

CAPITOLO IV

Il tumore familiare alla mammella

Tra il 1992 e il 1994, soprattutto per merito di Mary-Claire King e Mark Skolnick, due genetisti americani, sono stati identificati i due geni responsabili della forma di cancro della mammella definita come "familiare". Sono il BRCA1, localizzato sul cromosoma 17, e il BRCA2, localizzato sul cromosoma 13. Fisiologicamente questi due geni hanno la funzione di riparare eventuali alterazioni del DNA (è il codice biologico che caratterizza in ogni cellula i singoli individui) e di frenare la crescita cellulare se questa tende a diventare incontrollata ma se si guastano ed evidenziano qualche anomalia (o *mutazione*), i loro difetti possono essere trasmessi secondo le normali leggi dell'ereditarietà da una generazione all'altra. All'interno di determinate famiglie si può verificare allora una forte predisposizione al tumore della mammella. L'identificazione di questi due geni-malattia ha permesso di acquisire molti dati nuovi sul tumore familiare della mammella, una malattia di cui gli oncologi, attraverso la loro pratica clinica, conoscevano l'esistenza ma non le cause né le caratteristiche. La scoperta del BRCA1 e del BRCA2 rappresenta una delle conquiste più importanti dell'oncologia mondiale alla fine del XX secolo.

Dagli studi compiuti si è visto che le donne portatrici di una mutazione nel BRCA1 hanno un rischio complessivo di sviluppare un tumore al seno che può arrivare fino all'87% nell'arco della vita: nelle donne che appartengono a famiglie "normali", invece, il rischio medio di malattia nello stesso periodo di tempo è del 9-10% circa. Altri dati possono far capire come la presenza di anomalie ereditarie aumenta le probabilità di malattia. Circa il 20% delle donne portatrici di una mutazione nel BRCA1 sviluppa un tumore al seno entro i 40 anni e il 51% entro i 50 anni. La precocità è una delle caratteristiche più diffuse del tumore familiare alla mammella: le mutazioni del BRCA1 favoriscono anche la tendenza a sviluppare il tumore dell'ovaio. Le conseguenze delle mutazioni del BRCA2 sono per ora meno note. Studi recenti, però, suggeriscono che nel 70% delle famiglie dove esistono mutazioni del BRCA1 anche il BRCA2 è difettoso: i difetti di questo gene sembrano avere minore influenza anche sul tumore dell'ovaio.

L'incidenza del tumore familiare non è ancora perfettamente nota ma è probabile che sia compresa tra il 6 e l'8% di tutti i tumori della mammella. Secondo

i dati del Nurses Health Study, uno studio su oltre centomila infermiere americane, soltanto il 6% dei tumori osservati risulterebbe dipendere da una storia familiare ma altre indagini sono arrivate a conclusioni diverse: secondo il Registro Tumori dell'Utah, per esempio, la percentuale di tumori della mammella che sono associati a una storia familiare varierebbe dal 17 al 19%. Una quantificazione definitiva della quota di cancro mammario associato a mutazioni ereditarie del BRCA1 e del BRCA2 è uno degli obiettivi degli studi in corso.

14 - Quali sono le donne a rischio di tumore familiare ?

Quando una donna si presenta in un Centro di senologia per un sospetto di tumore l'ipotesi che appartenga a una famiglia portatrice di una mutazione del BRCA1 e del BRCA2 deve essere comunque presa in considerazione. Secondo l'esperienza acquisita una prima informazione può essere ottenuta considerando quattro diverse caratteristiche della famiglia di origine: il numero dei parenti che si sono ammalati di tumore al seno, la presenza nella famiglia di tumori all'ovaio, l'età dei familiari colpiti da tumore al seno al momento della diagnosi, il grado reciproco di parentela nei soggetti ammalati. Per esempio, quando in una famiglia vi sono tre o più parenti prossimi (madre, sorelle, nonne o zie) con carcinoma alla mammella è realistico sospettare che questo fatto dipenda da una mutazione genetica di origine ereditaria. I dati attualmente disponibili mettono in luce che in un quarto circa delle famiglie in cui vi sono fino a tre donne colpite da tumore al seno e nel 60% delle famiglie con quattro o più donne alle quali è stata diagnosticata questa neoplasia prima dei 60 anni sia presente un legame con il BRCA1. L'età mediana di comparsa del tumore al seno nei portatori di una mutazione nel BRCA1 è generalmente inferiore ai 45 anni: la comparsa della malattia prima di questa età rende ancora più probabile, di conseguenza, la presenza di una mutazione genetica.

