



ISTITUTO NAZIONALE TUMORI
IRCCS – Fondazione Pascale

Direttore Generale
Direttore Scientifico

Dr. Tonino Pedicini
Prof. Gennaro Ciliberto

Dipartimento di Senologia

Direttore Dr. Giuseppe D’Aiuto

SSD Senologia Preventiva

Responsabile Dr.ssa Immacolata Capasso

Corso E.C.M.

*Nuove Strategie Preventive
in Senologia*

ABSTRACT BOOK



Corso di Formazione Residenziale

*Nuove Strategie Preventive
in Senologia*

*Coordinatore Scientifico
Dr.ssa Immacolata Capasso*

*Aula Cerra- Istituto Tumori di Napoli
22 Febbraio – 1 e 15 Marzo 2013*



Corso di Formazione Residenziale

Presidenti del Corso: Dr. Tonino Pedicini, Prof. Gennaro Ciliberto, Prof. Gaetano Lombardi, Dr. Giuseppe D'Aiuto

Coordinatore Scientifico: Dr.ssa Immacolata Capasso

Nuove Strategie Preventive in Senologia

Programma 22 Febbraio 2013

I Sessione

Epidemiologia e Screening del Cancro della Mammella

- 8.30 **Registrazione Partecipanti**
- 9.00 **Saluto di Benvenuto**
Presidenti della Sessione
Tonino Pedicini
Gennaro Ciliberto
Moderatori
Michelino De Laurentiis
Bruno Amato
- 9.30 **Lectio Magistralis**
Giuseppe D'Aiuto
Stato dell'arte del ca mammario
Relatori
10.30 Maurizio Montella
*Epidemiologia del Ca della
Mammella in Italia e in Campania*
11.30 Prisco Piscitelli
*La valutazione dei dati di incidenza
del ca mammario a partire dalle
SDO*
12.10 Anna Crispo
*Outcomes dello Screening
mammario in Campania*
- 12.50 **Discussione Interattiva**
- 13.20 **BUFFET**

II Sessione

Epigenetica e Nuovi Fattori di Rischio del Cancro della Mammella

- Presidenti della Sessione**
Gaetano Lombardi
Sergio Lodato
Moderatori
Nicola Normanno
Andrea Simonetti
- 14.00 **Lectio Magistralis**
Antonio Giordano/Francesca
Pentimalli
*Geni e ambiente nel ca della
mammella*
Relatori
15.00 Immacolata Capasso
*Nuovi fattori di rischio e strategie
preventive nel ca mammario*
15.40 Salvatore Panico
Dieta e Cancro della Mammella
- 16.20 **Discussione Interattiva**

Programma 1 Marzo 2013

I Sessione

Percorsi Diagnostici Integrati

- Presidenti della Sessione**
Alfredo Siani
Graziano Olivieri
Moderatori
Antonella Petrillo
Ines Marano
Relatori
- 9.00 Massimiliano D'Aiuto
*Iter Diagnostici in Senologia:
Percorsi Personalizzati*
- 9.40 Maria Rosaria Rubulotta
*Ruolo della mammografia nella
diagnosi precoce*
- 10.20 Mauro Mattace Raso
L'ecografia mammaria
- 11.00 Salvatore Filice
*Risonanza mammaria pre-
chirurgica*
- 11.40 Maria Luisa Barretta
*Diagnostica sperimentale nel
cancro della mammella*
- 12.20 **Discussione Interattiva**
- 12.50 **BUFFET**

II Sessione

Radiodiagnostica Interventistica

- Presidenti della Sessione**
Marco Salvatore
Ruggiero Nigro
Moderatori
Adolfo Gallipoli D'Errico
Rosalba Festa
- 13.30 **Lectio Magistralis**
Vincenzo Lattanzio
*La Diagnosi in Senologia: presente
e futuro*
Relatori
14.30 Angela Maria Guerrieri
*Il prelievo microistologico: Core
Biopsy e VABB*
15.10 Teresa Petrosino
*Il prelievo
microistologico: esperienza INT*
15.50 Paolo Vallone
Il ruolo del FNAB eco guidato
- 16.30 **Discussione Interattiva**

Programma 15 Marzo 2013

I Sessione

Lesioni a Rischio del Cancro mammario: dalla Diagnosi alla Terapia

- Presidenti della Sessione**
Gaetano De Rosa
Secondo Lastoria
Moderatori
Eugenio Procaccini
Guido Pettinato
- Lectio Magistralis**
- 8.30 Gerardo Botti
Approccio biomolecolare
Relatori
- 9.30 Maurizio Di Bonito
*Precursori morfologici del cancro della
mammella*
- 10.10 Franco Fulcinitti
*Il ruolo del citologo nel decisionmaking
terapeutico*
- 10.50 Gennaro Limite
Neoplasie Intraepiteliali: quale terapia?
- 11.30 Paolo Muto
Radioterapia nelle lesioni in situ?
- 12.10 **Discussione Interattiva**
- 12.40 **BUFFET**

II Sessione Trial Clinici

- Presidenti della Sessione**
Vincenzo Iaffaioli
Giuseppe D'Aiuto
Moderatori
Sabino De Placido
Giuseppe Castaldo
- 13.10 **Lectio Magistralis**
Andrea Decensi
*Farmacoprevenzione nel ca della
mammella*
Relatori
- 14.10 Alfredo Marinelli
*I vaccini dall'oncologia alla patologia
mammaria*
- 14.50 Maddalena Barba
*Glicemia pretrattamento e outcome di
risposta al trastuzumab*
- 15.30 Nicola Maurea
*Rischio cardiovascolare in pazienti
sottoposti a chemioterapia*
- 16.10 Pasquale Oliviero
Progetto Donna: Esperienza INT Napoli
- 16.50 Gabriella Marfè
*Le Cancerstem come terapia per
bloccare la progressione tumorale*
- 17.30 **Discussione Interattiva**
- 18.00 **Test di Valutazione**

FACULTY

Bruno Amato	Università Federico II - Napoli
Maddalena Barba	IRCCS - Roma
Maria Luisa Barretta	IRCCS - Napoli
Gerardo Botti	IRCCS - Napoli
Immacolata Capasso	IRCCS - Napoli
Giuseppe Castaldo	Università Federico II - Napoli
Gennaro Ciliberto	IRCCS - Napoli
Anna Crispo	IRCCS - Napoli
Giuseppe D'Aiuto	IRCCS - Napoli
Massimiliano D'Aiuto	IRCCS - Napoli
Andrea Decensi	IRCCS - Genova
Michelino De Laurentiis	IRCCS - Napoli
Sabino De Placido	Università Federico II - Napoli
Gaetano De Rosa	Università Federico II - Napoli
Maurizio Di Bonito	IRCCS - Napoli
Rosalba Festa	Cardarelli - Napoli
Salvatore Filice	IRCCS - Napoli
Franco Fulciniti	IRCCS - Napoli
Adolfo Gallipoli D'Errico	IRCCS - Napoli
Antonio Giordano	Università di Siena
Angela Maria Guerrieri	S.A.R.I.S. - Bari
Vincenzo Iaffaioli	IRCCS - Napoli
Secondo Lastoria	IRCCS - Napoli
Vincenzo Lattanzio	S.A.R.I.S. - Bari
Gennaro Limite	Università Federico II - Napoli
Sergio Lodato	IRCCS - Napoli
Gaetano Lombardi	Università Federico II - Napoli
Ines Marano	Ascalesi - Napoli
Gabriella Marfè	Università Federico II - Napoli
Alfredo Marinelli	IRCCS Pozzilli - Isernia
Mauro Mattace Raso	IRCCS - Napoli
Nicola Maurea	IRCCS - Napoli
Maurizio Montella	IRCCS - Napoli
Paolo Muto	IRCCS - Napoli
Ruggiero Nigro	IRCCS - Napoli
Nicola Normanno	IRCCS - Napoli
Graziano Olivieri	IRCCS - Napoli
Pasquale Oliviero	IRCCS - Napoli
Salvatore Panico	Università Federico II - Napoli
Tonino Pedicini	IRCCS - Napoli
Francesca Pentimalli	CROM Mercogliano - Avellino
Antonella Petrillo	IRCCS - Napoli
Teresa Petrosino	IRCCS - Napoli
Guido Pettinato	Università Federico II - Napoli
Prisco Piscitelli	Università di Firenze
Eugenio Procaccini	SUN - Napoli
Maria Rosaria Rubulotta	IRCCS - Napoli
Marco Salvatore	Università Federico II - Napoli
Alfredo Siani	SUN - Napoli
Andrea Simonetti	ASL NA1 - Napoli
Paolo Vallone	IRCCS - Napoli

Indice

- <i>Epidemiologia del Ca della Mammella in Italia e in Campania</i>	Pag.	6
- <i>La valutazione dei dati di incidenza del Ca Mammario a partire dalle SDO ..</i>	>	8
- <i>Outcomes dello Screening Mammario in Campania</i>	>	9
- <i>Geni e ambiente nel Cancro della Mammella</i>	>	10
- <i>Nuovi Fattori di Rischio e Strategie Preventive nel Carcinoma Mammario ..</i>	>	12
- <i>Dieta e Cancro della Mammella</i>	>	15
- <i>Iter Diagnostici in Senologia: Percorsi Personalizzati.....</i>	>	16
- <i>Ruolo della Mammografia nella Diagnosi Precoce.....</i>	>	17
- <i>L'Ecografia Mammaria</i>	>	18
- <i>Risonanza Mammaria pre-chirurgica</i>	>	19
- <i>Diagnostica Sperimentale nel Cancro della Mammella</i>	>	20
- <i>Il Prelievo microistologico: Esperienza INT</i>	>	22
- <i>Il Ruolo del FNAB eco-guidato.....</i>	>	23
- <i>Approccio Biomolecolare al Carcinoma mammario</i>	>	24
- <i>Precursori morfologici del Cancro della Mammella</i>	>	26
- <i>Il Ruolo del Citologo nel Decision Making Terapeutico</i>	>	28
- <i>Neoplasie Intraepiteliali: quale Terapia?</i>	>	29
- <i>Radioterapia nelle Lesioni in Situ ?</i>	>	31
- <i>Farmacoprevenzione nel Ca della Mammella</i>	>	32
- <i>Dall'Oncologia Generale alla Patologia Mammaria: il Ruolo dei Vaccini ...</i>	>	33
- <i>Glicemia pre-trattamento ed Outcome di risposta al Trastuzumab in Pazienti non diabetiche</i>	>	35
- <i>Rischio Cardiovascolare in Pazienti sottoposti a Chemioterapia</i>	>	36
- <i>Progetto Donna: Esperienza INT Napoli</i>	>	40
- <i>Le Cancer stem come Terapia per bloccare la Progressione Tumorale</i>	>	41

