

Il Carcinoma mammario:

**Prevenzione, trattamento e modificazione
della prognosi.**

Milano, 13-10-2009

Luciano Galletto

S.C.Ginecologia – Ostetricia –Unità di Senologia .

ASL Torino 3

INCIDENZA

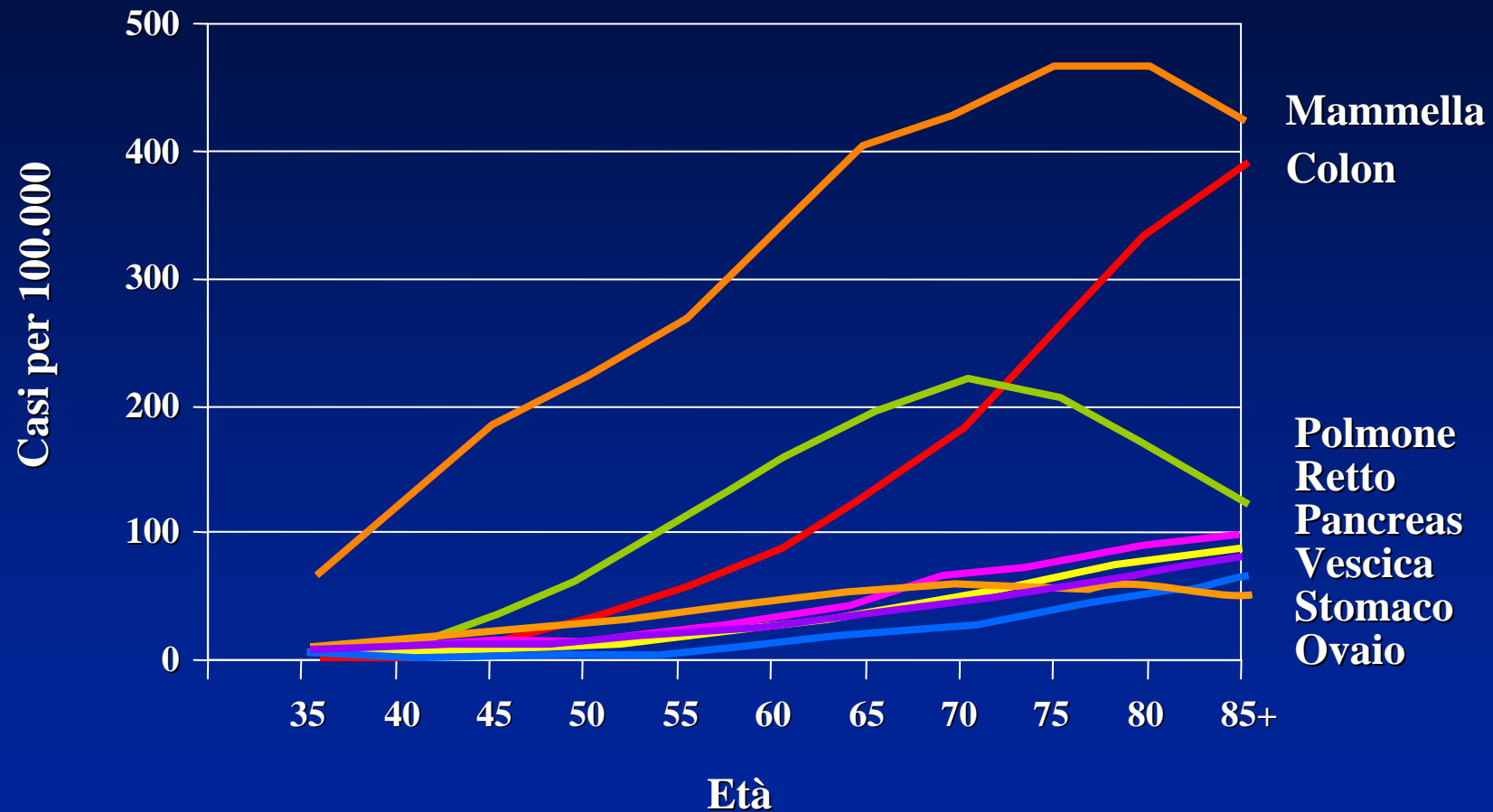
Incidenza nei diversi Paesi

Nazione	n. nuovi casi /100000 donne /anno
USA, Los Angeles-San Francisco (bianchi)	77,3 - 87,0
USA, Los Angeles-San Francisco (negri)	59,1 - 66,4
USA, San Francisco (giapponesi)	48,9
USA, San Francisco (cinesi)	43,7
CANADA, Ontario-British Columbia	64,7 - 66,7
SVIZZERA	66,9
DANIMARCA	63,1
INGHILTERRA	61,3
NUOVA ZELANDA (Non Maori-Maori)	57,7 - 59,5
ITALIA	58,4
AUSTRALIA, New South Wales-Queensland	53,1 - 55,7
FINLANDIA	44,7
SPAGNA	38,7
GIAPPONE, Miyagi-Osaka	18,6 - 19,7
CINA	19,1

