

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
DOTTORATO DI RICERCA
IN
FISIOPATOLOGIA PRE E POST OPERATORIA DEL POLITRAUMATIZZATO
IN CHIRURGIA D' ELEZIONE E D' URGENZA
(ex fisiopatologia del politraumatizzato)
XXIV CICLO

Dott.ssa Roberta Giovinetto

I tumori della mammella a carattere eredofamiliare

Tesi di dottorato

Coordinatore

Prof. FRANCESCO BASILE

Tutor

Dott.ssa FRANCESCA CATALANO

CATANIA 2011

TUMORI DELLA MAMMELLA A CARATTERE EREDOFAMILIARE

I cancro della mammella, dell'endometrio e dell'ovaio sono i più frequenti tumori della donna. È ormai accertato che la loro comparsa sia correlata a fattori sia esogeni che endogeni ed in particolare la correlazione con mutazioni genetiche ha assunto un ruolo sempre più importante per quanto riguarda sia l'aspetto eziologico che l'eventuale ruolo preventivo. Certamente l'attenzione negli ultimi tempi si è focalizzata sul carcinoma dell'ovaio e della mammella grazie all'identificazione dei geni BRCA (Breast Cancer gene) I e II, e l'aumento progressivo delle conoscenze relative ai tumori eredofamiliari ha stimolato le ricerche nella genetica molecolare. Fu un famoso chirurgo francese Paul Broca nel 1960 che, attenzionando le quattro generazioni della famiglia della moglie affette da carcinomi della mammella e del tratto gastrointestinale, ad aver per la prima volta ipotizzato, sulla scia dei recenti studi mendeliani, una correlazione tra mutazioni genetiche ereditarie e cancro. Ma bisognerà aspettare un altro secolo per sentire scientificamente parlare di Lync Syndrome e HBOC (Hereditary Breast Ovarian Cancer); oggi si conoscono più di 200 sindromi neoplastiche eredofamiliari e sono stati identificati altri geni a più bassa penetranza come il GSTM1, codificante per una glutatione transferasi coinvolta nel metabolismo del tumore e il gene AIB1 (Amplified In Breast) coinvolto nella trasduzione del segnale estrogenico nelle cellule.

È tuttavia necessario distinguere tra sindrome neoplastica ereditaria e aggregazione familiare (su base sporadica o legata a esposizione di fattori esogeni). Per la donna il 5 - 7% dei tumori al seno e il 10% dei

tumori ovarici sono ereditari, mentre il 15% dei tumori al seno sono familiari. Una caratteristica peculiare dei tumori ereditari è quella per cui l'alterazione del DNA responsabile dello sviluppo della neoplasia è presente in tutte le cellule dell'organismo comprese quelle germinali. La modalità di trasmissione è autosomica dominante a penetranza elevata. In altre parole un individuo, sia esso maschio o femmina, portatore di un'alterazione (mutazione) in uno di questi geni, possiede un rischio di trasmissione della mutazione stessa alla prole pari al 50% e indipendente dal sesso del nascituro.

I geni BRCA appartengono alla categoria dei geni onco soppressori, per i quali il meccanismo patogenico ipotizzato è quello proposto dal modello dei due colpi di Knudson. Uno dei due alleli del gene coinvolto è già inattivo fin dalla nascita in tutte le cellule dell'individuo, mentre l'altro viene a esserlo nel corso della vita, in uno o più distretti somatici, in seguito a fattori mutageni verosimilmente ambientali. Non vi sono evidenze sperimentali per ritenere che nei geni BRCA la perdita strutturale o funzionale di uno solo degli alleli abbia effetti patogeni, in quanto la proteina prodotta dall'altro allele è normale e in quantità presumibilmente sufficiente per i normali processi fisiologici. Il processo di trasformazione in senso neoplastico viene attivato solo dopo la perdita del secondo allele, in seguito alla quale la proteina normale non è più presente. È chiaro, quindi, che ciò che viene ereditato è il rischio di sviluppare un carcinoma.