“EPIDEMIOLOGIA DEL CA DELLA MAMMELLA IN ITALIA E IN CAMPANIA”

Tumore del seno in Italia

In Italia ogni anno il tumore del seno colpisce 38.000 donne e causa 11.000 decessi. Nel nostro Paese questa malattia è la prima causa di morte nelle donne nella fascia d'età tra i 35 e i 44 anni e in molte zone rappresenta un quarto circa di tutti i tumori di cui soffrono le donne. Negli ultimi anni si è osservata una diminuzione della mortalità. Un calo che non è omogeneo ma varia nei diversi gruppi di età presi in considerazione. È maggiore nelle donne giovani e quasi del tutto assente nelle donne più anziane.

I numeri

In Italia ogni anno si stimano oltre 38.000 nuovi casi di carcinoma della mammella : circa 11.000 in età inferiore a 50 anni, 16-18.000 tra i 50 e 70 anni, ed oltre 10.000 nelle età più avanzate.

11.000 i decessi annuali causati dal tumore del seno.

È la prima causa di morte nelle donne nella fascia d'età tra i 35 e i 44 anni. Il numero di donne attualmente viventi in Italia, che hanno avuto in passato una diagnosi di cancro della mammella, è stimabile in oltre 400.000.

Le stime di incidenza, basate sulle statistiche di mortalità e di sopravvivenza e sui dati dei registri tumori, mostrano valori più alti al Nord, intermedi al Centro ed inferiori al Sud: i tassi di incidenza standardizzati sono del 10-15% più alti nel Nord che nel Sud. Ma le differenze geografiche si stanno riducendo e sono praticamente confinate alle età superiori a 50 anni: nelle donne più giovani l'incidenza è ormai simile in tutta Italia, nel Sud pertanto la prevalenza nelle donne giovani è maggiore. I motivi di questa distribuzione geografica non sono completamente noti anche se, verosimilmente, sono correlati sia alle abitudini riproduttive (al nord le donne fanno meno figli) che all'alimentazione e all'industrializzazione. Il rischio di sviluppare un tumore della mammella nel corso della vita (0-74 anni) è di 90.2 % (1 caso ogni 11 donne), mentre il rischio di morire è di 19.8 % (1 decesso ogni 50 donne).

Tre donne su cento si ammalano già prima dei 50 anni.

La possibilità di ridurre ulteriormente gli indici di mortalità per carcinoma mammario, viene considerata correlata con la possibilità di svolgere interventi di diagnosi precoce che risultano di particolare interesse in sottogruppi ad alto rischio di insorgenza della neoplasia

Tra i più importanti fattori di rischio che intervengono nello sviluppo del carcinoma mammario, ricordiamo:

Demografici e sociali

Età

Razza

Reddito elevato

Costituzionali, fisiologici e riproduttivi

Famiglie ad alto rischio

Menarca precoce

Nulliparità

Primigravidanza tardiva

Allattamento breve

Età alla menopausa

Obesità o sovrappeso

Ambientali

Radiazioni ionizzanti (specie in età prepubere o puberale)

Terapie ormonali per la menopausa

Uso Prolungato di contraccettivi orali

dieta iperproteica

Scarsa attività fisica

Consumo di alcool

Dieta povera di frutta e verdura

Genetici

L'1% dei carcinomi mammari è considerato ereditario e il 5% circa familiare. Una trasmissione genetica deve essere sospettata in una donna nella cui famiglia siano descritti più di 3 casi di tumore mammario.

Il rischio di una forma genetica varia con l'età: dal 33% se la diagnosi è posta prima dei 30 anni, al 13% prima dei 50 e all'1% intorno agli 80 anni.

“LA VALUTAZIONE DEI DATI DI INCIDENZA DEL CA MAMMARIO A PARTIRE DALLE SDO”

Abbiamo analizzato l'archivio nazionale delle schede di dimissione ospedaliera per valutare il numero di interventi (mastectomie e quadrantectomie) eseguiti in Italia per diagnosi principale di tumore della mammella dal 2001 al 2008. Rispetto al precedente lavoro del 2009, questa nuova ricerca non solo allarga la finestra temporale dell'indagine, ma perfeziona la metodologia utilizzata grazie all'esclusione dei re-interventi eseguiti sulla stessa paziente in tutto l'arco di tempo considerato. In tal modo abbiamo potenziato la nostra capacità di ottenere un surrogato del dato d'incidenza il più vicino possibile alla realtà, con una sottostima per difetto dovuta alla quota di pazienti che non vengono sottoposti ad intervento. In otto anni (2000-2008) sono stati registrati 328.888 interventi sulla mammella per quadrantectomia e mastectomia, di cui 117.762 mastectomie e 211.126 quadrantectomie. Le più operate sono le donne tra 45 e 64 anni e le over 75. Abbiamo riscontrato un aumento complessivo del numero di interventi eseguiti per tumore mammario pari al 18.7% dal 2001 al 2008. Ma se analizziamo il dato per classi di età, ci accorgiamo che tra i 40 e 44 anni (una fascia di età finora esclusa dai programmi di screening), questo aumento raggiunge addirittura il 40.4%. L'aumento è costante in tutti sottogruppi: +13.6% tra 45 e 64 anni; +16.2% tra i 65 e i 74 anni; addirittura +27.4% nelle ultrasettantacinquenni. Il numero totale di quadrantectomie cresce in tutte le fasce di età. Le mastectomie in totale diminuiscono ma nel 2008 c'è una ripresa pari al +3.5% vs. 2007 (+4.4% se si considerano le donne tra 45 e 64 anni). Inoltre, nella fascia di età 25-39 e 40-44 le mastectomie non diminuiscono (+0.5% annuo e +1.5% annuo). Nelle regioni meridionali, tuttavia, le mastectomie non diminuiscono. Nelle giovani donne di età compresa tra 25 e 39 anni si registra un incremento complessivo degli interventi pari al 19%. Tra le giovanissime c'è anche il massimo incremento del numero di mastectomie: +23% dal 2001 al 2008! Sorprendente è anche il numero di interventi ripetuti (più di uno sulla stessa persona), con circa 6.000 pazienti che ogni anno subiscono due o tre operazioni nell'arco di dodici mesi (in maggioranza mastectomie eseguite dopo quadrantectomie): sono 46.000 in 8 anni, con un incremento del 3.2% l'anno.

“OUTCOMES DELLO SCREENING MAMMARIO IN CAMPANIA”

Tra le donne, il tumore della mammella è il più frequente, rappresentando il 29% di tutti i tumori, seguito dai tumori del colon-retto (14%), del polmone (6%), del corpo dell'utero (5%) e della tiroide (5%).

L'obiettivo dello screening è favorire negli individui la comprensione di elementi utili per decidere il proprio comportamento: il successo di un programma di screening è quindi legato alla comunicazione ed al consenso informato.

Bassi tassi di adesione possono infatti influenzare in modo negativo l'efficacia complessiva in termini di riduzione della mortalità.

Nella nostra regione il tasso di adesione resta ancora sotto la soglia del 50%, anche se per alcune ASL questo valore talvolta è raggiunto.

Bisogna lavorare ancora molto in termini di comunicazione, e valutazione della qualità tecnica ed organizzativa dei programmi di screening.

Oggi un programma di screening che funzioni non può non tenere in considerazione la partecipazione attiva di:

- Ruolo del MMG
- Formazione ed aggiornamento personale
- Dati
- Criteri di buona qualità

“GENI E AMBIENTE NEL CANCRO DELLA MAMMELLA”

Il ciclo cellulare si svolge attraverso una serie di eventi sequenziali finemente coordinati che assicurano allo stesso tempo una corretta replicazione del genoma, il raddoppiamento della massa cellulare e la precisa segregazione dei cromosomi e degli altri componenti cellulari nelle due cellule figlie.

Il ‘motore’ del ciclo cellulare è costituito da complessi di cicline e chinasi ciclina-dipendenti (CDK) che fosforilano e modulano l’attività di proteine bersaglio specifiche per ciascuna transizione del ciclo cellulare, mentre inibitori del ciclo cellulare come le proteine delle famiglie CIP/KIP e INK4 e le proteine della famiglia Rb agiscono come regolatori negativi della progressione del ciclo cellulare.

Numerosi segnali esterni convergono sui meccanismi di controllo del ciclo cellulare la cui deregolazione conferisce alle cellule tumorali la loro caratteristica autonomia proliferativa. Alterazioni come la overespressione di cicline (D, E) e l’aumentata degradazione o delocalizzazione dell’inibitore p27KIP1 avvengono frequentemente nei tumori della mammella mentre inattivazione del pathway di Rb è una caratteristica della maggior parte dei tumori umani.

Il processo di carcinogenesi nell’uomo è complesso e multifattoriale: dipende dalla esposizione ad una immensa varietà di agenti esogeni e alla loro interazione con il background genetico.

Numerosi agenti cancerogeni sia chimici che fisici danneggiano il DNA direttamente o mediante la produzione di radicali liberi. Le cellule eucariotiche sono dotate di sofisticati meccanismi di controllo che consentono di mettere ‘in stallo’ il ciclo cellulare (attivazione dei cosiddetti checkpoints) per favorire il riparo di lesioni a carico del DNA.