Per valutare con maggiore precisione il pericolo di malattia nelle donne che appartengono a famiglie portatrici di un difetto genetico sono stati messi a punto anche modelli matematici che attribuiscono un punteggio preciso ai singoli fattori di rischio. Il primo di questi modelli è quello di Claus (è il nome dello studioso che l'ha messo a punto): il legame di parentela delle donne colpite da tumore all'interno della famiglia e l'età in cui è apparsa la malattia sono alcuni tra i fattori considerati per quantificare il rischio. La sua entità viene espressa in termini relativi, cioè nei confronti delle donne che non appartengono a famiglie

con difetti ereditari. Il modello di Gail quantifica il rischio, invece, in termini assoluti assegnando a ogni donna una certa percentuale di probabilità (15, 30, 60% eccetera) di contrarre il tumore nell'arco della vita. Questo secondo metodo di calcolo ha il vantaggio di prendere in considerazione anche fattori di rischio per il tumore alla mammella che sono indipendenti dai difetti genetici: l'età della donna che chiede la diagnosi, l'età della prima mestruazione, l'età in cui si è avuto il primo figlio, il numero e l'esito di precedenti biopsie della mammella diagnosticate come lesioni benigne. Sia il modello di Claus che quello di Gail hanno dei limiti e la loro utilizzazione fornisce risultati ottimali soltanto nell'esame di specifiche categorie di donne. Ma queste griglie di valutazione si sono dimostrate molto utili per la partecipazione agli studi sperimentali di prevenzione nei cui debbono partecipare donne con rischi dello stesso tipo: ambedue i modelli, inoltre, forniscono ai centri specializzati nell'assistenza alle donne che sospettano un tumore familiare elementi utili per la discussione e la valutazione dei singoli casi.

Box 4 - Il modello di Gail

Questo modello permette di calcolare la probabilità assoluta di ammalarsi nelle donne tra i 30 e gli 80 anni che si sottopongono abitualmente alla visita ed alla mammografia. La previsione si basa su cinque fattori di rischio:

1. l'età della donna al momento della visita;
2. l'età della prima mestruazione;
3. l'età della prima gravidanza a termine;
4. il numero dei parenti di primo grado (madre o sorella) con carcinoma alla mammella;
5. il numero delle precedenti biopsie al seno.

Nel corso di una recente revisione dei dati, è stata anche inserita una precedente diagnosi istologica di iperplasia atipica o carcinoma lobulare "in situ" (lesione a rischio). In pratica, sulla base di questi sei fattori il medico calcola attraverso un programma al computer il rischio relativo globale che poi viene proiettato nel tempo mediante alcuni grafici fornendo la probabilità in percentuale di sviluppare la malattia nei successivi cinque anni e durante l'arco della vita.

Facciamo ad esempio il caso di una donna di 35 anni con una familiarità di primo grado per carcinoma della mammella, prima mestruazione a 12 anni,

prima gravidanza a 31 anni e sottoposta a biopsia mammaria con diagnosi di iperplasia atipica: in questo caso il prodotto dei rischi relativi è uguale a 5,29 che va moltiplicato per 1,82 (diagnosi di iperplasia atipica). La probabilità nei successivi 30 anni di sviluppare un tumore alla mammella è del 27%.

In un altro esempio, invece, una donna senza una familiarità di primo grado per tumore al seno, prima mestruazione a 12 anni, senza figli e sottoposta ad una biopsia mammaria, avrà un rischio relativo complessivo uguale a 2,89. La probabilità nei successivi 30 anni di sviluppare un tumore alla mammella sarà di circa l'8,6%.