Tra il 5% e il 10% delle donne adulte ha o ha avuto una parente di primo grado affetta da tumore della mammella e circa il doppio un parente di primo o di secondo grado. Una donna quindi con una parente di primo grado già interessata da storia di malattia ha un rischio doppio di sviluppare il carcinoma al seno

rispetto ad una sua coetanea. Il rischio aumenta con il numero dei familiari affetti e il grado della parentela;

è maggiore inoltre sotto i 50 anni e tanto più giovane è l'età della parente affetta.

Quindi la completezza e l'accuratezza dell'anamnesi familiare sono essenziali per una corretta valutazione

del rischio individuale (counseling genetico). È anche importante valutare l'estensione nota della

componente femminile della famiglia per studiare l'esatto rapporto tra affette/non affette, più indicativo del

solo valore assoluto. Lo studio della storia familiare serve anche ad identificare la presenza di eventuali geni

polimorfici modificatori del rischio, che a secondo della loro specifica presenza interagiscono più o meno

attivamente con l'ambiente modificando la suscettibilità a sviluppare il tumore. In tale contesto per ambiente

si intende non solo quello postnatale ma anche quello intrauterino come accade per le gemelle omozigote.

Un recente studio riguardo l'effetto di fattori esogeni su predisposizione genomica è il C.O.S. Si tratta di

uno studio osservazionale su donne ad alto rischio genetico per valutare l'effetto di fattori ambientali e

alimentari capaci di interferire con la penetranza. In particolare relativamente all'alimentazione, le crucifere

sembrerebbero avere un ruolo protettivo, mentre il latte e i suoi derivati, incrementando i livelli di IGF 1

circolante e in quanto ricco di estrogeni, sembra correlato con un aumento del rischio.

Per quanto riguarda i tumori ereditari, partiamo dal presupposto che non si eredita il tumore ma la

predisposizione e la suscettibilità a svilupparlo, e tale trasmissione avviene sia per via materna che paterna.

Tra i tumori della mammella una minoranza è attribuibile ad una sindrome genetica come quelle di Li

Fraumeni, di Cowden, l'Atassia teleangectasia e altre. Nel 1994 sono stati identificati i geni BRCA I e II siti

rispettivamente sul braccio lungo cromosoma 17 e 13 (17q21 e 13q21), ai quali sono stati aggiunti più di

recente i geni TP53 e il PTEN/MMAC1. Tuttavia i geni responsabili del carcinoma mammario sono molti di più ma ancora non del tutto noti e genericamente indicati come BRCA1. Oggi si conoscono più di duemila mutazioni differenti nei soli geni BRCA, trasmesse con modalità autosomica dominante a penetranza incompleta, che sembrano giocare un ruolo patogenetico interferendo con i normali meccanismi di riparazione del DNA. Attualmente si stima che tra lo 0.1 e 0.005 % della popolazione generale possano essere portatrici di una mutazione dei geni BRCA e si arriva sino al 2% tra la gli Ebrei discendenti da gruppi originari dalle regioni Europee centro orientali.

Il rischio che ha una donna portatrice di mutazione di sviluppare il cancro al seno è attualmente stimato del 56%-90% per il BRCA 1 (45% per il carcinoma dell'ovaio)e 37%-84 % per BRCA 2 (30-40% per i carcinomi dell'ovaio) . Il rischio di sviluppare un carcinoma mammario controlaterale per donne eterozigoti per mutazioni di BRCA1 e BRCA2 è superiore al 30% A mutazioni di BRCA 1 possono essere attribuiti il 45% di carcinomi della mammella ereditari e il 90% di associazioni carcinoma mammella e ovaio. Questa ampia variabilità è in parte anche correlabile all'influenza esplicata da mutazioni a carico di altri geni e da fattori estrinseci, come suggerito dagli studi sui genotipi e sui recettori dell'androgeno. Fattori esogeni come il fumo di sigarette o i contraccettivi orali possono influenzare la penetranza di BRCA 1 e 2.