Alterazioni dei checkpoints e dei pathways di risposta al danno del DNA sono associate ad instabilità genomica - un’altra caratteristica del processo di tumorigenesi che favorisce l’acquisizione di nuove mutazioni e la progressione tumorale mediante un processo ‘multistep’ - e quindi ad una maggiore suscettibilità al cancro. In particolare, alterazioni a carico dei geni BRCA1 e BRCA2 coinvolti nella risposta cellulare al danno del DNA sono responsabili della maggior parte dei casi di predisposizione ereditaria a tumori della mammella e dell’ovaio.

Nonostante molti geni responsabili dello sviluppo e della progressione del cancro della mammella siano stati caratterizzati, tali fattori possono giustificare solo una parte del rischio di sviluppare tale tumore nella popolazione totale.

Si ritiene pertanto che diversi fattori eziologici possano essere rappresentati da modifiche epigenetiche. L'epigenetica comprende una serie di modifiche, come la metilazione del DNA e modifiche a carico degli istoni e della cromatina, che regolano l'espressione genica senza modificare la sequenza di DNA e fornisce un nuovo livello di variazione che media il rapporto tra genotipo e fattori ambientali esterni e interni. Molte di queste modifiche epigenetiche infatti sono influenzate da fattori ambientali come dieta, tabacco, alcool, attività fisica, carcinogeni e agenti infettivi e possono cambiare l'espressione di geni che hanno un ruolo causale nella tumorigenesi.

Numerose alterazioni epigenetiche sono state ritrovate nei tumori della mammella, anche a carico di geni coinvolti nella regolazione del ciclo cellulare, ma è ancora da chiarire come la modulazione di queste da parte dell'ambiente possa essere determinante nella patogenesi del cancro della mammella.

Data la notevole plasticità delle modifiche epigenetiche, esiste una grande aspettativa sulla capacità di revertire alterazioni epigenetiche con approcci farmacologici.

Il nostro gruppo ad esempio studia la possibilità di modulare mediante farmaci epigenetici l'espressione del recettore degli estrogeni ER- α , la cui presenza nel cancro della mammella conferisce la possibilità di cura mediante terapia ormonale. In particolare, abbiamo dimostrato che la proteina RB2 è coinvolta nella regolazione epigenetica dell'espressione di ER- α ed il trattamento con agenti demetilanti riesce a riattivare l'espressione del recettore in linee cellulari di cancro della mammella.

“NUOVI FATTORI DI RISCHIO E STRATEGIE PREVENTIVE NEL CARCINOMA MAMMARIO”

Alla luce degli ultimi dati statistici, il cancro della mammella può essere considerato una malattia sociale. In Italia, infatti, ogni anno, si ammalano circa 30.000 donne e, di queste, 12.000 vanno incontro a mortalità. Non sono note le cause del cancro della mammella, malattia multifattoriale, ma si conoscono, da tempo, una serie di fattori di rischio, tra cui l'età, la familiarità, il menarca precoce, la menopausa tardiva, l'età della prima gravidanza e le pregresse biopsie mammarie con lesioni iperplasiche usuali o atipiche, che costituiscono i parametri per la valutazione del Rischio secondo Gail. Tuttavia, oggi, nuovi fattori di rischio concorrono all'insorgenza del cancro della mammella, tra cui la Sindrome Metabolica ed, in particolare l'insulino-resistenza che la caratterizza. La conoscenza di questi ultimi fattori di rischio è di fondamentale importanza, perché essendo tali fattori "modificabili" attraverso un corretto stile di vita (dieta ipocalorica ed attività fisica), la loro eliminazione consente una riduzione dell'incidenza del cancro mammario, soprattutto in post menopausa secondo la Nostra Esperienza e, di conseguenza, una riduzione della mortalità. Il fattore di rischio più importante è la familiarità ed, infatti, circa il 30% delle donne con cancro mammario ha una storia familiare positiva (1 o più casi). Un gruppo più limitato di pazienti (5-12%) ha, invece, una eredofamiliarità specifica per ca della mammella o dell'ovaio ed è portatore delle mutazione dei geni BRCA1 e 2 o di p53. Questi tumori sono frequentemente bilaterali (sincroni e/o metacroni) e diagnosticati in giovane età. Il primo gene identificato in tale tipo di popolazione è il BRCA1, mappato sul braccio lungo del cromosoma 17, spesso associato al carcinoma ovarico. In Italia vivono circa 150.000 donne portatrici della mutazione del BRCA1 e ciascuna mostra una elevata probabilità di sviluppare un cancro del seno prima dei 70 anni. Un secondo gene il BRCA2, è stato, inoltre, identificato nella regione q12 del cromosoma 13 ed è implicato, oltre che nella genesi dei tumori della mammella femminile, anche nei rari casi di tumori maschili mammari. La mutazione di BRAC1/2 indica essenzialmente la probabilità, più o meno alta, che una persona possa ammalarsi di quello specifico tumore; una probabilità identificabile con un test genetico eseguibile già in utero o, successivamente, attraverso un semplice prelievo di

sangue venoso. Essendo, quindi, la familiarità uno dei principali fattori di rischio del carcinoma mammario, obiettivo fondamentale è quello di sottoporre le donne che presentano nelle loro famiglie un elevato rischio di ammalare di cancro della mammella, ad un protocollo clinico-strumentale e farmacologico che contenga misure preventive nei confronti di tale patologia. Nella fattispecie le strategie di prevenzione nel carcinoma mammario ereditario possono prevedere le seguenti opzioni: 1) Protocollo di Clinical and Instrumental Management; 2) Chemioprevenzione; 3) Lifestyle; 4) Chirurgia Profilattica.

1) **Protocollo di “Clinical and Instrumental Management”.** Tale protocollo di sorveglianza clinico-strumentale prevede controlli clinici più ravvicinati (ASCO 2004). A partire dai 20 anni è consigliata l'autopalpazione mensile con visita senologica ed ecografia mammaria semestrali, effettuate da personale esperto e dedicato alla Senologia; esame mammografico ogni 12 mesi a partire dai 30-35 anni; visita ginecologica, ecografia ovarica transvaginale e dosaggio del marcatore CA125 ogni dodici mesi (ogni sei mesi nei soggetti positivi per mutazioni di BRCA1). In caso di referto sospetto si fa ricorso immediato ad ulteriori procedure diagnostiche (citologia mammaria, risonanza mammaria, TAC degli annessi, etc).

2) **Chemioprevenzione.** L'utilizzo di agenti naturali o sintetici nella chemioprevenzione del cancro della mammella è ben supportato da Studi di Popolazione. Attualmente non esiste un trattamento standard per donne a rischio, con neoplasie intraepiteliali e donne ad alto rischio familiare, ma solo Trials Clinici. Sono tuttora attivi il Trial TAM-01 ed il Trial con Fenretinide. Nel primo Studio, basse dosi di tamoxifene (5mg/die) vengono somministrate alle donne operate per lesioni intraepiteliali e lesioni borderline sulla scia degli studi precedenti che hanno dimostrato una riduzione del 50% dell'incidenza di ca mammario contro-laterale in tale popolazione di donne. Il secondo Trial prevede la somministrazione di fenretinide nelle giovani donne con elevato rischio familiare e portatrici della mutazione BRCA1 che non potrebbero beneficiare della terapia con tamoxifene. La somministrazione di fenretinide per un periodo pari a 5 anni è in grado di ridurre del 40% l'incidenza del ca mammario contro-laterale in tutte le donne in premenopausa.

3) **Lifestyle.** All'opportuno management clinico-strumentale e alla chemioprevenzione va associato un corretto stile di vita con adeguate norme dietetiche nonché igieniche, caratterizzate da un'alimentazione sana, povera di

grassi e ricca di fibre, soia e di vitamina A, C ed E. Studi di correlazione tra alimentazione e cancri ormono-dipendenti ipotizzano che il cancro mammario potrebbe essere in parte prevenuto con una dieta che riduca la resistenza insulinica e nel contempo garantisca un apporto elevato di fito-estrogeni.

4) **Chirurgia Profilattica.** La mastectomia profilattica bilaterale può essere offerta alle pazienti portatrici di mutazioni dei geni BRCA1/2. Inoltre, poiché tali pazienti, in particolare quelle con mutazioni in BRCA1, hanno un rischio del 50% di ammalare di ca ovarico, la possibilità di una annessiectomia come ulteriore misura profilattica viene considerata. L'approccio Europeo al problema è di tipo conservativo e vede l'adesione completa del nostro Gruppo di Studio. Esso prevede un protocollo di follow-up clinico-strumentale con controlli ravvicinati e la somministrazione di farmaci chemiopreventivi (tamoxifene, retinoidi, fitoestrogeni). La mastectomia profilattica è, invece, consigliata nei soli casi con notevole stress psicologico, a quelle donne con rischio cumulativo > 50% (portatrici di mutazioni in BRCA1, BRCA2 e p53). C'è a monte, una questione fondamentale: il diritto di sapere e di non sapere. Oltre ad implicazioni sociali c'è il problema di un rilevante stress psicologico a cui queste donne, appartenenti a famiglie a rischio, sono sottoposte e per cui è indispensabile il supporto di uno staff di psicologi. La "tempesta psicologica" in queste donne a rischio si può arginare solo con un'adeguata informazione da parte di personale dedito a tale problematica e sensibilizzato al problema nonché adeguatamente «formato». È indispensabile sia la "People Education" (ASCO 1996) che l'aggiornamento costante dello staff medico impegnato nel counseling genetico (Francis Collins), che è l'intervento informativo e comunicativo che deve offrire alla paziente una chiara, accurata informazione con un adeguato supporto psicologico. Per quanto concerne la nostra esperienza, in 300 donne appartenenti a famiglie a rischio di ammalare di ca mammario e seguite in uno studio di counseling genetico, denominato "Progetto Famiglia", i controlli clinico-strumentali ravvicinati sono stati modulati discriminando il livello di rischio tra la popolazione in esame. Ciò ci ha permesso l'identificazione di casi di carcinoma in stadio iniziale e l'anticipazione diagnostica in ben 10 casi. Nella nostra casistica, inoltre, l'incidenza del ca mammario familiare è di circa il 10% e presenta alcune caratteristiche peculiari: giovane età d'insorgenza, frequente bilateralità ed associazione con tumori primitivi in altre sedi (ovarici, intestinali, endometriali) nello stesso individuo o nella stessa famiglia.