Carcinoma della mammella: situazione italiana

✓ nuovi casi/anno	27.000
✓ < 50 anni	7 - 8.000
✓ 50-70 anni	13 - 14.000
✓ > 70 anni	8 - 10.000
✓ donne viventi con diagnosi di carcinoma mammario	300.000

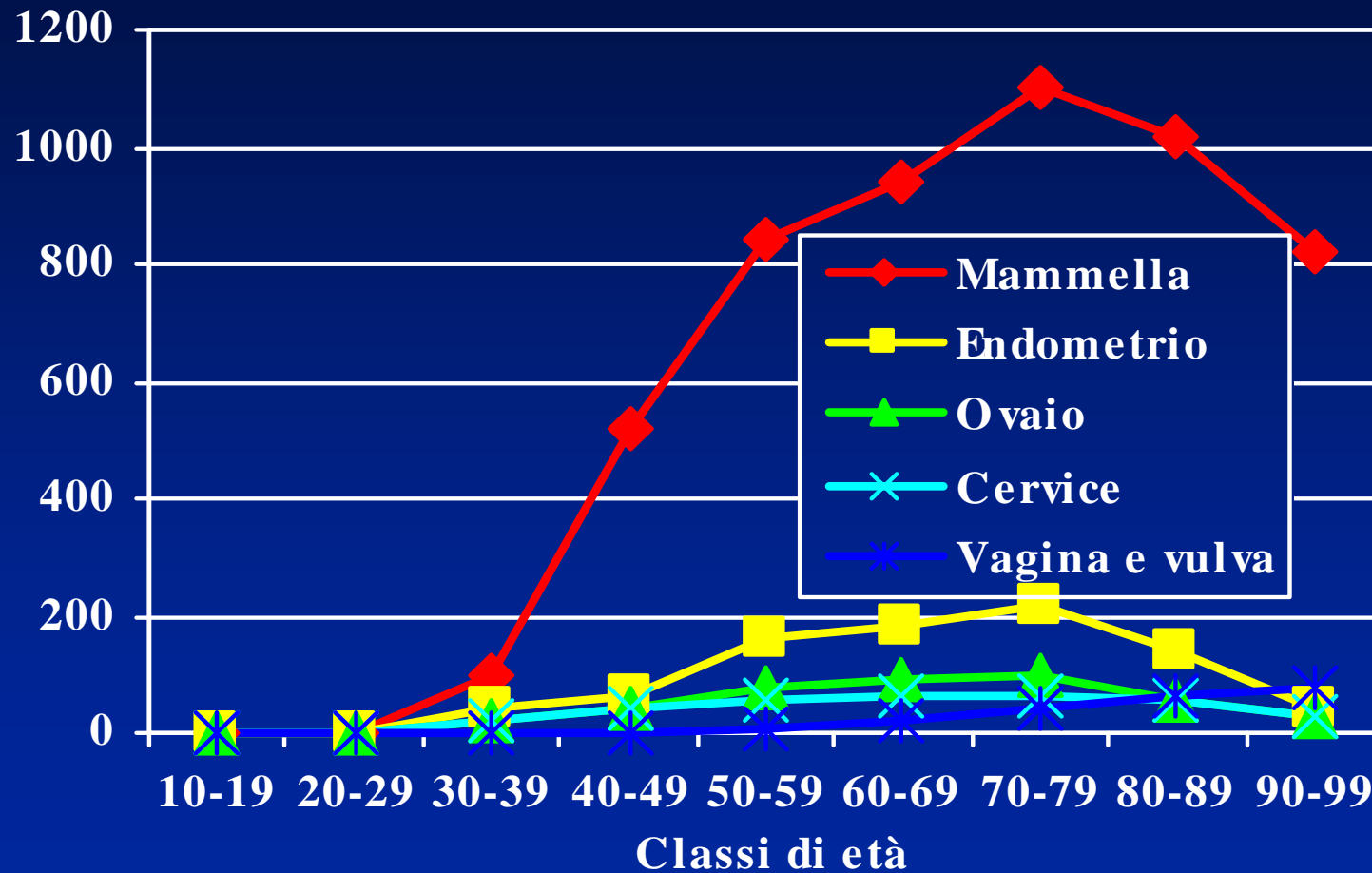
Incidenza delle neoplasie nella popolazione femminile



