [30] M. Esteller, J. Silva, G. Dominguez e et al., «Promoter hypermethylation and BRCA1 inactivation in sporadic breast and ovarian tumors.,» *J Natl Cancer Inst*, vol. 92, p. 564–569, 2000.
- [31] N. Mavaddat, D. Barrowdale, I. Andrulis e et al., «Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the consortium of investigators of modifiers of BRCA1/2,» *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, vol. 21, p. 134–147, 2012.
- [32] P. VanDerGroep, E. VanDerWall e P. VanDiest, «Pathology of hereditary breast cancer.,» *Cell Oncol*, vol. 34, p. 71–88, 2011.
- [33] S. Lakhani, J. ReisFilho, L. Fulford e et al., «Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype,» *Clin Cancer Res*, vol. 11, p. 5175–5180, 2005.
- [34] A. Bane, D. Pinnaduwege, S. Colby e et al., «Expression profiling of familial breast cancers demonstrates higher expression of FGFR2 in BRCA2-associated tumors.,» *Breast Cancer Res Treat*, vol. 117, p. 183–191, 2009.
- [35] J. Palacios, E. Honrado, A. Osorio e et al., «Phenotypic characterization of BRCA1 and BRCA2 tumors based in a tissue microarray study with 37 immunohistochemical markers.,» *Breast Cancer Res Treat*, vol. 90, p. 5–14, 2005.

- [36] J. Birch, V. Blair, A. Kelsey e et al., «Cancer phenotype correlates with constitutional TP53 genotype in families with the li-Fraumeni syndrome.,» *Oncogene*, vol. 17, p. 1061–1068, 1998.
- [37] D. Malkin, F. Li, L. Strong e et al., «Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms.,» *Science (New York, NY)*, vol. 250, p. 1233–1238, 1990.
- [38] S. Ding, L. Sheu, J. Yu e et al., «Abnormality of the DNA double-strand-break checkpoint/repair genes, ATM, BRCA1 and TP53, in breast cancer is related to tumour grade.,» *Br J Cancer*, vol. 90, p. 1995–2001, 2004.
- [39] K. Khanna e G. ChenevixTrench, «ATM and genome maintenance: defining its role in breast cancer susceptibility.,» *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, vol. 9, p. 247–262, 2004.
- [40] D. Li e H. Sun, «TEP1, encoded by a candidate tumor suppressor locus, is a novel protein tyrosine phosphatase regulated by transforming growth factor beta.,» *Cancer Res*, vol. 57, p. 2124–2129, 1997.
- [41] C. Nakanishi, T. Yamaguchi, T. Iijima e et al., «ermline mutation of the LKB1/STK11 gene with loss of the normal allele in an aggressive breast cancer of Peutz-Jeghers syndrome.,» *Oncology*, vol. 67, p. 476–479, 2004.
- [42] I. Thiffault, N. Hamel, T. Pal e et al, «Germline truncating mutations in both MSH2 and BRCA2 in a single kindred.,» *Br J Cancer*, vol. 90, p. 483–491, 2004.
- [43] C. Andreoli e G. Macellari, «Patologia mammaria benigna,» ottobre 2019. [Online]. Available: www.senologia.it.
- [44] W. Dupont e D. Page, «Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease.,» *N Engl J Med.*, vol. 312, p. 146–51, 1985.
- [45] A. C. Degnim e D. W. Visscher, «Stratification of Breast Cancer Risk in Women With Atypia: A Mayo Cohort Study,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 25, pp. 2671-2677, 2007.
- [46] D. Easton, B. Ford, D. Bishop e et al., «Breast and ovarian cancer incidence in BRCA-1-mutation carriers.,» *Am J Hum Genet*, vol. 56, pp. 265-271, 1995.