“DIETA E CANCRO DELLA MAMMELLA”

Gli ultimi anni hanno visto la produzione di molti studi di popolazione che hanno confermato la relazione tra abitudini alimentari, stato nutrizionale, attività fisica e tumore della mammella.

Tali studi, sia pure con alcune contraddizioni, hanno delineato un quadro di coerenza sul ruolo eziologico di molti componenti della dieta (in particolare frutta e vegetali) e di alcuni pattern alimentari, come quello tipico delle popolazioni mediterranee, descritto come protettivo per molti tumori, incluso quello della mammella.

Analogamente, è stato indicato il ruolo protettivo delle abitudini non sedentarie, esercitato sia attraverso lo stato nutrizionale (sovrappeso e soprattutto obesità) sia direttamente.

Coerenti sono i risultati sul ruolo dello stato nutrizionale (sovrappeso, obesità) particolarmente nell'eziologia del tumore post-menopausale.

I risultati degli studi osservazionali cominciano ad essere confermati anche da studi sperimentali che hanno provato a modificare le abitudini alimentari e quelle sedentarie sull'insorgenza di un tumore mammario ed anche sulla prognosi di tumori mammari diagnosticati e trattati.

In Italia sono disponibili dati osservazionali su studi di coorte, all'interno della componente italiana del progetto EPIC, e sperimentali, come quelli del progetto DIANA.

“ITER DIAGNOSTICI IN SENOLOGIA: PERCORSI PERSONALIZZATI”

Il carcinoma mammario è la neoplasia più frequente nel sesso femminile e rappresenta, ancora oggi, la prima causa di morte per cancro nella donna.

Nel mondo, ogni anno, si verificano circa 1.200.000 nuovi casi di tumore al seno, mentre in Italia sono circa 45.000 i nuovi casi attesi nel 2013. L'età d'incidenza massima va dai 50 ai 69 anni. Tuttavia, in questi ultimi dieci anni l'età d'esordio è andata progressivamente abbassandosi e sempre più spesso si verificano casi di tumore al seno in donne di età compresa fra i 40 ed i 50 anni. Purtroppo, lo screening mammografico inizia a 50 anni e queste pazienti risultano escluse dal programma nazionale di prevenzione secondaria basato sulla mammografia.

La stessa mammografia risulta poco efficace nei seni densi, tipici dell'età giovanile e non garantisce una diagnosi tempestiva in questa fascia d'età.

La conseguenza di quanto detto è che nella fascia d'età compresa fra i 40 ed i 50 anni, analogamente a quanto accade prima dei 40 anni, il 60% delle pazienti si accorge da sola della presenza della malattia (autoriscontro), quando la malattia ha già interessato i linfonodi ascellari, compromettendo in parte il percorso di cura e di guarigione.

Alla luce di quanto detto, in accordo con le numerose evidenze scientifiche emerse in questi ultimi 5 anni, è imperativo ridisegnare i percorsi di prevenzione senologica partendo dalla classificazione del rischio individuale che ciascuna donna presenta di sviluppare un tumore al seno, intervenendo con misure efficaci di prevenzione primaria volte a rimuovere i fattori di rischio potenzialmente modificabili e disegnando un percorso di controlli senologici modulati per frequenza e tecnologie diagnostiche utilizzate, in funzione dell'età, del rischio e della costituzione ghiandolare del seno della donna.

“RUOLO DELLA MAMMOGRAFIA NELLA DIAGNOSI PRECOCE”

Il carcinoma mammario è uno dei tumori femminili di maggiore diffusione.

La ricerca medica ha sviluppato cure sempre più efficaci in seguito a migliori strategie di prevenzione basate sui percorsi diagnostici integrati.

La mammografia rappresenta ancora oggi il primo step di questi percorsi, l'esame di riferimento in diagnostica senologica per l'individuazione di lesioni, la valutazione morfologica, la confrontabilità, la caratterizzazione di microcalcificazioni.

L'affinamento tecnologico di questa metodica ha migliorato la possibilità di riconoscimento di tumori in fase pre-clinica.

E' importante sottolineare che la globalità e la complementarietà delle indagini di imaging morfologico e funzionale (mammografia, ecografia, risonanza magnetica ecc.) sono elementi indispensabili per identificare precocemente un tumore mammario.

La diagnosi precoce diventa quindi un'azione preventiva.

“L’ECOGRAFIA MAMMARIA”

L’ecografia è una metodica non dannosa, disponibile sul territorio e pertanto di facile accesso.

Negli ultimi anni, tra le varie applicazioni, sta trovando sempre più spazio nella diagnostica senologica.

Mentre inizialmente era utilizzata solo per distinguere le lesioni cistiche da quelle solide, attualmente, grazie anche al suo sviluppo tecnologico, trova ampia applicazione nella caratterizzazione delle lesioni mammograficamente evidenti ed è di estrema utilità nello studio di pazienti sintomatiche.

Ultimamente è stata anche proposta come metodica di ausilio allo screening mammografico nelle pazienti con mammelle particolarmente dense, e nella prevenzione del tumore al seno per le giovani donne. Inoltre, con la diffusione della risonanza magnetica, viene spesso utilizzata in modo mirato (“second look” ecografico) per ricercare lesioni RM-evidenti che ad una prima ecografia “di base” possono essere misconosciute.

Con i nuovi software è possibile, seppur con vari limiti, valutare la vascolarizzazione (color e power Doppler, MdC ecografici) e la consistenza (elastosonografia) di una lesione rendendo questa metodica utile per ottenere informazioni non solo morfologiche, ma anche funzionali.

Quando la lesione è chiaramente visibile ecograficamente è la metodica di scelta per la raccolta di materiale citologico o istologico ai fini diagnostici per la possibilità di verificare in tempo reale la posizione dell’ago durante la campionatura e per la rapidità dell’esecuzione rispetto alle altre guide disponibili (RM, stereotassi).

“RISONANZA MAMMARIA PRE-CHIRURGICA”

La Risonanza Magnetica rappresenta oggi una nuova metodica utilizzata nello staging preoperatorio del carcinoma mammario.

Se utilizzata correttamente la RM ottiene infatti un’alta accuratezza diagnostica nello staging preoperatorio fornendo le informazioni necessarie alla scelta della strategia terapeutica con precise indicazioni relative alla sede ed estensione del tumore, distanza dalla cute, dal capezzolo e da pettorale.

Inoltre consente di individuare multifocalità, multicentricità, bilateralità ed eventuali coinvolgimenti linfonodali.

“DIAGNOSTICA SPERIMENTALE NEL CANCRO DELLA MAMMELLA”

Tra le tecniche più innovative nell’ambito della diagnostica senologica sicuramente la principale è la tomosintesi.

La tomosintesi è una tecnica digitale tridimensionale. Una delle principali limitazioni in mammografia convenzionale è la valutazione di immagini tridimensionali (3D) con una tecnica bidimensionale (2D). Nella mammografia 2D la sovrapposizione di tessuto fibrogliandolare denso può ridurre la visibilità di lesioni maligne (falsi negativi) o mimare lesioni sospette (falsi positivi).

Con lo sviluppo della mammografia digitale negli anni ’90, si è sviluppata la Tomosintesi, come esame aggiuntivo 3D, con lo scopo di ridurre il “rumore anatomico” che riduce l’accuratezza della mammografia convenzionale 2D e, quindi, di aumentarne l’accuratezza. Le immagini del seno sono acquisite da diverse angolature.

Tali immagini stratificate vengono ricostruite e visualizzate in 3D diversamente dai sistemi tradizionali in cui le immagini sono proiettate in 2D e possono determinare la sovrapposizione dei tessuti che ne limitano la capacità di diagnosi. La tecnica di acquisizione è quella della mammografia digitale. La radiografia della mammella viene ottenuta con diverse angolature in sequenza tramite il movimento del tubo per un determinato arco di tempo con esposizioni multiple. La tomosintesi può aumentare la sensibilità in seni moderatamente densi. Non è migliorativa in presenza di calcificazioni. Per il momento gli studi clinici forniscono dati sovrapponibili alla mammografia digitale 2D.

La dose, se effettuata una sola proiezione, è sovrapponibile alla mammografia convenzionale.

Altra tecnica innovativa in ambito senologico è la Dual-energy contrast-enhanced-digital-mammography. La tecnica consiste nell’effettuazione di una mammografia a bassa ed alta energia durante una sola compressione nella proiezione medio-laterale obliqua. La mammella viene decompressa e viene somministrato il mezzo di contrasto iodato.

Dopo un ritardo di circa 150 sec la mammella viene compressa nuovamente e le esposizioni a bassa ed alta dose ripetute. La sottrazione di queste immagini consente di ottenere un'immagine che mostra sostanzialmente lo iodio.

La scansione ecografica automatica della mammella Automatic Breast Volume Scanning (ABVS) è effettuata con il sistema ACUSON 2000 con sonda ABVS.

Un esame standard effettua tre scansioni automatiche di 65-s, una nel piano antero-posteriore (AP) e due oblique. Alcune volte, per le mammelle più voluminose, sono richieste scansioni aggiuntive per esempio scansioni centrate su lesioni palpabili o linfonodi ascellari. Il sistema utilizza una sonda ad alta frequenza 14L-5BV che visualizza un volume di circa 15.4 cm×16.8 cm×6 cm, acquisendo una serie di 320 immagini 2D trasversali ad alta risoluzione ad intervalli di 0.5 mm.