Yancik R., Cancer 1994

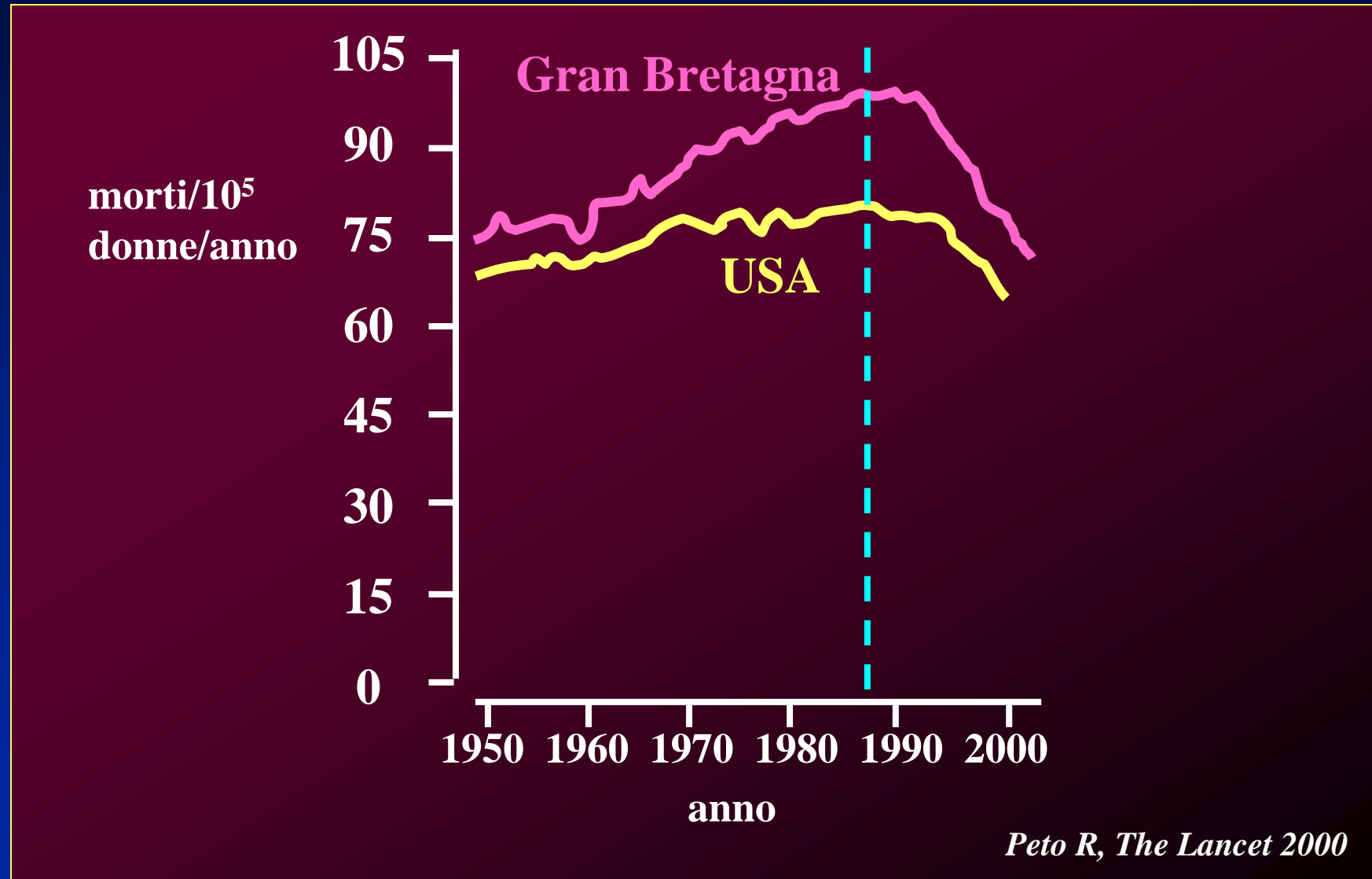
Prevalenza dei tumori ginecologici per classi di età