- [47] J. Chen, D. Pee, R. Ayyagari e et al., «Projecting absolute invasive breast cancer risk in white women with a model that includes mammographic density.,» *J Natl Cancer Inst.*, vol. 98, p. 1215–26, 2006.
- [48] M. Gail, «Personalized estimates of breast cancer risk in clinical practice and public health.,» *Stat Med.*, vol. 30, p. 1090–104, 2011.
- [49] V. McCormack, S. DosSantos e et al., «Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta- analysis.,» *Cancer Epidemiol Biomark Prev.*, vol. 15, p. 1159–69, 2006.
- [50] J. Cuzick, J. Warwick, E. Pinney, R. Warren, S. Duffy e et al., «Tamoxifen and breast density in women at increased risk of breast cancer.,» *J Natl Cancer Inst.*, vol. 96, p. 621–8., 2004.
- [51] E. Sala, R. Warren, J. McCann e et al, «Smoking and high-risk mammographic parenchymal patterns.,» *Breast Cancer Res*, vol. 2, p. 59 – 63., 2000.
- [52] E. Sala, R. Warren, J. McCann e et al, «High-risk mammographic parenchymal patterns and anthropometric measures: a case-control study.,» *Br J Cancer*, vol. 81, p. 1257– 61, 1999.
- [53] «Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual par- ticipant meta- analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies.,» *Lancet Oncol.*, vol. 13, p. 1141–51, 2012.
- [54] J. Kelsey, M. Gammon e E. John, «Reproductive factors and breast cancer.,» *Epidemiol Rev*, vol. 15, pp. 597-603, 1993.
- [55] D. Apter, M. Reinila e R. Vihko, «Endocrine characteristics of early menarche, a risk factor for breast cancer, are preserved into adulthood.,» *Int J Cancer.*, vol. 44, pp. 783-787, 1989.
- [56] Hormones Breast Cancer Collaborative Group., «Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women.,» *J Natl Cancer Inst*, vol. 95, p. 1218–26, 2003.
- [57] L. Bernesteid, «Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer.,» *J mammary gland Biol Neoplasia*, vol. 7, pp. 3-15, 2002.

- [58] J. Russo, R. Moral, G. Balogh, D. Mailo e I. Russo, «The protective role of pregnancy in breast cancer.,» *Breast Cancer Res.*, vol. 7, pp. 131-142, 2005.
- [59] C. Group, «Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease.,» *Lancet*, vol. 360, pp. 187-195, 2002.
- [60] J. Yuan, M. Yu, R. Ross, Y. Gao e B. Henderson, «Risk factors for breast cancer in Chinese women in Shanghai.,» *Cancer Res*, vol. 48, pp. 1949-1953, 1998.
- [61] D. Press, J. SullivanHalley, G. Ursin, D. Deapen, J. McDonald e et al., «Breast cancer risk and ovariectomy in the women's contraceptive and reproductive experiences study.,» *Am J Epidemiol*, vol. 173, pp. 38-47, 2011.
- [62] C. Group, «Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies.,» *Lancet*, vol. 347, pp. 1713-1727, 1996.
- [63] V. Beral, G. Reeves, D. Bull, J. Green e et al., «Breast cancer risk to the interval between menopause and starting hormone therapy.,» *J Natl Cancer Inst*, vol. 103, pp. 296-305, 2011.
- [64] G. Anderson, M. Limacher e A. Assaf, «Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial.,» *JAMA*, vol. 291, pp. 1701-1712, 2004.
- [65] A. Renehan, M. Egger e M. Zwahlen, «BMI and cancer risk: the evidence for casual association.,» *Open Obes J*, vol. 2, pp. 12-22, 2010.
- [66] A. Amadou, P. Ferrari, R. Muwonge e et al., «Overweight, obesity and risk of premenopausal breast cancer according to ethnicity: a systematic review.,» *Obes Rev*, vol. 14, pp. 1218-1226, 2013.
- [67] K. Carroll, «Dietary factors in hormone-dependent cancers.,» *Curr Concepts Nutr.*, vol. 6, pp. 25-40, 1977.

- [68] S. SmithWarner, D. Spiegelman, S. Yaun e et al, «Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer: a pooled analysis of cohort studies,» *JAMA*, vol. 285, pp. 769-776, 2001.
- [69] R. Prentice, B. Caan, R. Chlebowski e et al., «Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women’s Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial.,» *JAMA*, vol. 295, pp. 629-642, 2006.
- [70] C. Friedenreich, «Physical activity and cancer prevention: from observational to intervention research.,» *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, vol. 10, pp. 287-301, 2001.
- [71] Y. Laggeros, S. Hsieh e C. Hsieh, «Physical activity in adolescence and young adulthood and breast cancer risk: a quantitative review.,» *Eur J Cancer Prev*, vol. 13, pp. 5-12, 2004.
- [72] C. Group, «Alcohol, tobacco and breast cancer—collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease.,» *Br J Cancer*, vol. 87, pp. 1234-1245, 2002.
- [73] J. Kotsopoulos, W. Chen, M. Gates e et al, «Risk factors for ductal and lobular breast cancer: results from the nurses' health study.,» *Breast Cancer Res*, vol. 12, 2010.
- [74] M. Zhiping Huang, E. Susan, A. Graham e et al, «Dual Effects of Weight and Weight Gain on Breast Cancer Risk,» *JAMA.*, vol. 278, p. 1407–1411, 1997.
- [75] L. Rosenberg, C. Magnusson, E. Lindstrom e e. al., «Menopausal hormone therapy and other breast cancer risk factors in relation to the risk of different histological subtypes of breast cancer: a case-control study,» *Breast Cancer Res*, vol. 8, p. 1186/bcr1378, 2006.
- [76] C. Moskowitz, F. Joanne, L. Suzanne e et al., «Breast Cancer After Chest Radiation Therapy for Childhood Cancer,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 32, pp. 2217-2223, 2014.
- [77] S. Bathia, Y. Yasui, L. Robison e et al., «High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin’s disease: Report from the Late Effects Study Group.,» *J Clin Oncol*, vol. 21, pp. 4386-4394, 2003.