Finita l'acquisizione alcuni algoritmi di post-processing, basati sulla localizzazione del capezzolo, massimizzano la qualità delle informazioni diagnostiche.

Dopo l'acquisizione le immagini sono automaticamente inviate dall' ACUSON S2000 ABVS ad una workstation che consente la ricostruzione multiplanare (MPR) e ricostruzioni volumetriche in alcuni piani, come il piano sagittale, coronale ed assiale.

La workstation è utilizzata per analizzare, interpretare e rielaborare i dati acquisiti in 2D e 3D.

“IL PRELIEVO MICROISTOLOGICO: ESPERIENZA INT”

Da settembre 2012 la Struttura complessa di Radiodiagnostica II si è dotata di sistema per VABB sotto guida stereotassica: vengono illustrate le modalità di accesso delle pazienti alla prestazione, le caratteristiche del sistema, le modalità di esecuzione ed i risultati ottenuti a tutt’oggi.

“IL RUOLO DEL FNAB ECO-GUIDATO”

La FNAB o FNAC ecoguidata (Fine Needle Aspiration Biopsy/Citology) rappresenta una metodica diagnostica di utilizzo crescente nei percorsi diagnostici in senologia perchè poco invasiva, poco costosa, con tempi di procedura brevi, minime complicanze e con risposta immediata. E' indicata nell'approfondimento diagnostico di sia lesioni solide che di formazioni liquide, nel drenaggio di raccolte liquide (sieromi, ascessi etc.). L'ecografia rappresenta la migliore guida per indirizzare un prelievo citologico, sia per la capillare diffusione su territorio delle apparecchiature, sia perchè consente di eseguire il prelievo in real-time con campionamento multidirezionale, potendo facilmente accedere a lesioni localizzate in ogni parte della mammella; il limite è che le lesioni devono essere ovviamente ben visibili all'US e che i risultati sono dipendenti, in maggiore misura che con altre metodiche, dalle capacità e dall'esperienza dell'operatore. Sono in genere sottoposte a FNAB ecoguidata le lesioni con classificazione BIRADS 3 (non sempre), 4 e 5. Numerosi studi hanno tuttavia constatato il limitato valore della FNAB nella diagnosi di lesioni mammarie non palpabili per l'alta frequenza di campionamenti inadeguati ed in conclusivi con minore AD rispetto alla core-biopsy ed alla biopsia chirurgica.

Tuttavia nella nostra esperienza la FNAB han riportato una migliore AD se praticata da personale dedicato con esperienza specifica nel settore, se vie è la possibilità di avere un citopatologo durante la procedura e se il risultato diagnostico citologico viene strettamente correlato con quello clinico-strumentale; per cui lo riteniamo un esame comunque da eseguire come primo approccio nella diagnosi delle patologie focali dubbie della mammella. Ha inoltre un ruolo centrale nello studio dei linfonodi ascellari sospetti, in pazienti con ca mammario, in fase preoperatoria, per omettere, in caso di positività, la procedura del linfonodo sentinella. Alcune lesioni necessitano da subito una valutazione microistologica (DCIS, microcalcificazioni o LABC). Le complicanze sono irrilevanti (infezione, emorragia) e in ogni caso estremamente rare (pneumotorace) se la metodologia è adeguata. L'inseminamento di cellule neoplastiche lungo il tramite del prelievo è teorico, non è descritto in letteratura per il carcinoma mammario. Il rischio di diffusione a distanza è teorico, non è dimostrato da studi clinici controllati.

“APPROCCIO BIOMOLECOLARE AL CARCINOMA MAMMARIO”

Il carcinoma mammario è caratterizzato da una profonda eterogeneità morfologica, biologica e di risposta alle terapie. Il 75% dei carcinomi mammari (CM) sono di tipo sporadico. La restante parte si suddivide in familiari ed ereditari, caratterizzati rispettivamente da geni di suscettibilità non evidenziabili e francamente ereditabili (in particolare le mutazioni a carico dei geni BRCA1/BRCA2). La terapia medica allo stato attuale si sulla ormonoterapia, chemioterapia e sulla terapia biologica con trastuzumab; essa viene interamente impostata sulla valutazione di parametri prognostico-predittivi del carcinoma mammario. I parametri che sono stati ritenuti determinanti nel definire il profilo di rischio oncologico, individuati in grandi trials clinici e validati da commissioni di esperti europei (St.Gallen) e americani (ASCO), sono rappresentati da precise caratteristiche morfologiche del tumore (grado, dimensione, istotipo, linfonodi ascellari) e dai biomarkers quali, ER, PgR, Ki67 ed HER2. La positività nell'espressione del recettore per gli estrogeni (ER) definisce un subset di pazienti responsivi alle terapie ormonali, quali tamoxifen ed inibitori delle aromatasi. Pazienti che mostrano overespressione della proteina ErbB2 o amplificazione del gene *HER2*, sono eleggibili per alla terapia target con l'anticorpo monoclonale Trastuzumab o con piccole molecole inibitrici delle tirosinchinasi. Nell'ultima decade, sono stati introdotti una serie di test molecolari, basati su studi di espressione genica, per valutare il rischio di recidiva della malattia a dieci anni, col fine di ottimizzare una terapia sistemica che sia di massima efficacia e minima tossicità. Il “mammaprint gene profile”, sviluppato in Europa nel 2002 e approvato dalla FDA nel 2007, valuta l'espressione di 70 geni coinvolti in crescita e proliferazione tumorale, invasione metastatica e angiogenesi, con l'obiettivo di misurare il rischio di recidiva a dieci anni dalla diagnosi. In base a questo test le pazienti vengono suddivise in due categorie di rischio : alto e basso. L'“Oncotype dx” si utilizza dal 2009 in più di 40 paesi in tutto il mondo. È approvato sia dalla ASCO che dal NCCN. Valuta l'espressione di 21 geni, coinvolti in crescita, proliferazione ed invasione tumorale, su campioni fissati in formalina ed inclusi in paraffina. I pazienti sono classificati in 3 categorie in funzione del loro rischio di recidiva (RS): basso rischio ($RS < 18$), rischio intermedio (RS tra 18 e 30) e alto rischio ($RS \geq 31$). Trial clinici condotti stratificando le pazienti mediante la valutazione del rischio clinico insieme

a quello genomico, hanno dimostrato come sia possibile ridurre la somministrazione di terapie citotossiche a pazienti di classi di rischio intermedio. Studi più recenti di gene profile hanno permesso di suddividere le pazienti in clusters fenotipicamente differenti. Nel 2000 il primo fondamentale studio prodotto al riguardo e coordinato da Perou ha permesso di identificare i primi 4 sottotipi: normal-like, basal-like, Erb2 arricchito e luminale. Qualche anno dopo il luminale è stato suddiviso in luminal-A e luminal-B, e più recentemente sono state identificate nuove classi, quali: il luminal C, l'apocrino e il claudin-low. È stato dimostrato come sottogruppi ristretti mostrino l'espressione di marcatori comuni e siano caratterizzati da caratteristiche cliniche e biopatologiche simili. In particolare si è visto come i sottotipi HER2 arricchito e basal-like presentino prognosi peggiore rispetto ai luminali. Valutando l'espressione dei set genici associati a ciascuna classe si potrebbero avere informazioni più mirate riguardo al rischio di progressione (ricidiva/metastasi). Studi condotti da altri gruppi di ricercatori e basati sull'uso dell'ibridazione genomica comparativa (CGH) hanno ulteriormente suddiviso i CM in una serie di sottotipi, con caratteristiche perfettamente sovrapponibili a quelle dei cluster identificati mediante studi di gene profile. Altri studi basati sull'uso di tale metodica hanno consentito di indagare le amplificazioni presenti sull'intero cromosoma 17, sede del gene HER2, mostrando che frequentemente all'amplificazione di tale gene è associata l'amplificazione di altri geni, che potrebbero avere un ruolo nella progressione tumorale. In più, tumori ER positivi hanno mostrato sovente amplificazioni coinvolgenti geni localizzati su altri cromosomi (8, 11, 12, 20). Recentemente il sequenziamento del DNA "di nuova generazione" ha rivoluzionato la ricerca biomedica, permettendo di avere a disposizione ingenti volumi di dati, a costi estremamente più bassi e in tempi più rapidi che in passato. Attraverso la comparazione di sequenze di DNA di tumori primari e di campioni normali dei vari sottotipi di CM, si sono potute identificare differenze nella presenza di mutazioni puntiformi, alterazioni nel numero di copie (amplificazioni e delezioni) e traslocazioni. Si è dimostrato come i sottotipi HER2 arricchito e Basal-like presentano molte più alterazioni molecolari rispetto ai luminal-A e B, solitamente a prognosi più favorevole. L'introduzione della caratterizzazione del profilo genico dei carcinomi mammari potrebbe metterci in condizione di introdurre nella pratica clinica nuove terapie target, meno invasive e più specifiche.

“PRECURSORI MORFOLOGICI DEL CANCRO DELLA MAMMELLA”

In Italia, il tasso di incidenza standardizzato di tumore della mammella nelle donne è 114/100.000/anno e il tasso di mortalità standardizzato è 24/100.000/anno. Il carcinoma mammario rappresenta il tumore più frequentemente diagnosticato tra le donne di tutte le fasce di età con un aumento di incidenza nella fascia 0-49 anni (41%) e nella regioni del Nord Italia rispetto al Centro e al Sud-Isole.

Mentre per altri tumori sono abbastanza ben documentate le varie fasi della trasformazione/progressione maligna sia dal punto di vista morfologico che molecolare, per le neoplasie mammarie le fasi di evoluzione neoplastica non sono state ancora ben definite. Nella patologia mammaria, infatti, non si può parlare di lesioni precancerose vere e proprie, ma soltanto di “lesioni a rischio”, o meglio, lesioni che dopo essere state istologicamente diagnosticate, possono essere associate ad un rischio maggiore nel corso degli anni di sviluppare un tumore maligno.