I criteri suggeriti al fine di individuare le persone e/o famiglie a cui consigliare l'esecuzione di una Consulenza Genetica per sospetta predisposizione geneticamente determinata al carcinoma della mammella e/o degli annessi sono:

Individui Affetti

Pazienti affetti o che abbiano sviluppato, indipendentemente dalla storia familiare :

- carcinoma della mammella < 36 anni
- ca. della mammella + ca. ovarico, stesso soggetto, a qualsiasi età
- carcinoma della mammella bilaterale < 50 anni
- carcinoma della mammella maschile, a qualsiasi età
- carcinoma ovarico (o tubarico) < 45 anni

Sono stati realizzati, dagli epidemiologi e dai genetisti, dei modelli statistici computerizzati, che consentono di calcolare la probabilità che un soggetto sia portatore di una mutazione a carico dei geni BRCA-1 e BRCA-2. Questi modelli quantificano la probabilità della presenza di una mutazione genetica analizzando, all'interno della famiglia della paziente in esame, la presenza di casi di neoplasie mammarie e/o ovariche, l'età alla diagnosi delle neoplasie, l'età dei parenti non affetti.

In sede di consulenza genetica, la raccolta, attraverso una scheda autocompilata, delle informazioni anamnestiche familiari, consente il calcolo della probabilità di presenza di mutazioni dei geni BRCA-1 e BRCA-2.

Il **test genetico** viene eseguito solo in presenza di una probabilità di mutazione uguale o superiore al 10%.

Il test di valutazione del rischio più comune è quello di GAIL che prende in considerazione:

-età del menarca

-età della prima gravidanza

-numero di eventuali biopsie mammarie eseguite

-numero di casi di tumore mammario tra madre e sorelle.

. Questa soglia corrisponde approssimativamente al riscontro di una mutazione ogni dieci test eseguiti.

Esistono vari tipi di test genetici. Nelle forme di predisposizione ereditaria al cancro i test genetici possono essere distinti in:

a) test diagnostici: consentono di effettuare una diagnosi o di confermare, in una persona affetta, un sospetto

clinico, nel caso specifico l'eziologia genetica

della patologia tumorale;

b) test predittivi: consentono di individuare la presenza di una alterazione genetica associata ad un aumentato

rischio di sviluppare una determinata patologia in soggetti ancora asintomatici.

c) Una volta identificata la mutazione nella probanda affetta, il test dovrebbe altresì essere offerto alle donne della famiglia non affette quando il rischio stimato di avere ereditato la mutazione è superiore al 10%. Nel caso che, in una famiglia ad alta probabilità di mutazione (superiore al 50%), non siano disponibili donne affette si proporrà il test alla persona adulta asintomatica a più alta probabilità di mutazione. Per test genetico si intende lo studio molecolare di specifici geni, del loro prodotto o della loro funzione, nonché ogni altro tipo di indagine del DNA, dell'RNA o dei cromosomi finalizzata a individuare o a escludere mutazioni associate a patologie genetiche. Nelle forme di predisposizione ereditaria a un tumore, il test genetico rappresenta un test di suscettibilità con la finalità di individuare genotipi che comportano un aumento del rischio di sviluppare il tumore considerato e ha una duplice valenza. In una prima fase, il test viene utilizzato per individuare e caratterizzare la mutazione responsabile della predisposizione osservata nella famiglia in analisi e, laddove possibile, viene generalmente eseguito nel soggetto affetto (caso indice) più giovane (test diagnostico). Successivamente, la mutazione ormai nota viene ricercata nei familiari del caso indice, sia affetti sia sani. In questi ultimi l'analisi ha valore di test predittivo.

A scopo pratico possono essere usati i criteri ASCO per porre il sospetto di predisposizione genetica:

-famiglie con più di due casi di k mammella e un caso di k ovaio;

-famiglie con $n^{\circ} > 3$ di casi di k mammella prima dei 50 anni;

-Sorelle in cui prima dei 50 anni è posta diagnosi in entrambe di k mammella /ovaio .

E' bene sottolineare in questa sede che la consulenza genetica può essere attivata non solo per i familiari di pazienti affette da carcinoma mammario od ovarico, ma anche per le pazienti stesse, in

considerazione del fatto che la presenza di una mutazione dei geni BRCA-1 e BRCA-2 determina un elevato rischio di seconda neoplasia e può quindi richiedere la messa in atto di adeguate misure preventive.