- [78] C. Guibout, E. Adjadj, C. Rubino e et al., «Malignant breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood.,» *J Clin Oncol*, vol. 23, pp. 197-204, 2005.
- [79] M. DeBruin, J. Sparidans, M. VantVeer e et al., «Breast cancer risk in female survivors of Hodg- kin’s lymphoma: Lower risk after smaller radiation volumes.,» *J Clin Oncol*, vol. 27, pp. 4239-4246, 2009.
- [80] L. Travis, D. Hill, G. Dores e et al., «Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma.,» *J Natl Cancer Inst*, vol. 97, pp. 1428-1437, 2005.
- [81] M. O'Brien, S. Donaldson, R. Balise e et al., «Second malignant neoplasms in survivors of pediat- ric Hodgkin’s lymphoma treated with low-dose radi- ation and chemotherapy.,» *J Clin Oncol*, vol. 28, pp. 1232-1239, 2010.
- [82] C. Guibout, E. Adjadj, C. Rubino e et al, «Malignant breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood.,» *J Clin Oncol*, vol. 23, pp. 197-204, 2005.
- [83] L. Kenney, Y. Yasui, P. Inskip e et al, «Breast cancer after childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study.,» *Ann Intern Med*, vol. 104, pp. 590-597, 2004.
- [84] T. Henderson, A. Amsterdam, S. Bhatia e et al, «Systematic review: Surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer.,» *Ann Intern Med*, vol. 152, pp. 444-455, 2010.
- [85] R. Mulder, L. Kremer, M. Hudson e et al, «Recommendations for breast cancer surveillance for female childhood, adolescent and young adult can- cer survivors treated with chest radiation: A report from the International Late Effects of ChildhoodCancer Guideline Harmonization Group.,» *Lancet Oncol*, vol. 14, pp. 621-629, 2013.
- [86] «Children’s Oncology Group: Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer,» [Online]. Available: <http://www.survivorshipguidelines.org>.
- [87] D. Saslow, C. Boetes, W. Burke e et al, «American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography.,» *CA Cancer J Clin*, vol. 57, pp. 75-89, 2007.

- [88] A. Kurian, B. Sigal e S. Plevritis, «Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers.,» *J Clin Oncol*, vol. 28, pp. 222-231, J Clin Oncol.
- [89] S. Duffy, L. Tabar, B. Vitak e et al, «The Swedish Two-County Trial of mammographic screening: cluster randomisation and end point evaluation.,» *Ann Oncol.*, vol. 14, p. 1196–8, 2003.
- [90] W. Berg, L. Gutierrez, M. NessAiver e et al, «Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer.,» *Radiology*, vol. 233, p. 830–49, 2004.
- [91] H. LePetross, G. Whitman, D. Atchley e et al, «Effectiveness of alternating mammography and magnetic resonance imaging for screening women with deleterious BRCA mutations at high risk of breast cancer.,» *Cancer.*, vol. 117, p. 3900–7., 2011.
- [92] E. Warner, K. Hill, P. Causer e et al, «Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging.,» *J Clin Oncol.*, vol. 29, pp. 1664-9, 2011.
- [93] H. Nelson, M. Pappas, B. Zakher e et al, «Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation.,» *Ann Intern Med.*, vol. 160, pp. 255-66, 2014.
- [94] L. Cortesi, D. Turchetti, I. Marchi e et al, «Breast cancer screening in women at increased risk according to different family histories: an update of the Modena Study Group experience.,» *BMC Cancer.*, vol. 6, p. 2010, 2006.
- [95] L. Petelin, A. Trainer, G. Mitchell e et al, «Cost-effectiveness and comparative effectiveness of cancer risk management strategies in BRCA1/2 mutation carriers: a systematic review.,» *Genet Med.*, vol. 20, pp. 1145-1156, 2018.
- [96] N. Cho, W. Han, B. Han e et al, «Breast Cancer Screening With Mammography Plus Ultrasonography or Magnetic Resonance Imaging in Women 50 Years or Younger at Diagnosis and Treated With Breast Conservation Therapy.,» *JAMA Oncol*, vol. 3, pp. 1495-1502, 2017.