Come detto, il modello di Gail è stato utilizzato come criterio di selezione per partecipare allo studio americano con tamoxifene, dimostrando una notevole affidabilità. In pratica ogni donna sopra i 60 anni è stata in ogni caso considerata eleggibile a partecipare allo studio in quanto l'età è il fattore di rischio più importante per il carcinoma alla mammella. Alle donne più giovani, di età compresa fra i 35 e i 59 anni, lo studio è stato invece proposto solo se il rischio era almeno uguale a quello di una donna di 60 anni senza altri fattori di rischio oltre all'età (cioè 1,7% a cinque anni). In questo modo, per poter partecipare allo studio, la donna doveva avere un rischio tanto più elevato quanto più era giovane. In effetti lo studio USA ha dimostrato che nelle donne sotto i 50 anni ammesse a partecipare alla sperimentazione la possibilità di sviluppare un tumore al seno nel gruppo placebo era circa sei volte superiore rispetto alla popolazione generale nella stessa fascia di età.

Come altri modelli, quello di Gail può sottostimare il rischio nei portatori di una mutazione genetica (BRCA1 e BRCA2), mentre lo può sovrastimare nei parenti non portatori di questa mutazione. Come tutti i modelli statistici, quello di Gail ha infatti dei limiti, ad esempio:

- a. non considera l'età alla diagnosi del tumore al seno nei parenti di primo grado;
- b. non tiene conto della presenza di tumori alla mammella nei parenti di secondo grado;
- c. necessita l'esecuzione della mammografia a cadenza annuale.

In sostanza, il modello di Gail è molto valido quando viene utilizzato per prevedere il rischio nelle donne sottoposte a screening mammografico annuale senza una storia familiare imponente di tumore al seno.

15 - E' giusto informare le donne sul rischio che corrono?

La questione se sia utile informare le donne del rischio di un eventuale tumore familiare al seno e come farlo non è un problema banale e non può essere risolto in modo semplicistico. Molti dibattiti e indagini sono stati dedicati recentemente a questo problema. La consapevolezza di una predisposizione familiare al tumore al seno può generare infatti uno stato di ansia che rende alcune donne restie a seguire i controlli raccomandati. In questi casi la sola ipotesi di essere portatrice di una predisposizione genetica al tumore può determinare nella donna un meccanismo di fuga di fronte a qualsiasi possibilità di assistenza medica. Ancora più frequente, però, è la tendenza opposta, quella di immaginare i rischi di malattia più elevati di quelli che sono in realtà: in questi casi le donne, sovrastimando le probabilità di ammalarsi, possono essere indotte a effettuare qualsiasi esame o cura disponibili, anche quando si tratta di procedure che non hanno un esito certo. Allora comunicare con chiarezza il rischio-malattia potrebbe innescare un circolo vizioso, un percorso che ha come sbocco decisioni irragionevoli e negative.

Ma non si può dimenticare che nelle famiglie con una storia di ripetuti tumori alla mammella il livello di ansia è già alto prima di incontrare il medico. Le donne che appartengono a gruppi familiari di questo tipo vivono generalmente come un sollievo, di conseguenza, il fatto che esistano équipe mediche che si occupano specificamente del problema dei tumori familiari e che una di queste équipe sia disposta a estendere la sua assistenza anche al loro caso. Questo atteggiamento è ancora più evidente quando, oltre al futuro della singola donna, è in gioco anche quello di eventuali figlie. Studi recenti e l'esperienza dei centri che si sono occupati di tumori familiari alla mammella dimostrano l'utilità di informare le donne sui rischi individuali che corrono. Questa comunicazione è un diritto primario delle donne e consente loro di diventare parte attiva di strategie per la prevenzione del cancro dall'esecuzione del test genetico all'esecuzione di controlli adeguati.

