

## LA PREDISPOSIZIONE GENETICA AL CANCRO MAMMARIO: DIAGNOSI, SORVEGLIANZA E TERAPIA PREVENTIVA.

Il tumore della mammella continua ad avere un'elevata incidenza nella popolazione femminile. E' il tumore che colpisce più frequentemente il sesso femminile e si stima che almeno una donna su 8 nell'arco della sua vita ne sia affetta. I dati epidemiologici illustrati da Domenico Palli e Ines Zanna, da tempo attivi presso l'ISPRO di Firenze, mostrano che la stima per il 2019 è di 53.000 nuovi casi di cui almeno il 5% interessa donne con età inferiore a 40 anni. I dati di AIRTUM sono impressionanti: la prevalenza stimata nel nostro Paese è di 800.000 casi, le regioni del Nord hanno una maggiore prevalenza ed incidenza rispetto al Centro od al Sud italiano. Anche se il cancro mammario mostra un aumento dell'incidenza nel nostro come in molti dei paesi europei, la sopravvivenza nei casi sottoposti a cura è molto migliorata. Essa è pari all'87% a 5 anni dalla diagnosi, superiore alla media europea.

I fattori di rischio del cancro mammario si distinguono in non modificabili: età, familiarità, pregressi tumori quali quelli stessi della mammella, carcinomi ovarici o linfomi, prolungata esposizione estrogenica (menarca precoce, menopausa tardiva, nulliparità, gravidanza oltre i 30 anni d'età, mancato allattamento al seno) e modificabili: obesità, sedentarietà, consumo di bevande alcoliche, fumo, dieta ad elevato carico glicemico, ricca di grassi saturi e povera di fibra. L'obesità rappresenta un rischio soprattutto dopo la menopausa per la capacità degli adipociti a sintetizzare estrogeni a partire dagli androgeni surrenalici mediante l'azione dell'aromatasi. Inoltre l'insulino resistenza determinata dall'obesità fa aumentare fattori di crescita quali l'IGF1. Viceversa l'attività fisica (almeno 30-60 minuti giornalieri di corsa o passeggiata veloce) contribuisce a ridurre il rischio proprio a causa della minore disponibilità di adipociti. Altrettanto importante è la dieta ricca di fibra. Questa ha la funzione di ridurre l'assorbimento degli estrogeni presenti nella bile e di ridurre l'assorbimento glicidico. L'alcol infine aumenta il rischio di tumore mammario per varie cause: aumento degli estrogeni, danno diretto o tramite metaboliti tossici (acetaldeide ad es) del patrimonio genetico, aumento dei radicali liberi, riduzione dei folati, deficit immunitario.

La maggior parte dei carcinomi mammari (circa il 75%) sono sporadici, ma ben il 25% hanno familiarità, vale a dire uno o più membri della stessa famiglia presentano un tumore mammario: il rischio di cancro mammario si raddoppia in presenza di un familiare di I grado affetto, ed aumenta ancora di più in presenza di 2 o più familiari affetti, specialmente se la comparsa del tumore è prima dei 40 anni.

.

Fino ad oggi solo nel 5-10% di queste famiglie si sono riscontrate alterazioni genetiche che possono essere collegate all'insorgenza del tumore. In questi casi i tumori si possono presentare in età giovanile, sono spesso bilaterali e possono coinvolgere altri organi e/o determinare particolari sindromi. Responsabili di questi eventi patologici sono mutazioni disattivanti di alcuni oncosoppressori o mutazioni attivanti di oncogeni. Il rischio di comparsa di un carcinoma mammario è in ambo i sessi, ma in maniera differente in rapporto alla penetranza della mutazione che viene distinta in bassa, media od alta. Le mutazioni dei geni oncosoppressori BCRA1 e 2 sono ad alta penetranza e responsabili di circa il 20% delle forme ereditarie. Di questo ha parlato con molta competenza data la lunga esperienza in questo campo Laura Papi, genetista dell'Università di Firenze. Mutazioni disattivanti di BCRA1 determinano l'insorgenza di un cancro mammario (nel 50-85%) spesso prima dei 50 anni, di un cancro nella mammella controlaterale intorno al 30%, di un cancro dell'ovaio o della tuba (15-45%) o più raramente del peritoneo a partenza dai residui mulleriani (4% circa) o del pancreas (3%). Anche il sesso maschile può essere colpito da tumori della mammella (1-2%), del pancreas (1-3%) o della prostata (fino al 30%). Le mutazioni di BCRA2 hanno una simile penetranza per il carcinoma della mammella, una minore penetranza per il cancro dell'ovaio o delle tube ed una maggiore penetranza per quello del pancreas o della prostata. Il carcinoma mammario dovuto a mutazione di BRAC1 si caratterizza per una più frequente negatività dei recettori estrogenici, progestinici o HER-2 neu rispetto al carcinoma sporadico. Circa il 60% sono carcinomi cosiddetti tripli negativi. Viceversa i tumori legati a mutazione di BRAC2 presentano più frequentemente recettori positivi. I carcinomi ovarici sono più frequentemente di tipo sieroso e bilaterali.

