

CARCINOMA DELLA MAMMELLA E FATTORI DI RISCHIO

a cura del Dr.G.antonini

Quali sono i fattori rischio per il carcinoma della mammella?

Il fattore rischio indica la possibilità statistica di ammalare di una malattia.

Ogni tipologia di carcinoma ha i fattori di rischio propri. Ad esempio, esporre la pelle a forte luce del sole è un fattore rischio per il carcinoma della pelle. Il fumo è un fattore rischio per carcinomi del polmone, bocca, laringe , vescica, rene, e diversi altri organi.

Ma i fattori di rischio non ci dicono tutto. Avere un fattore di rischio non vuol dire che si avrà la malattia. La maggior parte di donne che hanno uno o più fattori di rischio per il carcinoma della mammella non ammaleranno mai di questa malattia, mentre molte donne con il carcinoma della mammella non hanno alcun fattore di rischio apparente (oltre a quello di essere donna e di avere un'età avanzata). Infine quando una donna con i fattori di rischio presenti sviluppa un carcinoma della mammella, é difficile di sapere quanto questi fattori possano avere contribuito.

Esistono diversi fattori di rischio. Alcuni fattori, come il genere, l'età o la razza di una persona, non possono essere modificati. Altri sono collegati a fattori legati all'ambiente. Ancora altri sono correlati ai comportamenti personali, come il fumare, bere, e la dieta. Alcuni fattori influenzano il rischio più di altri, e il rischio di ammalare di carcinoma della mammella può modificarsi con il tempo, a causa della comparsa di altri fattori come l'invecchiamento o lo stile di vita.

Fattori di rischio che non possono cambiare

Genere

Semplicemente essere una donna è il fattore principale di rischio per sviluppare il carcinoma della mammella. Gli uomini possono sviluppare carcinoma della mammella, ma questa malattia è 100 volte più comune tra le donne che tra gli uomini. Questo è dovuto al fatto che gli uomini hanno rismammella alle donne, meno estrogeni e progesterone, che possono promuovere la crescita di cellule del carcinoma della mammella

Invecchiamento

Il rischio di sviluppare un carcinoma della mammella aumenta con il crescere dell'età. 1 su 8 carcinomi mammari infiltranti si manifestano nelle donne di età inferiore ai 45 anni, mentre 2 su 3 carcinomi mammari infiltranti si manifestano in donne di oltre ai 55 anni di età.

I fattori di rischio genetici

Dal 5% al 10% dei casi di carcinomi della mammella sono ereditari, risultando direttamente dai difetti genetici (detti *mutazioni genetiche*) ereditate da un genitore.

BRCA1 and BRCA2: La causa più comune di carcinoma della mammella ereditario è una mutazione ereditata situata nei *geni di BRCA1 e BRCA2*. In cellule normali, questi geni aiutano a prevenire il carcinoma per produrre le proteine che impediscono una crescita cellulare patologica. Se si eredita ereditario una copia con una mutazione dell'uno o l'altro gene da parte di un genitore, si ha un alto rischio di sviluppare il carcinoma della mammella durante la propria vita. Il rischio può essere superiore dell'80% per i soggetti di alcune famiglie con le *mutazioni di BRCA*. Questi carcinomi tendono ad presentarsi in donne più giovani e più spesso interessa entrambe le mammelle. Donne con queste mutazioni ereditarie hanno anche un rischio aumentato per lo sviluppo di altri carcinomi, soprattutto quello ovarico.

Negli Stati Uniti la mutazione BRCA è più comune nelle donne ebraiche Ashkenazi (originarie dall'Europa orientale) rismammella ad altri gruppi etnici o altre razze.

Mutazioni in altri geni: Altre mutazioni genetiche possono condurre anche ai carcinomi della mammella ereditari.

Queste mutazioni genetiche sono molto rare e spesso non aumentano il rischio di carcinoma della mammella tanto quanto quelle dei geni BRCA. Non sono cause frequenti responsabili dello sviluppo del carcinoma della mammella ereditario.

- **ATM:** il *gene* ATM normalmente aiuta a riparare il DNA danneggiato. Ereditare 2 copie alterate di questo gene causa la malattia teleangectasia-atassia. Ereditare 1 sola copia mutata di questo gene è correlato ad un'alta percentuale di ammalare di carcinoma della mammella in alcune famiglie.