E' molto importante però che la comunicazione del rischio avvenga all'interno di centri di riferimento specializzati nella gestione di questo tipo di malattia. In questi centri operano gruppi multidisciplinari dove, accanto agli oncologi (medici o chirurghi) intervengono medici genetisti, psicologi, infermieri e altre figure professionali dotate di competenze adatte all'assistenza delle donne a rischio. La possibilità di evitare nelle donne reazioni gravemente ansiose dipen-

de in gran parte da come il rischio viene comunicato. Particolarmente importante è l'intervento del genetista medico, lo specialista che ha la funzione di stabilire con la donna, anche attraverso l'indagine della storia familiare, le probabilità di ammalarsi di tumore alla mammella: è utile anche la presenza nell'équipe di uno psicologo.

Un ultimo aspetto da non sottovalutare sono le possibili implicazioni etiche e legali della comunicazione del rischio di malattia. Il medico, in particolare, è tenuto alla massima riservatezza, anche per il rispetto dovuto alle attuali norme sulla *privacy*. Non va dimenticato che per la donna con una storia di tumore familiare esiste il pericolo di una mancata copertura assicurativa e della perdita del posto di lavoro. Prima ancora, naturalmente, il medico è tenuto alla massima precisione possibile nel formulare la sua valutazione.

16 - Il test genetico

Una volta ipotizzata la presenza di una mutazione genetica è necessario verificare l'esistenza: soltanto la metà circa delle famiglie che dimostrano una elevata predisposizione al tumore al seno, infatti, sono effettivamente portatrici di un difetto genetico. Negli altri casi alla frequenza con cui il tumore si è verificato in famiglia non corrisponde una mutazione genetica e in questi casi il rischio di ammalarsi, benché difficilmente quantificabile, non può essere considerato "alto". Ma per accertare se la mutazione sul DNA esiste l'unico esame utile è il test genetico, impropriamente definito anche "diagnosi genetica". Questo esame si effettua a partire dai globuli bianchi circolanti dopo un semplice prelievo di sangue: tuttavia l'identificazione in laboratorio di eventuali difetti genetici non è semplice. Il BRCA1, infatti, è una sequenza del DNA molto ampia in cui sono già state descritte oltre 200 mutazioni diverse: riuscire a capire nei singoli casi quale di queste sia in gioco comporta un lungo lavoro e costi elevati. In Italia i laboratori in grado di effettuare il test del BRCA1 sono ancora pochi. Tuttavia - in strutture qualificate e all'interno di sperimentazioni controllate - l'esame per l'accertamento di eventuali difetti ereditari per il tumore alla mammella va considerato attualmente come disponibile: dal 1995 a oggi sono state identificate nei laboratori italiani almeno 500 famiglie portatrici di mutazioni del BRCA1.

Inizialmente la mutazione genetica viene ricercata in una o due donne della stessa famiglia: quando è possibile, è meglio incominciare da una donna che si

è ammalata di cancro mammario in giovane età: questa è la parte della ricerca più difficile. Successivamente, una volta che la mutazione o le mutazioni genetiche sono state identificate, la ricerca può essere fatta in tutte le donne della famiglia che lo richiedono ma questa seconda parte dell'indagine è più semplice.

La decisione se effettuare o no il test genetico, come per tutti i procedimenti diagnostici o di cura, spetta esclusivamente all'interessato: ma anche in questo caso è molto importante l'atteggiamento di chi propone l'esame. I medici non solo debbono essere molto chiari nel descriverne gli scopi ma debbono tenere nella dovuta considerazione lo stato d'animo e le esigenze delle singole donne. Occorre ricordare che il linguaggio delle cifre ("lei potrebbe avere da 20 a 40 probabilità di ammalarsi") genera un messaggio apparentemente più comprensibile e meno vago dell'informazione di carattere qualitativo ("lei ha un rischio elevato"): entrambi i messaggi, tuttavia, possono essere male interpretati. Bisogna anche ricordare che il test e la valutazione del rischio sono relativi alle probabilità di ammalarsi e non, come qualche donna tende a pensare, a quella di morire. L'atteggiamento del medico che propone il test, infine, influenzerà non solo l'adesione all'esame ma anche quella ad eventuali controlli futuri: anche questo va tenuto presente.