Queste lesioni, attualmente considerate precursori non obbligati, si accompagnano ad una proliferazione cellulare che può essere intraduttale o intralobulare senza atipie (usuali), intraduttale o intralobulare con atipie, o determinare la formazione di un carcinoma in situ.

Le lesioni intraduttali sono un gruppo di proliferazioni, differenti da un punto di vista citologico e architetturale, che originano dall'unità terminale duttulo-lobulare e sono associate ad un aumentato rischio di sviluppare un carcinoma infiltrante. Tradizionalmente si riconoscono diverse categorie, iperplasia duttale usuale (UDH), atipia epiteliale piatta, iperplasia duttale atipica (ADH), la cui distinzione istopatologica può risultare difficoltosa.

Recentemente, studi immunofenotipici e molecolari hanno fornito nuove indicazioni sulla progressione lineare da epitelio normale a iperplasia, iperplasia atipica, carcinoma in situ e carcinoma infiltrante.

Esisterebbero interconnessioni più complesse tra queste varie lesioni proliferative intraduttali e il carcinoma infiltrante.

Il carcinoma in situ intraduttale è forse la lesione precancerosa in senso stretto, essendo preinvasiva, e che quindi con buona probabilità può evolvere fino a dare metastasi.

Le lesioni proliferative intralobulari comprendono le lesioni epiteliali tipiche ed atipiche che originano dall'unità terminale duttulo-lobulare caratterizzate da una proliferazione di piccole cellule non coese, con o senza coinvolgimento pagetoide dei dotti terminali.

La distinzione tra iperplasia lobulare atipica (ALH) e carcinoma lobulare in situ (LCIS) è basata sull'estensione della lesione proliferativa. Il carcinoma lobulare in situ classico è diagnosticato quando più della metà degli acini di una unità lobulare sono distesi e distorti dalla proliferazione di cellule non coese con nuclei piccoli ed uniformi.

Più recentemente è stata individuata una variante di LCIS pleomorfo, caratterizzato da pleomorfismo nucleare marcato con o senza caratteristiche apocrine.

La neoplasia lobulare costituisce soltanto un fattore di rischio e non un precursore obbligatorio per lo sviluppo successivo di carcinoma infiltrante della mammella (sia duttale che lobulare).

“IL RUOLO DEL CITOLOGO NEL DECISION MAKING TERAPEUTICO”

Il citopatologo clinico riveste un ruolo centrale nel team senologico, sia nella diagnosi primaria dei noduli mammari che nel follow-up delle pazienti con carcinoma mammario o di altri parenchimi. Nella diagnosi primaria, la figura del citopatologo è determinante, oltre che per la corretta diagnosi preoperatoria di istotipo e grading dei carcinoma mammari, anche nella valutazione clinico-citologica estemporanea dei noduli mammari sospetti (c.d.: immediate reporting); nel carcinoma mammario localmente avanzato la possibilità di determinare sin dall'inizio l'assetto ormonale, la frazione di proliferazione e lo stato di amplificazione di Her-2 su campioni di biopsia per ago sottile contribuisce significativamente alla scelta terapeutica più appropriata per ogni singola paziente. Nel contesto della diagnostica multidisciplinare, l'associazione della citopatologia per ago sottile ad altre metodiche di imaging (quali l'ecografia, la stereotassi, e, del tutto recentemente anche la risonanza magnetica), permette l'indagine mirata di lesioni di piccole dimensioni del parenchima mammario e la valutazione diagnostica delle calcificazioni. In pazienti con storia di carcinoma mammario, il citopatologo riveste un ruolo centrale nel follow-up e nella diagnostica delle recidive. Nelle pazienti con storia di neoplasie maligne extramammarie, l'adozione della citologia per ago sottile si è rivelata un utile strumento per la diagnosi delle metastasi alla mammella da parte di varie affezioni neoplastiche (quali, ad esempio, il melanoma, il carcinoma del polmone, dell'endometrio, dell'ovaio, le localizzazioni mammarie di malattie ematologiche etc...).

La valutazione diagnostica preliminare delle lesioni proliferative “a rischio” del parenchima mammario è un altro campo in cui la citologia per ago sottile è potenzialmente in grado di effettuare una valutazione della spinta proliferativa epiteliale, della eventuale presenza di atipie e loro “grading”. Un corretto impiego della citopatologia per ago sottile appare, pertanto in grado di implementare l'accuratezza diagnostica del triage dei noduli mammari in ogni stadio della storia clinica, dall'inquadramento diagnostico iniziale al follow-up.

“NEOPLASIE INTRAEPITELIALI: QUALE TERAPIA?”

THE CURRENT TREATMENT OF INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

The early proliferative lesions of the breast have taken on greater significance as a result of mammographic screening and the use of more sensitive imaging technologies. The intraductal proliferative lesions of the breast are a group of cytologically and architecturally diverse proliferations, typically originating from the duct-lobular unit and confined to the mammary duct-lobular system. The most important of these lesions are Lobular carcinoma in situ (LCIS) and Ductal carcinoma in situ (DCIS).

Lobular carcinoma in situ (LCIS) is an uncommon condition in which abnormal cells form in the lobules or milk glands in the breast. LCIS isn't cancer. But being diagnosed with LCIS indicates that you have an increased risk of developing breast cancer. LCIS usually doesn't show up on mammograms. The condition is most often discovered as a result of a biopsy done for another reason, such as a suspicious breast lump or an abnormal mammogram. Women with LCIS have an increased risk of developing invasive breast cancer in either breast.

Ductal carcinoma in situ (DCIS) is the most common type of non-invasive breast cancer." DCIS is called "non-invasive" because it hasn't spread beyond the milk duct into any normal surrounding breast tissue. DCIS isn't life-threatening, but having DCIS can increase the risk of developing an invasive breast cancer later on. Women who have had DCIS are at higher risk for the cancer recurrence or for developing a new breast cancer than a person who has never had breast cancer before. Most recurrences happen within the 5 to 10 years after initial diagnosis. The chances of a recurrence are under 30%. Women who have breast-conserving surgery (lumpectomy) for DCIS without radiation therapy have about a 25% to 30% chance of having a recurrence at some point in the future. Including radiation therapy in the treatment plan after surgery drops the risk of recurrence to about 15%. If breast cancer does come back after earlier DCIS treatment, the recurrence is non-invasive (DCIS again) about half the time and invasive about half the time. (DCIS itself is NOT invasive.)

All DCIS is considered stage 0 breast cancer the earliest stage possible. " Even though DCIS is always considered stage 0, it can be any size and be located in any number of areas inside the breast. Knowing the type and grade of DCIS can help decide on the best treatment for patients. Standard treatment options for DCIS include:

- **Lumpectomy followed by radiation therapy:** This is the most common treatment for DCIS. Lumpectomy is sometimes called breast-conserving treatment because most of the breast is saved.
- **Mastectomy:** Mastectomy, or removal of the breast, is recommended in some particular cases.
- **Lumpectomy alone**
- **Hormonal therapy after surgery:** These treatments are typically used if the DCIS tests positive for hormone receptors.

Each individual situation is different. If the DCIS is large, high-grade, and comedo type, for example, it is likely to be more aggressive, and more extensive treatment is recommend. The same holds true if women are under age 40, since younger age may increase the risk of recurrence. Major criteria for breast conservation include small size DCIS, clear surgical margins, and favourable biology. Neither axillary dissection, sentinel node biopsy is controversial. Which is the role of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. DCIS of the breast is a heterogeneous group of lesions with diverse clinical presentation, histologic features, and malignant potential. **Axillary dissection is not the gold standard in DCIS.** Why? First of all by definition; in second instance for low incidence of nodal metastasis < 2%. The role of sentinel biopsy in DCIS , so remains controversial. The current trend is to perform sentinel node biopsy when:

- DCIS patients have palpable or large mammographic mass
- DCIS requiring mastectomy
- previous biopsy in which the pathologist "cannot rule out invasion".

“RADIOTERAPIA NELLE LESIONI IN SITU?”

Negli ultimi anni il riscontro di carcinoma duttale in situ (DCIS) è notevolmente aumentato soprattutto in seguito alla maggiore diffusione dello screening mammografico. Diversi dati concorrono ad indicare che il DCIS rappresenta un precursore non obbligato del carcinoma infiltrante. Storicamente la mastectomia è stata considerata la terapia di scelta, poiché gravata solo dall'1-2% di recidiva e associata ad una sopravvivenza superiore al 98%, tuttavia, l'intervento chirurgico conservativo seguito da radioterapia sull'intera ghiandola mammaria rappresenta attualmente l'opzione terapeutica più frequente. Diversi studi hanno evidenziato un miglior controllo locale dopo chirurgia conservativa seguita da RT rispetto alla chirurgia limitata esclusiva, con riduzione intorno al 60% del rischio relativo delle recidive. Il vantaggio maggiore si è riscontrato nelle pazienti con lesioni ad alto grado e con margini positivi. Mentre non è emersa una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di metastasi a distanza e nella sopravvivenza globale. I fattori prognostici determinanti per il rischio di recidiva locale sono la presentazione clinica, l'età delle pazienti, la dimensione della neoplasia, il tipo istologico, la focalità, il grading e la necrosi centrale, la prescrizione di tamoxifene, lo stato e l'ampiezza dei margini. Dagli studi finora pubblicati emerge che la RT postoperatoria riduce in modo significativo l'incidenza di recidive locali anche nelle pazienti a basso rischio. Nel DCIS dopo chirurgia conservativa è, pertanto, indicata la RT, non essendo disponibili risultati ad oggi conclusivi sulla selezione di pazienti a basso rischio per le quali considerare l'astensione dal trattamento radiante. Tuttavia, nelle forme con rischio di recidiva molto basso (T di piccole dimensioni, unicentrico, di basso grado, con margini negativi adeguati) si può considerare la possibilità di omettere la RT; tale opzione deve essere opportunamente discussa e valutata assieme alla paziente. Dopo chirurgia conservativa è indicata l'irradiazione di tutta la mammella. La dose totale consigliata è di 50,0 Gy con frazionamento convenzionale; l'ipofrazionamento della dose può essere preso in considerazione. E' in corso di analisi e valutazione il ruolo del boost sul letto tumorale, che è stato utilizzato da alcuni autori con dose totale di 10-20 Gy. Il sovradosaggio ha determinato un miglior controllo locale particolarmente nelle pazienti più giovani (< 45 anni). Sono in corso studi per la validazione dell'irradiazione parziale della mammella nel DCIS.