Il test genetico per la ricerca delle mutazioni di BRCA-1 e BRCA-2 viene eseguito sul DNA dei linfociti prelevati dal sangue periferico. Per la ricerca e l'identificazione delle mutazioni può essere utilizzato un metodo indiretto (test di screening) oppure un metodo diretto. Il primo rivela la presenza di una mutazione, ma non è in grado di identificarla, mentre il secondo rivela la presenza di una mutazione e contemporaneamente la identifica. Il risultato viene ottenuto nell'arco di quattro - sei settimane. Il costo del test si aggira intorno ai 2500 dollari per il primo componente della famiglia, intorno ai 300 dollari per gli altri componenti, una volta evidenziata la mutazione. La negatività del test genetico per le mutazioni dei geni BRCA-1 e BRCA-2 non esclude completamente la possibilità che la paziente affetta da una neoplasia mammaria presenti una forma ereditaria, in considerazione del fatto che esiste un 25% di casi di carcinomi mammari familiari legati a geni non ancora identificati. Di fronte ad un test genetico negativo, in ogni caso, si può evitare di sottoporre all'esame stesso i familiari. La positività del test genetico impone invece la necessità di sottoporre all'indagine anche i familiari, al fine di poter poi instaurare adeguate misure preventive.

Per quanto riguarda l'assetto recettoriale i carcinomi della mammella BRCA1 positivi sono nel 65-70% dei casi basal like e quindi ER/Pgr negativi, HER 2 positivi e con G3/ Ki 67 molto alti, mentre i BRCA 2 sono nel 30-35% ER/Pgr positivi, Her 2 negativi e rispetto ai precedenti mostrano un Ki 67 più basso . L'età di

insorgenza del tumore sembra inoltre influenzare l'aspetto istologico dello stesso . Tra le portatrici di BRCA 1 le donne sopra i 50 anni presentano tumori meno frequentemente G3, Er negativi e p53 positivi e più spesso con aspetti midollari. L'amplificazione di c-myc è significativamente più frequente (62,5 %) in carcinomi associati BRCA 2 che in BRCA 1 .Tutti questi elementi inducono a pensare che i tumori BRCA 2 presentino caratteristiche intermedie tra i BRCA1 positivi e i tumori non ereditari .Dal punto di vista anatomopatologico i carcinomi della mammella BRCA 1 positivi sono in genere istologicamente scarsamente differenziati sia nella variante infiltrante che in quella intraduttale , e si riscontra un'alta frequenza di carcinomi midollari o duttali con aspetti midollari , molto meno che nei BRCA 2 positivi; rispetto inoltre a quest'ultimi i BRCA1 presentano maggiore infiltrato linfocitario e necrosi tumorale ;di contro i tumori BRCA 2 sembrano mostrare in alcuni studi più frequentemente aspetti lobulari. L'espressione delle citocheratine CK 5 /6 è maggiore nei cromosomi BRCA 1 ma non in quelli BRCA2. I tumori BRCA 1 sono associati inoltre ad una marcata neoangiogenesi e necrosi tumorale, e rispetto ai BRCA 2 mostrano una più alta percentuale di proliferazione ,maggiore infiltrato linfocitario e aspetto tubulare, e dal punto di vista citologico, una più alta conta mitotica e da un più grande polimorfismo nucleare. Il riscontro di componente intraduttale associata all'invasiva così come di intraduttale isolata, è minore nei tumori BRCA1 rispetto ai casi sporadici.

La prevenzione farmacologica dei tumori è un'area emergente dell' oncologia che si rivolge ad individui sani ad alto rischio di sviluppare un tumore nel tempo, soggetti con lesioni precancerose e pazienti a rischio

di sviluppare un secondo tumore. Essa prevede l'uso di composti di origine sintetica o naturale con lo scopo di ridurre o annullare i rischi.

Un recente studio caso-controllo ha valutato l'effetto del tamoxifene (famiglia dei SERM selective estrogen reuptake modulator) sul rischio di carcinoma controlaterale in donne con predisposizione genetica. Lo studio è stato condotto in 209 donne con carcinoma mammario bilaterale e mutazione di BRCA-1 e -2 e 384 controlli con carcinoma unilaterale e mutazione germinale sottoposte a terapia adiuvante con tamoxifene. Si è osservata una riduzione del 50% di incidenza di tumore della mammella controlaterale nelle donne trattate rispetto a quelle non trattate con tamoxifene. La riduzione del rischio era pari al 75% in chi ha impiegato il tamoxifene per 2-4 anni. L'effetto protettivo era presente sia nelle portatrici di mutazione del BRCA-1 che di BRCA-2.