L'analisi mutazionale per i geni BRAC1 e 2 è oggi eseguita mediante sequenziamento del gene e disponibile in tempi rapidi così da fornire la scelta chirurgica più opportuna. Quando essa risulta negativa, la familiarità potrebbe essere legata a mutazioni o polimorfismi di geni a più bassa penetranza. Ne sono stati individuati diversi che possono dare luogo a sindromi tumorali di vario tipo, quali la Li Fraumeni, la Lynch, la Fanconi, la Cowden, la MEN1. In altre situazioni familiari sono stati riscontrati polimorfismi di vari geni (BARD1, BRIP1, MRE11A, PALB2, RAD50, RAD51C, RAD51C) di solito a bassa penetranza che configurano una genesi poligenica del cancro mammario. L'analisi è oggi possibile mediante kit commerciali.

La sorveglianza è affidata agli esami per immagini. Renzo Taschini, radiologo dedicato alla senologia presso Villa Donatello, ha sottolineato come la mammografia (eseguita a partire da 45-50 anni ogni due anni fino a 70 anni d'età) rappresenta l'esame più affidabile per una diagnosi precoce data la maggiore sensibilità rispetto ad altre metodiche. Lo screening eseguito ormai da vari decenni sulla popolazione generale ha determinato una riduzione del 15% del carcinoma invasivo e del 30% della mortalità ad esso legata. Tuttavia, nei soggetti con alto rischio di cancro mammario, le modalità di solito attuate per lo screening di popolazione non sono efficaci data la precoce insorgenza, la aggressività delle forme tumorali, e la maggiore difficoltà di una individuazione mammografica (mammella densa). Come determinato dall'American College of Radiology lo screening deve essere iniziato precocemente (intorno ai 20 anni) ed annualmente. Prima dei 30 anni

si effettua la RM, tra i 30 ed i 54 anni si associa anche la mammografia e dopo i 54 anni (essendo la mammella prevalentemente costituita da tessuto adiposo) si effettua solo la mammografia preferibilmente con tecnica tomografica. La tecnica RM prevede una bobina ad elevato campo e l'iniezione di gadolinio in quanto la neoangiogenesi dovuta al tumore viene evidenziata dal mezzo di contrasto. La RM ha nei tumori BRAC una specificità vicina o superiore al 90% ed una sensibilità tra l'80 ed il 90%. Sarebbe perciò auspicabile disporre di altre metodiche per individuare un'iniziale trasformazione neoplastica. Una possibilità che si è affacciata negli ultimi anni è quella della cosiddetta biopsia liquida: il dosaggio di miRNA (piccole porzioni di RNA non codificante che si liberano da microvescicole o corpi apoptotici ed entrano in circolo veicolate da lipoproteine o complessi proteici) eseguito nel sangue, nel plasma o nei liquidi organici mediante tecniche di microarray, di sequenziamento o di qRT-PCR può costituire un marker precoce del cancro. Ne ha parlato Ettore Luzi ricercatore presso l'Unità di Malattie del Metabolismo Osseo di Careggi. La ricerca è oggi possibile ed andrebbe incrementata particolarmente nei soggetti con familiarità per cancro.