“FARMACOPREVENZIONE NEL CA DELLA MAMMELLA”

Tamoxifen and raloxifene are known to reduce the risk of breast cancer, but the duration of the effect is unknown. Lasofoxifene and arzoxifene have been evaluated in trials of osteoporotic women, with fracture occurrence as the primary end point. In a recent metaanalysis of all SERMs, the incidence of invasive oestrogen receptor (ER) positive cancers was decreased by 51% (HR=0.49 (0.42-0.57)) overall and separately in years zero to five (HR=0.45 (0.38-0.54)) and years five to ten (HR=0.58 (0.45-0.76)). For all SERMs the incidence of invasive ER-positive breast cancer was reduced both during treatment and for at least five years after its completion. Venous thromboembolism represents the most significant risk. Similar to other preventive interventions, careful consideration of risks and benefits is needed to identify women most likely to benefit from these effective agents. The Mammary Prevention 3 (MAP.3) placebo-controlled randomized trial in 4,560 high-risk postmenopausal women showed a 65% reduction in invasive breast cancer with the use of exemestane at 35 months median follow-up. Few differences in adverse events were observed between the arms, suggesting a promising risk:benefit balance with exemestane for use in chemoprevention. Yet, the MAP.3 design and implementation raise concerns regarding limited data maturity and not prospectively including key bone-related and other toxicities as study end points. Exemestane for prevention is juxtaposed against selective estrogen receptor modulators and the other aromatase inhibitors. Additional issues for prevention, including the influence of obesity, alternative dosing, and biomarker use in phase III trials, are addressed. The recently completed MAP.3 trial of exemestane for breast cancer prevention offers a potential new standard for pharmaceutical risk reduction in high-risk postmenopausal women. In addition to describing key findings from the publication of MAP.3 and related trials, our review undertakes a detailed analysis of the strengths and weaknesses of MAP.3 as well as the implications for future prevention research.

“DALL’ONCOLOGIA GENERALE ALLA PATOLOGIA MAMMARIA: IL RUOLO DEI VACCINI”

L'uso di immunoterapia ha alcuni vantaggi chiave nel trattamento del cancro al seno rispetto alle tradizionali chemioterapie e target therapy. E' noto che molte cellule possono attivare meccanismi e segnali compensativi generando resistenza a queste terapie. Ci sono molti sforzi per combinare insieme più farmaci che agiscono sulla tirosin-chinasi come per evitare la resistenza ma queste combinazioni aumentano la tossicità limitando la loro fattiva applicazione.

Differentemente l'immunoterapia impiegata per individuare e sradicare la malattia micrometastatica dipende dall'espressione di proteine specifiche di cellule tumorali. Esiste inoltre anche un fenomeno di "evasione" immunitaria per il quale alcune cellule down-regolano l'espressione di proteine specifiche. Pertanto, si è pensato ad aggiungere, più semplicemente, epitopi multipli per ridurre la possibilità di evasione immune. Un altro vantaggio con immunoterapie come i vaccini è che possono essere somministrate in periodi più lunghi nella fase adiuvante. I primi risultati degli studi su HER2 dimostrato iniziale protezione nel corso degli anni, ma questa protezione svanisce con la riduzione della risposta immunitaria. Una risposta immune attivata può essere mantenuta attraverso i richiami per un lungo periodo senza tossicità significativa al paziente.

In generale, il più grande beneficio di questi vaccini appare nelle malattie minime residue in pazienti che non sono stati pesantemente pretrattati. La ragione di questo è il numero di linfociti T citotossici tipici antigene specifici attivati a seguito di un programma di vaccinazione che rappresentano un piccolo sottoinsieme della popolazione totale di cellule. I vaccini target contro la malattia micrometastatica in fase adiuvante combattono un minore numero di cellule tumorali, ed inoltre, lo fanno prima che siano organizzate con un più importante supporto stromale. I progetti di sperimentazione con vaccini dovrebbero riguardare pazienti ad alto rischio come quelli con luminalB, con malattia con triple-negative/HER2-, ed i pazienti positivi a malattia residua dopo terapia neoadiuvante.

Per esempio nella fase neoadiuvante una combinazione di vaccinazioni, terapia sistemica/intratumorale, immunomodulatori qualche frazione di radioterapia

mirata data immediatamente prima di un paclitaxel settimanale può innescare sufficiente attivazione immunitaria per migliorare i tassi di risposta patologica completa.

Dal momento che gli studi adiuvanti sono condotti sugli “eventi”: recidiva e mortalità, nei pazienti con una buona prognosi è improbabile dimostrare un miglioramento significativo con un vaccino, a meno che la dimensione del campione non sia molto grande.

Occorre ripensare agli strumenti di valutazione dell'efficacia terapeutica quando si usano i vaccini. I dati che abbiamo oggi suggeriscono che l'eradicazione del tumore mammario da parte del sistema immunitario può essere più efficace proprio nella fase iniziale della storia naturale della malattia. Le domande sono molte.

Quanto è probabile, visto che è possibile, influenzare la sopravvivenza dei pazienti, forse già a buona prognosi, con i vaccini? E' davvero questo il migliore setting di pazienti su cui fare sperimentazione? Quanto può pesare il ruolo degli immunomodulatori come anche del CSF per potenziare la risposta ai vaccini? Visto l'indirizzo della FDA e rispetto a quanto sta già accadendo è più utile predeterminare il vaccino individualmente in un laboratorio industriale (p.s.DENDREON) o tentare la formazione immunocompetente direttamente in vivo (p.s.CELLDEX)? Altre domande verranno.

E' necessario porsi criticamente su queste problematiche al fine di non farsi sfuggire il veloce momento evolutivo.

“GLICEMIA PRE-TRATTAMENTO ED OUTCOME DI RISPOSTA AL TRASTUZUMAB IN PAZIENTI NON DIABETICHE”

BACKGROUND: Numerose e coerenti evidenze forniscono supporto alle radici metaboliche del cancro mammario. Oggetto dello studio presentato è la valutazione del ruolo predittivo della glicemia pre-trattamento rispetto ad outcome di risposta in pazienti affette da carcinoma mammario trattate con trastuzumab.

PAZIENTI E METODI: Le evidenze di specifico interesse derivano da un setting clinico in origine inclusivo di pazienti NON diabetici affetti sia da cancro mammario (202) che colon-rettale (218), trattati tra il 1998 ed il 2009 con farmaci a bersaglio molecolare. Le stime di sopravvivenza sono state ottenute attraverso il metodo Kaplan–Meier ed il logrank test. Il modello di Cox è stato utilizzato per l’analisi multivariata, includendo genere, età alla diagnosi e body mass index.

RISULTATI: La mediana di follow up è stata di 20 mesi (1-128). A 60 mesi, il 65% delle pazienti nel terzile più basso di glicemia pre-trattamento non aveva sperimentato progressione di malattia rispetto al 34% nei terzili più elevati ($p=0.001$). Il 76 % delle femmine nel terzile più basso non aveva mostrato segni di progression rispetto al 49% dei rimanenti terzili ($p=0.015$). Alla multivariata, la glicemia pre-trattamento risultava un fattore predittivo di tempo alla progressione (HR 1.86, 95%CI 1.10-3.16 and HR 1.76, 95%CI 1.01-3.08 per pazienti nel terzile più alto rispetto al primo). Il modello di Cox stratificato per sito primitivo ha confermato i risultati osservati esclusivamente nelle pazienti affette da cancro mammario ($p=0.017$).

CONCLUSIONI: I risultati dello studio sono in chiave con un ruolo predittivo della glicemia pre-trattamento rispetto ad outcome di risposta in pazienti NON diabetiche affette da cancro mammario e trattate con Trastuzumab. Studi prospettici sono necessari per corroborare tale evidenza.

“RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A CHEMIOTERAPIA”

Negli ultimi anni la target therapy ha rivoluzionato l’approccio al paziente oncologico, con risultati talora eclatanti in termini di guarigione e sopravvivenza. Tale successo deve però considerare una serie di effetti collaterali, dei quali i cardiovascolari possono essere i più pericolosi per la vita del paziente.

Insufficienza cardiaca, disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica, ipertensione arteriosa, trombosi e aritmie si possono verificare, con alcuni di questi farmaci, in percentuali più alte delle stesse antraci cline e di altri chemioterapici classici.

Dalle rilevazioni AIOM – AIRTUM 2012 si stima che in Italia 2.250.000 persone, il 4% della popolazione vive con una precedente diagnosi di tumore e il 73% di questi ha più di 60 anni. 1.285.680 persone, il 2,2 % della popolazione, è rappresentato dai cosiddetti lungo sopravvissuti, cioè da persone che hanno avuto una diagnosi di tumore da oltre 5 anni.

Relativamente al cancro del seno, che è la patologia tumorale in assoluto più frequente, il numero di pazienti affette nel 2012 in Italia è di 522.235; la sopravvivenza a questa neoplasia è molto aumentata negli ultimi anni fino ad arrivare a circa il 90% a 5 anni. Per cui, queste donne, se si sopravvive al cancro in età ancora giovane, la possibilità di avere problemi cardiovascolari nel corso della vita, può essere più frequente della recidiva di cancro.