- **TP53:** il *gene* TP53 dà le istruzioni per la sintesi di una proteina chiamata p53 che aiuta a fermare la crescita delle cellule anormali. Le mutazioni ereditate di questo gene causano la sindrome di *Li-Fraumeni* (dal nome dei 2 ricercatori che per primi l'hanno descritta). Persone con questa sindrome hanno un rischio aumentato di sviluppare un carcinoma della mammella, così come diversi altri cneoplasie come leucemia, tumori di cervello, e sarcomi (tumore osseo o del tessuto connettivo). Questa è una causa rara di carcinoma mammario.

- **CHEK2:** la sindrome di *Li-Fraumeni* può anche essere causata dalle mutazioni ereditate nel *gene* CHEK2 .Anche quando non provoca questa sindrome, può aumentare il rischio di carcinoma della mammella di circa due volte quando è presente.

- **PTEN:** il *gene* PTEN normalmente aiuta a regolare la crescita cellulare. Le mutazioni ereditate a causa di questo gene possono causare sindrome di *Cowden*, una malattia rara in cui le persone sono maggiormente a rischio per i tumori della mammella sia benigni che maligni, così come tumori del tratto digestivo, della tiroide, dell'utero e delle ovaie. Difetti in questo gene possono anche causare una diversa malattia chiamata sindrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba che non si pensa connessa al rischio di carcinoma mammario.

- **CDH1:** Le mutazioni ereditate con questo gene causano carcinoma gastrico diffuso *ereditario*, una sindrome nella quale le persone sviluppano un raro tipo di carcinoma dello stomaco ad un'età precoce. Donne con la mutazioni di questo gene hanno anche un aumento del rischio di ammalare di carcinoma lobulare infiltrante della mammella.

- **STK11:** Difetti in questo gene possono portare alla sindrome di Peutz-Jeghers. Le persone con questo disturbo manifestano macchie

pigmentate sulla loro labbra e nella loro bocca, polipi nelle vie urinarie e gastrointestinali, e hanno un aumentato rischio di molti tipi di neoplasie, tra cui il cancro mammario.

Test genetico: Le prove genetiche possono essere fatte per ricercare le mutazioni nei *geni di* BRCA1 e BRCA2 (o di altri geni collegati al rischio di carcinoma della mammella). Sebbene il test possa essere utile in alcune situazioni, bisogna considerare attentamente i pro e i contro psicologici e pratici.

La storia familiare di carcinoma della mammella

Il rischio di carcinoma della mammella è più alto tra le donne con consanguinei ammalati di questa patologia.

Avere un parente di primo grado (madre, sorella, o figlia) con il carcinoma della mammella raddoppia approssimativamente della donna. Avere 2 parenti di primo grado aumenta il suo rischio di 3 volte.

Il rischio esatto non è noto, ma anche donne con una storia familiare di carcinoma della mammella maschile (padre o fratello) hanno un aumento del rischio di ammalare di carcinoma della mammella.

Complessivamente, meno del 15% delle donne con carcinoma della mammella hanno un membro della famiglia con questa malattia. Ciò significa che la maggior parte (oltre il 85%) donne che ottengono il carcinoma della mammella non hanno una storia familiare di questa malattia.

La storia personale di carcinoma della mammella

Una donna con il cancro in una mammella ha un rischio di sviluppare un nuovo cancro nell'altro seno o in un'altra parte della stessa mammella da 3 a 4 volte maggiore. Questo è diverso da una recidiva della prima neoplasia.

Razza ed etnia

Nel complesso, le donne bianche hanno una probabilità leggermente più alta di sviluppare il carcinoma della mammella rispetto alle donne afro-americane, ma le donne afro-americane hanno più probabilità di morire di questa malattia. Tuttavia, nelle donne sotto i 45 anni di età, il tumore al seno è più comune nelle donne afro-americane. Le donne asiatiche, ispaniche e americane native hanno un rischio minore di sviluppare e morire di carcinoma della mammella.

Tessuto mammario denso

Le mammelle sono costituite da tessuto adiposo, tessuto fibroso e tessuto ghiandolare. Quando si parla di tessuto mammario denso (visualizzato alla mammografia), si intende una prevalenza del tessuto ghiandolare e fibroso rispetto a quello adiposo. Le donne con seni densi hanno un rischio maggiore di ammalare di carcinoma rispetto alle donne con seni meno densi. Purtroppo, il tessuto mammario denso può anche rendere una mammografie meno accurata.

Un certo numero di fattori possono influenzare la densità del seno, quali età, stato di menopausa, l'uso di farmaci (come la terapia ormonale della menopausa), la gravidanza, e la genetica.