- [97] A. Nkondjock, A. Robidoux, Y. Paredes e et al, «Diet, lifestyle and BRCA-related breast cancer risk among French-Canadians.,» *Breast Cancer Res Treat*, vol. 98, pp. 285-294, 2016.
- [98] P. Pasanisi, E. Bruno, E. Venturelli e et al, «Serum levels of IGF-1 and BRCA penetrance: a case control study in breast cancer families.,» *Fam Cancer*, vol. 10, pp. 521-528, 2011.
- [99] K. Visvanathan, R. Chlebowski, P. Hurley e et al, «American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction.,» *J Clin Oncol*, vol. 27, pp. 3235-3258, 2009.
- [100] L. Xu, Y. Zhao, Z. Chen, Y. Wang e S. Wang, «Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: a meta- analysis. *Breast Cancer.*,» *breast cancer*, vol. 22, pp. 327-34, 2015.
- [101] S. Domchek, T. Friebe, C. Singer e et al, «Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carrier risk and mortality.,» *JAMA*, vol. 304, pp. 967-975, 2010.
- [102] R. Kaas, R. Kroger, J. Hendriks e et al, «The significance of circumscribed malignant mammographic masses in the surveillance of BRCA 1/2 gene mutation carriers.,» *Eur Radiol.*, vol. 14, p. 1647–53, 2004.
- [103] C. Contant, M. MenkePluijmers, C. Seynaeve e et al, «Clinical experience of prophylactic mastectomy followed by immediate breast reconstruction in women at hereditary risk of breast cancer (HB(O)C) or a proven BRCA1 and BRCA2 germline mutation.,» *Eur J Surg Oncol.*, vol. 28, p. 627–32, 2002.
- [104] B. HermskerkGerritsen, C. Brekelmans, M. MenkePluymers e et al, «Prophylactic mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers and women at risk of hereditary breast cancer: long-term experiences at the Rotterdam Family Cancer Clinic.,» *Ann Surg Oncol.*, vol. 14, p. 3335–44, 2007.
- [105] B. Arver, K. Isaksson, H. Atterhem e et al, «Bilateral prophylactic mastectomy in Swedish women at high risk of breast cancer: a national survey.,» *Ann Surg.*, vol. 253, p. 1147–54., 2011.

- [106] D. Evans, A. Baildam, E. Anderson e et al, «Risk reducing mastectomy: outcomes in 10 European centres.,» *J Med Genet.*, vol. 46, p. 254–8., 2009.
- [107] L. DeLaCruz, A. Moody, E. Tappy e et al, «verall survival, disease-free survival, local recurrence, and nipple-areolar recurrence in the setting of nipple-sparing mastectomy: a meta-analysis and systematic review.,» *Ann Surg Oncol.*, vol. 22, p. 3241–3249, 2015.
- [108] R. Rabin, «“Going flat” after breast cancer.,» *The New York Times*, 31 ottobre 2016. [Online]. Available: <https://nyti.ms/2k9yLkX>.
- [109] S. Gabriel, J. Woods, W. OFallon e et al, «Complications leading to surgery after breast implantation.,» *N Engl J Med.*, vol. 336, p. 677–82, 1997.
- [110] K. Goldflam, K. Hunt, J. Gershenwald e et al, «Contralateral prophylactic mastectomy. Predictors of significant histologic findings.,» *Cancer.*, vol. 101, p. 1977–86, 2004.
- [111] M. Barton, C. West, I. Liu e et al, «Complications following bilateral prophylactic mastectomy.,» *J Natl Cancer Inst Monogr.*, vol. 35, p. 61–66, 2005.
- [112] [Online].
- [113] «Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies.,» *Lancet Oncol.*, vol. 13, p. 1141–51, 2012.
- [114] L. Marshall, D. Hunter, J. Connolly e et al, «Risk of breast cancer associated with atypical hyper- plasia of lobular and ductal types.,» *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 6, pp. 297-301, 1997.