Il trastuzumab (T) è il capostipite dei farmaci inibitori di ErbB2 ed è un anticorpo monoclonale agonista del recettore ErbB2, iperespresso nel 25% dei casi di cancro mammario e per questo utilizzato in ¼ delle pazienti affette da questa neoplasia. Fin dal 2005, è stato dimostrato che il T, usato singolarmente o in combinazione con la chemioterapia, riduce il rischio di recidiva del 50% e il rischio di morte del 33%.

Purtroppo si è evidenziato nel tempo che la cardiotossicità costituisce un importante effetto collaterale. La cardiotossicità è in relazione al blocco di ErbB2 nei cardiomiociti e si manifesta come scompenso cardiaco (HF) o disfunzione ventricolare sinistra (LV) asintomatica. Studi clinici condotti sul lapatinib, piccola molecola inibitore tirosin-chinasico di ErbB2, dimostrano che la safety cardiaca della terapia anti-ErbB2 è agente-specifica; infatti il lapatinib determina minore

cardiotossicità rispetto al T. Per il pertuzumab, un nuovo anticorpo monoclonale, è stata segnalata la riduzione della frazione di eiezione (FE) in percentuali simili a quelle riscontrate con T, in accordo con gli studi sui topi. I meccanismi della cardiotossicità da T non sono completamente noti e comunque sono differenti da quelli delle antracicline: in particolare il T non sembra causare perdita di miociti. In pazienti con disfunzione cardiaca da T, i miociti appaiono istologicamente normali; delle alterazioni possono essere visualizzate soltanto utilizzando la microscopia elettronica, in accordo con la frequente reversibilità della cardiomiopatia. Tale cardiomiopatia è definita di tipo II, per differenziarla dal tipo I della doxorubicina in cui le alterazioni sono irreversibili.

E' noto che a differenza della tossicità da antraci cline, la cardiotossicità da T, non è dose dipendente; è frequentemente reversibile dopo interruzione della terapia e il farmaco può essere nuovamente somministrato dopo il recupero della FE. E' opportuno precisare che si parla di reversibilità frequente ma non assoluta, in quanto nel 20% dei casi, non si osserva il completo ripristino della funzionalità cardiaca.

Diversamente dalla cardiotossicità di tipo I, vi è evidenza che la risomministrazione del farmaco può essere effettuata con sufficiente sicurezza.

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione, nei cardiomiociti l'eterodimerizzazione di Erb-B2 ed Erb-B4 è un potentissimo meccanismo di protezione. Normalmente questo meccanismo è in una fase "di riposo" ma viene attivato in condizioni di stress, costituendo un'importante via di sopravvivenza cellulare. E' chiaro che bloccando questa importante pathway, di sopravvivenza cellulare, lo stress da antraci cline è libero di progredire. Vi è una fase in cui il miocita è particolarmente vulnerabile a causa del danno ossidativo subito dal trattamento con antracicline e quindi può andare incontro ad apoptosi e necrosi. L'up-regulation dei recettori Erb-B2 favorisce i meccanismi di riparazione cellulare e diminuisce quindi l'apoptosi e la necrosi. Il blocco del recettore, messo in atto dal T, impedirà l'innescamento del pathway di protezione e consentirà al danno cellulare di progredire.

Inoltre nel determinismo del danno cardiaco è fondamentale il timing di somministrazione del T rispetto alla doxorubicina. Di fatto nei trials in adiuvante si è riscontrata una percentuale più alta di insufficienza cardiaca in quelli che somministrano T insieme (uso poi abbandonato) o subito dopo le antracicline.

L'incidenza comunque di scompenso cardiaco in questi trials è stata <4%, mentre in alcuni bracci di questi studi è stata riscontrata un'incidenza più alta di disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica che ha sfiorato, anche, il 18% dei casi. Nell'HERA trial in cui il T è stato somministrato dopo 90 giorni dalle antraci cline, l'incidenza di scompenso cardiaco è stata <2%. Da qui ne consegue la necessità di suggerire all'oncologo, nel caso in cui ci troviamo di fronte ad una FE leggermente ridotta dopo trattamento con antraci cline, di attendere qualche settimana o qualche mese, prima di somministrare il T.

In vero, nell'ambito del registro retrospettivo sulla cardiotossicità delle terapie con T nel mondo reale, abbiamo evidenziato che la tossicità da T è ancora più alta: il 26% delle pazienti, fino ad arrivare addirittura al 30% nelle pazienti che avevano più fattori di rischio cardiovascolari. Nell'ambito dello stesso registro, abbiamo riscontrato poi che il fatto di assumere ACE inibitori e Beta-bloccanti, prima della terapia con T, comportava un rischio più alto di tossicità, rispetto a chi assumeva solo ACE inibitori o beta-bloccanti e, chiaramente maggiore rispetto a chi non assumeva nessuno di questi due farmaci. La spiegazione di questo dato potrebbe risiedere nel fatto che l'assunzione di questi farmaci è un indicatore diretto di patologie cardiovascolari, in quanto individua pazienti già a rischio di patologia cardiovascolare prima del trattamento con T, a cui si aggiunge, il rischio relativo al trattamento antineoplastico.

Per quanto riguarda l'identificazione e il monitoraggio della cardiotossicità con T, nel nostro Istituto dividiamo la gestione in 3 fasi: prima, durante e dopo la terapia.

Nella gestione del paziente metastatico consigliamo una maggiore aggressività considerati gli effetti molto favorevoli di questa terapia sulla riduzione delle metastasi e sulla sopravvivenza in queste pazienti.

La FE non è un metodo molto sensibile per identificare precocemente la cardiotossicità. Buona parte del miocardio si può perdere prima della riduzione della FE. Sicuramente l'esame eseguito con metodica tridimensionale permette una minore variabilità intra ed inter osservatore, correla meglio con i valori ottenuti alla risonanza magnetica e quindi è sicuramente più riproducibile.

Nel nostro laboratorio di cardio-oncologia sperimentale abbiamo dimostrato su un consolidato modello murino di cardiotossicità come lo strain radiale, ottenuto con metodica speckletracking, possa identificare precocemente la tossicità da T, lapatinib e 2C4 (analogo murino del pertuzumab).

Nello studi di Fallah-Rad, il TVI e lo strain, hanno permesso la precoce identificazione della disfunzione cardiaca subclinica, prima dell'ecocardiografia convenzionale, in pazienti che avevano ricevuto T in adiuvante. E' da notare che gli Autori non hanno segnalato il riscontro di variazioni dei biomarkers plasmatici BNP, TnT e Proteina C-reattiva, mentre tutti i pazienti con tossicità da T avevano "delayedenhancement" alla risonanza magnetica. Altri Autori hanno dimostrato come modifiche significative dello strain longitudinale e radiale potessero predire la disfunzione sistolica da T. Gli stessi autori hanno poi dimostrato in un lavoro successivo come uno strain longitudinale < -19% associato a modifiche della Troponina I potevano predire la disfunzione sistolica con una buona specificità, sensibilità e predittività.

Gli inibitori di ErbB2 sono sicuramente un grande successo per il trattamento delle neoplasie, ma hanno un potenziale cardiotossico.

La collaborazione tra cardiologo ed oncologo è un obbligo e deve includere anche il management aggressivo e precoce dei fattori di rischio. La vigilanza per i sintomi di insufficienza cardiaca con il monitoraggio della FE ed eventualmente dei biomarkersva effettuato in tutti i pazienti soprattutto in quelli ad elevato rischio cardiovascolare. Saranno particolarmente utili nella gestione futura nuove metodiche come lo studio dello strain con metodica speckletracking, l'ecocardiografia tridimensionale e la risonanza magnetica.

“PROGETTO DONNA: ESPERIENZA INT NAPOLI”

L'unità operativa di Progetto Donna, ideata nel 1993, si è interessata dell'attuazione di clinical trial in senologia preventiva. Il primo studio del 1993, era rivolto a donne isterectomizzate per patologia benigna che venivano randomizzate in due gruppi con Tamoxifene a 20 mg versus Placebo.

Il secondo studio era rivolto a donne ad alto rischio, in quanto user di HRT. Lo studio era placebo controllato versus Tamoxifene a 5 mg.

Il terzo trial clinico, iniziato nel 2009, è uno studio di fase III, rivolto a donne con neoplasie intraepiteliale della mammella (DIN 1b - DIN 2- DIN 3- LIN 1b - LIN 2 – LIN 3 - DCIS di basso e medio grado).

Lo studio originale tamoxifene, ha dimostrato che, in linea con gli altri studi del mondo, quello inglese ed americano, l'intervento farmaco preventivo risulta statisticamente significativo nelle donne ad alto rischio. Diventa invece non efficace nelle donne a basso rischio. Sono ancora in corso di valutazione i risultati dello studio HOT e TAM 01.

“LE CANCER STEM COME TERAPIA PER BLOCCARE LA PROGRESSIONE TUMORALE”

Secondo gli ultimi dati, la cancerogenesi potrebbe essere guidata da cellule staminali tumorigeniche (CSCs = CancerStemCells) derivate da cellule staminali adulte o da cellule progenitrici, in cui si è verificata la deregolazione del pathway di auto rinnovamento.

Per lo sviluppo di terapie più efficaci è quindi fondamentale che i tumori, così come quello della mammella, siano visti come un normale organo in cui una frazione molto piccola di cellule è dotata di proprietà staminali: queste cellule sono in grado di generare tutte le altre cellule presenti nel tumore.

Come per le cellule staminali normali, le presunte CSCs probabilmente non proliferano molto attivamente, infatti, la massa delle cellule proliferanti nei tumori facilmente corrisponde alla progenie multipotente di cellule staminali tumorali.

Oggi l'obiettivo della ricerca è quello di caratterizzare sempre più queste cellule che possono essere un target promettente nel combattere i tumori e nel prevenire la loro proliferazione tumorale.