Alcune condizioni benigne della mammella

Le donne con diagnosi per alcune condizioni mammarie benigne possono avere un rischio aumentato per carcinoma della mammella. Alcune di queste condizioni sono più strettamente legate al rischio ammalare di carcinoma mammario rispetto alle altre. I medici spesso dividono le condizioni benigne della mammella in 3 gruppi, a seconda di come influenzano questo rischio.

1. Lesioni non proliferative: Queste condizioni non sono associate a crescita eccessiva di tessuto mammario. Esse non sembrano influenzare il rischio di carcinoma della mammella, o se lo fanno, è in una misura molto modesta. Essi includono:

- Fibrosi e/o le cisti semplici (la codi detta malattia *fibrocistica*)
- Iperplasia lieve
- L'adenosi (non sclerosante)
- Ectasia duttale

- Tumore filloide (benigno)
- Papillomaisolato
- Necrosi del tessuto adiposo
- Fibrosi Periduttale
- Metaplasia Squamosa e metaplasia apocrina
- Calcificazioni epiteli o correlate
- La mastite (infezione mammaria)
- Altri tumori benigni (lipoma, amartoma, emangioma, neurofibroma, adenomioepitelioma)

Lesioni di Proliferative senza atipie: Queste condizioni mostrano una crescita eccessiva di cellule nei dotti o lobuli nel contesto del tessuto mammario. Esse sembrano aumentare leggermente il rischio di carcinoma della mammella (1 ½ a 2 volte il valore normale). Essi includono:

- L'iperplasia usuale (senza atipie)
- Fibroadenoma
- Adenosi sclerosante
- Papillomi multipli (*papillomatosi*)
- Cicatrice radiale

Lesioni di Proliferative con atipie: In queste condizioni, vi è una crescita eccessiva di cellule nei dotti o lobuli nel contesto del tessuto mammario, con alcune cellule di aspetto non normale. Hanno una forte incidenza sul rischio di carcinoma della mammella, incrementandolo di 3,5 a 5 volte oltre il normale. Questi tipi di lesioni includono:

- · Iperplasia duttale atipica (ADH)
- · Iperplasia lobulare atipica(ALH)

Donne con una storia familiare di carcinoma della mammella ed o iperplasia o iperplasia atipica ha un rischio più alto di sviluppare un carcinoma della mammella.

Il carcinoma lobulare in situ

Nel carcinoma lobulare in situ (LCI), le cellule che assomigliano a quelle tumorali che prendono origine dai lobuli delle ghiandole produttrici di latte, ma non oltrepassano la parete dei lobuli. Il CLIS (detto anche carcinoma lobulare in situ) è talvolta associato con carcinoma duttale in situ (DCIS) come carcinoma mammario non invasivo, ma si differenzia da DCIS in quanto non sembra diventare un carcinoma infiltrante se non viene trattato.

Le donne aventi questa condizione hanno un rischio di sviluppare il

carcinoma mammario infiltrante da 7 a 11 volte maggiore. Per questo motivo, le donne con LCIS dovrebbero sottoporsi a visite mediche e mammografie programmate.

Durata della vita fertile

Le donne che hanno avuto più cicli mestruali perché hanno iniziato le mestruazioni in età precoce (prima dei 12 anni) e/o sono andate in menopausa più tardivamente (oltre i 55 anni) hanno un rischio leggermente più elevato di ammalare. L'aumento del rischio può essere dovuto ad una esposizione di più lunga durata agli ormoni estrogeni e progesterone.

Pregressa esposizione a radioterapia toracica

Le donne che, in giovane età, sono state sottoposte a radioterapia al torace come trattamento per un altro tumore (come la malattia di Hodgkin o linfoma non-Hodgkin) hanno un aumento significativo del rischio di cancro mammario. Questo rischio varia con l'età della paziente al momento della esposizione a terapia radiante, anche se è stata sottoposta a chemioterapia, con sospensione della produzione ormonale ovarica per qualche tempo, abbassandone il rischio. Il rischio di sviluppare il carcinoma della mammella conseguente a radioterapia al torace è più alto se la radiazione è stata data durante l'adolescenza, quando i seni erano ancora in via di sviluppo. Mentre un trattamento con radiazioni dopo i 40 anni non sembra aumentare il rischio di carcinoma della mammella.

Esposizione al dietilstilbestrolo

Dal 1940 fino al 1960 alcune donne in gravidanza sono state esposte al dietilstilbestrolo (DES) perché si pensava ad abbassare le loro probabilità di aborto spontaneo. Queste donne hanno un rischio leggermente maggiore di sviluppare il carcinoma della mammella. Le donne le cui madri hanno assunto DES durante la gravidanza possono anche avere un rischio leggermente più elevato di ammalare di un carcinoma della mammella.