E' importante sottolineare infine che i test genetici sui tumori non comuñicano mai una certezza o una diagnosi di malattia ma soltanto le probabilità di malattia. Perchè compaia un tumore infatti sono necessarie 4 o 5 mutazioni genetiche che si instaurano sul DNA a cascata, l'una successivamente all'altra: il fatto che la donna sia portatrice di una o due mutazioni ereditarie non equivale dunque a una diagnosi di tumore ma soltanto a un giudizio probabilistico, anche quando è molto elevato. Non è facile interpretare e gestire ragionevolmente un responso di questo tipo: anche il modo in cui viene comunicato alla donna l'esito dell'esame ha dunque una enorme importanza. Dunque, anche la comunicazione dei risultati del test va effettuata da personale specializzato (un genetista medico ed eventualmente uno psicologo).

17 - Dopo il test: le opzioni possibili

Una volta che il test ha identificato una predisposizione genetica, l'oncologia non è ancora in grado di indicare alla donna cosa fare: non esistono infatti, al momento attuale, strategie di protezione dal tumore familiare del seno che si

siano dimostrate efficaci e che riscuotano il consenso della comunità scientifica. Dunque, l'assistenza alle donne ad elevato rischio di cancro mammario è certamente doverosa: ma per risultare utile deve evitare di trasmettere sia allarmi ingiustificati che certezze illusorie e, come la diagnosi genetica, va effettuata in centri qualificati e all'interno di programmi sperimentali.

Lo stile di vita. Tutte le donne a rischio elevato di tumore dovrebbero probabilmente evitare l'uso di ormoni in menopausa. Si tratta di una misura prudenziale anche se non esistono finora dati certi per suffragare questa raccomandazione. Per quanto riguarda la pillola anticoncezionale il discorso appare piuttosto complesso: studi recenti indicano infatti un aumento del rischio di tumore al seno e una riduzione del rischio di tumore all'ovaio nelle donne con mutazione del BRCA1 e BRCA2. Alcuni dati molto recenti sembrano suggerire l'utilità di una modificazione della dieta: i fitoormoni (*vedi capitolo sulla prevenzione a pagina 14*) potrebbero influenzare positivamente la storia delle donne con predisposizione genetica.

I controlli ravvicinati. Teoricamente le donne in cui è stata riscontrata una mutazione del BRCA1 dovrebbero sottoporsi ogni 6 -12 mesi, a partire da un'età compresa tra i 25 e i 35 anni, all'esame clinico del seno, alla mammografia e in certi casi all'ecografia. Se hanno meno di 40 anni o desiderano affrontare una gravidanza viene raccomandato ogni 6-12 mesi anche un'ecografia transvaginale allo scopo di diagnosticare un eventuale tumore ovarico. Tuttavia va detto con chiarezza che non sempre questi esami sono in grado di diagnosticare lesioni molto piccole anche perché si è riscontrato che i tumori legati al BRCA1 crescono più rapidamente rispetto ai tumori "sporadici" (sono quelli che compaiono nelle donne che non appartengono a famiglie a rischio). L'utilità della mammografia, in ogni caso, va valutata caso per caso anche sulla base delle caratteristiche radiologiche della mammella e sul potenziale rischio di ripetute dosi di radiazioni su donne il cui patrimonio di difese naturali può risultare indebolito dalla mutazione del BRCA1. Queste brevi notizie danno l'idea della complessità del problema e dei ragionevoli dubbi di molti medici sui potenziali benefici della strategia dei controlli ravvicinati.

La mastectomia profilattica. Viene così definita l'asportazione chirurgica delle due mammelle non perché sia presente un tumore ma per prevenire la sua comparsa. Negli anni passati alcune centinaia di donne americane si sono sottoposte a questo intervento, considerandolo come l'unica opzione preventiva in

caso di un difetto del BRCA1. L'attuale tecnica di mastectomia profilattica, però, non consente la rimozione di tutto il tessuto mammario: dopo l'intervento brani di tessuto potrebbero restare in sede parasternale o sottoclaveare e ospitare un eventuale tumore. La mastectomia inoltre non diminuisce il rischio di tumore all'ovaio cui sono esposte le donne con alterazione del BRCA1: neppure l'ovariectomia profilattica, d'altra parte, garantisce una completa protezione da questo carcinoma poiché i tumori ovarici possono comparire anche nel tessuto peritoneale.