Il tamoxifene sembrerebbe inoltre ridurre il rischio di recidiva dopo chirurgia conservativa. Al contrario recenti dati del Trial NSABP-P1 indicano che il tamoxifene non riduce il rischio di ca primario in portatori della mutazione. Ciò è in accordo con il dato che circa il 90 % dei tumori BRCA 1 positivi sono ER negativi e con un profilo di espressione genica caratteristico. Recentemente la farmacoprevenzione si sta occupando di altri due importanti molecole: il Raloxifene , appartenente sempre alla famiglia dei SERM , che ha tuttavia minori effetti collaterali del tamoxifene (quali tumori dell'endometrio e tromboembolia) e la fenilretinide

(derivato della vitamina A) , usato per la terapia dell'osteoporosi , diretto invece alla farmacoprevenzione delle donne in premenopausa e per i tumori ormomonegativi.

I carcinomi mammari ereditari hanno una percentuale di recidive locali del 23% e di carcinomi controlaterali di 33.3 %.Tuttavia diversi studi hanno dimostrato che la mastectomia profilattica non modifica la sopravvivenza rispetto alla chirurgia conservativa ma sicuramente riduce il fattore ansia.

Contrariamente a quanto accade per la popolazione generale, in cui come comunemente noto, l'aver avuto una gravidanza in giovane età (sotto i 30 anni) costituisce un fattore protettivo per cancro al seno, questo non sembra accadere nelle donne portatrici di mutazione BRCA dove in genere la precocità di tale evento favorirebbe l'insorgenza del carcinoma forse in relazione ad una maggiore suscettibilità al cancro nei periodi di alta esposizione agli estrogeni, come appunto accade in gravidanza (Johannsson –Lancet 1998).Invece non è ancora chiaro l'effetto della mutazione sull'incidenza del carcinoma mammario associato alla gravidanza, ma pare che questa sia più alta nelle donne con mutazione di BRCA 1 rispetto a 2.

Dal punto di vista prognostico diversi studi mostrano differenze non significative in termini di overall survival e disease-free survival tra tumori BRCA 1 associati e tumori sporadici.

Misure Chirurgiche di Riduzione del Rischio

La chirurgia di riduzione del rischio (profilattica) è senz'altro la misura più efficace nel ridurre il rischio di tumore e consente un approccio combinato per la prevenzione del carcinoma ovarico e tubarico e mammario.

Annessiectomia

Come già anticipato, le donne portatrici di mutazione deleteria nei geni BRCA hanno un alto rischio di sviluppare un carcinoma ovarico, in particolare per le mutazioni BRCA1 e, pertanto nell'ambito di una strategia preventiva, per questi soggetti, si deve sempre considerare questo aspetto.

Ma l'intervento sulle ovaie ha, in realtà, anche una funzione di riduzione del rischio nei riguardi del carcinoma mammario.

A questo proposito disponiamo di una serie di lavori, quali quelli di Rebbeck, di Kauf e di Eisen che concordano nell'attribuire all'annessiectomia un'alta capacità di protezione sia nei riguardi del tumore ovarico che mammario.

La grandezza della riduzione del rischio nei riguardi del tumore mammario appare essere pari al 50% , ma l'efficacia dell'annessiectomia in termini di prevenzione mammaria si manifesta solo se essa viene effettuata in età premenopausale e, particolarmente, prima dei 40 anni di età. Interessante notare come l'efficacia dell'annessiectomia, relativamente al tumore mammario, si manifesti in particolare nelle mutazioni di tipo BRCA1, nonostante i tumori che insorgono in questa popolazione siano prevalentemente privi di recettori ormonali. La durata della protezione sembrerebbe limitata ad un periodo di 15 anni dall'intervento. Nei confronti del tumore annessiale la riduzione del rischio potrebbe arrivare fino al 98%: ricordiamo infatti che isole di tessuto ovarico possono essere presenti nella riflessione peritoneale, e questo giustifica

l'impossibilità dell'eliminazione totale del rischio. Dal punto di vista tecnico è indispensabile sottolineare che l'asportazione deve di necessità comprendere anche le tube.