Rossella Graffeo, oncologa presso l'Istituto Oncologico di Bellinzona, ha affrontato il problema della prevenzione sottolineando che può essere distinta in primaria (sui fattori eziologici), secondaria (asportando le lesioni precancerose) o terziaria (prevenendo un secondo tumore nella stessa mammella od in quella controlaterale). La chemioprevenzione può essere utile sia nelle donne sane sia in quelle che presentano lesioni precancerose o che hanno già avuto un tumore della mammella. I farmaci impiegati sono di due tipi: i SERM e gli AI (inibitori dell'aromatasi). Sono stati eseguiti vari studi clinici randomizzati in donne in pre-menopausa utilizzando il tamoxifene (di solito 20 mg/die), o dopo la menopausa ricorrendo oltre al tamoxifene, al raloxifene (60 mg/die), all'anastrozolo (1 mg/die) o all'exemestane (25 mg/die). In tutti questi trial (condotti di solito per 5 anni) il rischio si è abbassato dal 22 al 65% rispetto al gruppo con placebo. L'efficacia persiste almeno per alcuni anni anche dopo la sospensione del farmaco. Gli effetti di prevenzione di un secondo tumore sono maggiori per tumori mammari endocrinoresponsivi. La chemioprevenzione mediante tamoxifene riduce di circa il 50% il rischio di cancro mammario anche nelle pazienti BRAC2 mutate anche se il dato deriva da analisi retrospettive di un limitato numero di casi. È stato anche effettuato un trial di confronto tra tamoxifene e raloxifene riscontrando superiorità del tamoxifene. La chemioprevenzione si accompagna ad effetti collaterali caratterizzati da fenomeni tromboembolici (per entrambi i SERM), carcinoma dell'endometrio (per il tamoxifene), rischio fratturativo, ipertrigliceridemia e dolori muscolari (per gli AI). Una possibile alternativa scevra da particolari effetti collaterali, ma di uguale efficacia è l'impiego di basse dosi di tamoxifene (5mg/die), come evidenzia un recente studio di DeCensi (JCO, 2019).

Il tema della chirurgia profilattica è stato affrontato da Virgilio Sacchini professore di Chirurgia presso l'Università Statale di Milano e da molti anni attivo anche presso il Memorial Sloan-Kettering Cancer Center di New York. Egli ha ricordato come il caso di Angiolina Jolie abbia aumentato la pratica dei test per individuare mutazioni BRAC1/2 e la richiesta di interventi di mastectomia profilattica. L'incidenza di cancro mammario in queste situazioni è di 2,5/3,5 casi per anno a partire dai 30 anni e può azzerarsi dopo l'intervento. Tuttavia, la mastectomia profilattica deve asportare completamente il tessuto mammario, dato che è possibile che il cancro insorga anche su piccoli residui ghiandolari.

Il rischio è soprattutto nei casi in cui si risparmi il capezzolo: La nipple sparing mastectomy richiede una particolare esperienza e va affidata a centri qualificati. L'intervento può dare complicanze ed un risultato estetico non perfetto, ma nel complesso la qualità di vita delle pazienti sottoposte a mastectomia profilattica risulta maggiore di quelle sottoposte a sorveglianza. Inoltre la sopravvivenza è maggiore ed i costi sanitari più bassi. Secondo Sacchini i benefici dati dallo stile di vita non incidono in maniera positiva sull'evenienza del tumore nelle pazienti BRCA1/2. Un minore rischio è presente solo se non esistono nella famiglia casi di carcinoma mammario, ma rimane comunque introna al 50% nell'arco della vita. Infine, è stata posta l'attenzione a come sia cambiata la gestione di queste pazienti che in passato erano affidate al genetista che in base al counseling decideva l'iter terapeutico coinvolgendo magari lo psicologo prima di attuare la chirurgia. Attualmente è il chirurgo a decidere insieme alla paziente che arriva preparata ed informata sui possibili eventi a tal punto che essa stessa acquista il kit per effettuare i test diagnostici. Sempre di più in futuro si assisterà al fenomeno del fai da te e della decisione di operarsi piuttosto che vivere con il timore di un cancro mammario.

Francesco Tonelli