La chemioprevenzione. Tra le strategie preventive che hanno lo scopo di proteggere le donne che appartengono a famiglie a rischio è quella adottata più recentemente che al momento sembrerebbe offrire le speranze migliori. Secondo gli studi più recenti la somministrazione di tamoxifene potrebbe essere considerata come un provvedimento efficace e sicuro per diminuire il rischio di malattia nelle donne a rischio di età inferiore ai cinquant'anni (*vedi box sulla chemioprevenzione a pagina 16*). Al momento l'uso nel nostro Paese di questi farmaci va riservato all'ambito delle sperimentazioni cliniche.

(Per ulteriori informazioni: Dr. Andrea De Censi, IEO - Tel. 02 574.898.70)

Box 5 - Il documento della Commissione Oncologica Nazionale

Nella primavera 1966 la Commissione Oncologica Nazionale, in linea con le direttive internazionali sull'argomento, ha ricordato che tra i tumori definiti come "ereditari" occorre fare distinzione tra due gruppi di malattie: quelle per le quali i test forniscono indicazioni "clinicamente utili" e quelle dove indicazioni di questo tipo non esistono ancora.

Secondo questo documento i tumori per i quali i test genetici forniscono informazioni "clinicamente utili" sono quattro: il retinoblastoma (è un tumore dell'occhio) familiare, la sindrome di von Hippel-Lindau, la poliposi familiare del colon e le neoplasie endocrine multiple. Nella poliposi familiare del colon gli interventi utili a proteggere i portatori di mutazioni genetiche sono più d'uno: una dieta appropriata, l'assunzione quotidiana di piccole dosi di acido acetilsalicilico e nei casi più gravi l'asportazione preventiva del colon. Anche le neoplasie endocrine multiple sono un gruppo di tumori ereditari per i quali sono disponibili interventi profilattici utili. Alle patologie di questo tipo appartiene anche un tumore della tiroide che, se viene diagnosticato dopo la comparsa di sintomi clinici non è guaribile: al contrario il test genetico, che può essere eseguito anche in età pediatrica, permette un intervento chirurgico, l'asportazione della tiroide, che evita la malattia.

Tra i tumori ereditari per i quali non esiste ancora una prevenzione efficace vengono ricordati il cancro familiare della mammella e il tumore familiare del colon-retto non associato a poliposi. Questa classificazione ha il pregio di riassumere con chiarezza la situazione attuale e le attuali difficoltà dell'assistenza alle donne con mutazione del BRCA1 e del BRCA2. I due gruppi di tumori ereditari debbono essere trattati secondo la Commissione Oncologica Nazionale in modo diverso. Le diagnosi genetiche "clinicamente utili" vanno considerate parte integrante di una corretta prassi di assistenza oncologica: i centri oncologici maggiori, dunque, debbono attrezzarsi sia per rendere disponibile la diagnosi sia per proporre ai portatori di questo gruppo di mutazioni genetiche le strategie di prevenzione di cui è già stata provata l'efficacia. Le diagnosi che non sono clinicamente utili, invece, vanno effettuate soltanto all'interno di programmi di ricerca sperimentale. Anche questa parte della direttiva fornisce una indicazione utile: le donne che sospettano un rischio di tumore familiare della mammella debbono rivolgersi non a un qualsiasi centro di cura ma ai più qualificati Istituti di ricerca che operano nel settore oncologico: soltanto presso queste strutture, infatti, troveranno la possibilità di partecipare ad eventuali programmi sperimentali. La partecipazione a questi programmi non va considerata soltanto come un aiuto personale allo sviluppo della scienza ma come l'opportunità di usufruire di una serie di esami e di interventi preventivi che sono disponibili per ora soltanto all'interno di una ricerca clinica controllata.