Mastectomia

Partendo dal presupposto che il rischio di sviluppare il carcinoma interessa ovviamente entrambe le mammelle il vero trattamento preventivo è la Mastectomia.

La mastectomia bilaterale profilattica, meglio definibile come “mastectomia di riduzione del rischio” (MaRR), ha sempre avuto un ruolo controverso per molteplici ragioni, quali: motivazioni psicosociali, insufficienza di prove circa la sua reale efficacia e per la ormai raggiunta consapevolezza che la maggior parte delle neoplasie mammarie è oggi curabile con interventi di chirurgia conservativa.

In tempi recenti sono però apparsi nella letteratura alcuni lavori, i più importanti quelli di Hartmann, di Meijers-Heijboer e soprattutto di Rebbeck (studio PROSE), che oltre ad essere il più recente appare anche il meglio strutturato, che hanno evidenziato nelle donne mutate, sottoposte a mastectomia, una evidente riduzione del rischio riguardo il carcinoma mammario; in dettaglio la riduzione dopo mastectomia bilaterale è del 90% e addirittura del 95% se abbinata o preceduta dall'ovariectomia. La mastectomia (MARR) appare quindi essere il mezzo più efficace per ridurre il rischio del tumore mammario, conferendo inoltre una protezione permanente, e il rimedio più efficace contro la “paura” (ansia).

D'altra parte vanno però sottolineati anche gli aspetti negativi di questa chirurgia; in particolare si tratta di una procedura drastica e traumatica, dall'esito cosmetico generalmente discutibile, che non annulla completamente il rischio e soprattutto dalle conseguenze irreversibili.

Alcuni studi riportano casi di carcinoma in donne trattate con Nipple sparing mastectomy in corrispondenza del tessuto residuo retroareolare. L'età in cui viene eseguito l'intervento di mastectomia influenza i benefici derivati con un guadagno massimale in aspettativa di vita qualora eseguito entro la terza decade di vita.

L'ovariectomia bilaterale da sola riduce il rischio di carcinoma al seno dal 47 al 68 %. Nel caso invece di chirurgia conservativa la letteratura riporta un incidenza del 50% di recidiva ipsilaterale in 12 anni di follow up e del 42% di carcinoma controlaterale, ed in particolare quest'ultimo risulta più alto per BRCA 1 che 2 (43 vs 34%). Il miglior bilancio quoad vitam si otterrebbe con un'ovariectomia eseguita a 40 anni (oppure al termine dell'attività riproduttiva) associata alla mastectomia bilaterale e terapia ormonale sostitutiva fino a 50 anni di età. Per garantire la migliore efficacia in termini di riduzione del rischio tumorale, l'ablazione ovarica dovrebbe includere l'asportazione completa degli annessi, preferibilmente per via laparoscopica, per minimizzare l'impatto fisico ed emotivo. Nella popolazione generale l'impiego a lungo termine di contraccettivi orali è correlato con un modesto e transitorio aumento di rischio di carcinoma mammario che potrebbe essere più rilevante in caso di mutazione di BRCA1/2, anche in considerazione della minore età media di insorgenza della neoplasia. Al contrario, la maggior parte degli studi conferma l'effetto protettivo dei contraccettivi orali sul rischio di carcinoma ovarico

Nel 1993 la Società Americana di Chirurgia Oncologica stabilisce che la mastectomia profilattica deve essere presa in considerazione nei seguenti casi: 1) iperplasia lobulare e duttale soprattutto se multicentrica o bilaterale 2) storia di carcinoma in giovane età o bilaterale in un parente di primo grado 3) mammelle dense fibronodulari difficili da studiare in presenza di atipia o familiarità.

Nell'ambito della prevenzione alternativa all'intervento chirurgico sono i controlli clinico strumentali serrati.

Follow-up intensivo. La paziente positiva per mutazioni dei geni BRCA-1 e BRCA-2 può essere sottoposta, secondo alcuni autori, unicamente ad un regime di follow-up intensivo, che consenta di poter diagnosticare in fase precoce, e quindi suscettibile di trattamento efficace, una eventuale neoplasia mammaria e/o ovarica. I più aggiornati protocolli di screening prevedono :

- donne in età inferiore ai 35 anni (non prima dei 18 anni, a partire dai 25 anni o 10 anni prima dell'età di insorgenza del carcinoma mammario familiare più precoce): esame clinico ed ecografico ogni 6 mesi + RM ogni anno;
- donne in età compresa tra 35 e 50 anni: esame clinico ed ecografico ogni 6 mesi + RM e mammografia a basse dosi (dose ghiandolare media per mammella standard < 4mGy) ogni anno;
- donne in età superiore ai 50 anni: esame clinico ed ecografico ogni 6 mesi + RM e mammografia dose ghiandolare media per mammella standard < 6,5mGy) ogni anno.

Quando è indicata sia la mammografia sia la RM con cadenza annuale, queste possono essere sfasate di 6 mesi (alternativamente ogni 6 mesi la mammografia e ogni 6 la RM) o eseguite in unica sessione annuale a seconda delle esigenze logistiche o di specifici protocolli di ricerca e/o di raccolta dati in database nazionali o internazionali.

La mammografia ha dimostrato una sensibilità più bassa nell'individuazione dei carcinomi in BRCA mutate rispetto ai normali screening, e ciò è in parte attribuibile all'alta densità delle mammelle in queste giovani donne e alla più alta frequenza di lesioni circoscritte piuttosto che stellate. La risonanza magnetica si dimostra nettamente più adeguata con sensibilità del 71-100% e specificità del 81-95%. La percentuale di carcinomi diagnosticati con risonanza magnetica inferiori al centimetro è del 43- 66%. La mammografia tuttavia svolge sicuramente un ruolo fondamentale nella sorveglianza delle donna ad alto rischio grazie al riscontro delle microcalcificazioni nei carcinomi intraduttali.

La multidisciplinarietà è un aspetto essenziale per una corretta assistenza alle donne ad alto rischio. Non è indispensabile che una Breast Unit comprenda anche una Cancer Family Clinic, ma la Breast Unit deve seguire linee guida chiare e condivise nel trattamento delle donne a rischio familiare. L'applicazione di queste linee guida non può prescindere da un doveroso coinvolgimento dei medici di medicina generale ai quali è anche richiesta una partecipazione attiva nella selezione delle donne da avviare al counselling.

Il trattamento di un carcinoma mammario è influenzato dallo stato di mutation carrier, nel senso che ci deve essere consapevolezza di un maggior rischio di recidive locali e secondi tumori omolaterali dopo chirurgia conservativa, ai limiti della soglia indicata come accettabile dalle linee guida dell'EUSOMA (European

Society of Mastology), e un alto rischio, superiore al 30%, di sviluppare successivamente un carcinoma controlaterale. Queste considerazioni possono condurre a indicazioni terapeutiche dissimili tra le donne portatrici di mutazione e la popolazione generale.

Aspetti psicologici della consulenza genetica (CG)

La comunicazione del rischio provoca cambiamenti nell'individuo, a diversi livelli. Una comunicazione adeguata ha come obiettivo quello di portare il consultante a sentirsi partecipe del processo decisionale a tutti i livelli. Qualora venga riconosciuta la presenza di una predisposizione ereditaria al cancro, la CG deve aiutare il consultante a comprendere l'informazione relativa al rischio genetico per sé e i familiari.

La presenza dello psicologo all'interno dell'équipe multidisciplinare è utile per il paziente, ma anche per la supervisione interna ai membri dell'équipe, per la formazione del personale e per la gestione degli aspetti psicosociali del "rischio genetico" da parte delle

figure professionali che prendono in carico la famiglia sul territorio (per esempio i medici di base).

Dal punto di vista psicologico, vengono toccati elementi fondamentali nell'equilibrio individuale per i quali può essere richiesta la presenza dello psicologo:

- ansia per i propri familiari e per il proprio futuro;
- sentimento d'identità personale;
- appartenenza familiare;
- difficoltà di progettare il proprio futuro e urgenza decisionale (tutti quei casi complessi in cui è necessario

che il paziente prenda decisioni in merito alla scelta di avere figli, di sottoporsi a

operazioni, eccetera).

È auspicabile la collaborazione con psicologi che abbiano maturato esperienza nella gestione di soggetti con malattie genetiche e/o tumorali.