casi per 100.000



Sant M, Tumori, 1999

Declino della mortalità per carcinoma della mammella dall'inizio degli anni '90



FATTORI DI RISCHIO

Fattori	RR di k mammella	Gruppo ad alto rischio
Età	>10	> 50 a
Dislocazione geografica	5	Paesi industrializzati
Età al menarca	3	Menarca < 11 anni
Età alla menopausa	2	Menopausa > 54 anni
Età alla prima gravidanza	3	Primo figlio dopo 40 anni
Storia familiare	≥2	Ca mammella in parenti 1°
Pregressa malattia benigna	4-5	Iperplasia atipica
Tumore mammella controlaterale	>4	
Dieta	1.5	Dieta ricca di grassi saturi
Peso corporeo		
<i>Postmenopausa</i>	2	Body mass index >35
Esposizione a radiazioni ionizzanti	3	abnorme esposizione in età < 10 a
Assunzione di ormoni esogeni:		
<i>Contraccettivi orali</i>	1.24	per più di 5 a in donne < 20 a
<i>HRT</i>	1.35	uso per ≥ 10 anni

Fattori di rischio: stile di vita

✓ **Esercizio fisico:**

- ✓ ↑ esercizio riduce il R di ca mammario nella maggior parte degli studi, ma correlazione inversa nel Framingham cardiovascular study

✓ **Terapie ormonali:**

- ✓ i contraccettivi orali aumentano il RR fino a 10 anni dalla sospensione se assunti per più di 5 anni in donne < 20 anni
- ✓ una HRT di durata superiore ai 5 aa aumenta il RR fino a 5 anni dalla sospensione

✓ **Radiazioni:**

- ✓ alte dosi in giovane età (ad es. per linfoma di Hodgkin) aumentano significativamente il R
- ✓ basse dosi ripetute come quelle della Mx non aumentano significativamente il R

Fattori di rischio: stile di vita

✓ **Dieta:**

- ✓ metanalisi studi caso-controllo: \uparrow R di ca mammario con \uparrow grassi
- ✓ studi di coorte: non correlazione del R con consumo di grassi
- ✓ non dimostrata efficacia del cambiamento dieta nel \downarrow il rischio

✓ **Obesità:**

- ✓ associata con \uparrow R di ca mammario in menopausa
- ✓ non dimostrato che \downarrow il peso possa \downarrow il rischio

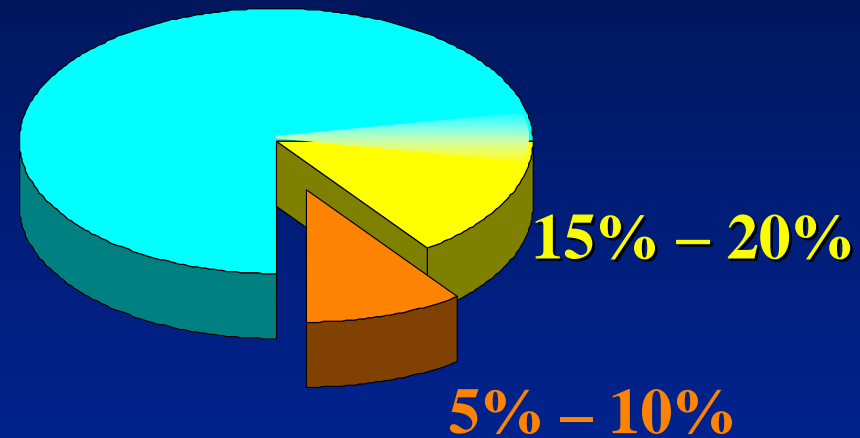
✓ **Fumo:**

- ✓ possibile, ma non dimostrato, \downarrow R di ca mammario

✓ **Alcool:**

- ✓ generalmente associato con \uparrow R ca mammario, ma correlazione inversa nel Framingham cardiovascular study

FATTORI GENETICI



K mammario

- Sporadico
- Familiare (clusters)
- Ereditario

GENI COINVOLTI NEL K MAMMARIO

<i>Gene (sindrome)</i>	Contributo % all' ereditarieta'
<i>BRCA-1</i>	20%–40%
<i>BRCA-2</i>	10%–30%
<i>TP53 (Li – Fraumeni)</i>	<1%
<i>PTEN (Cowden)</i>	<1%
<i>Geni sconosciuti</i>	30%–70%

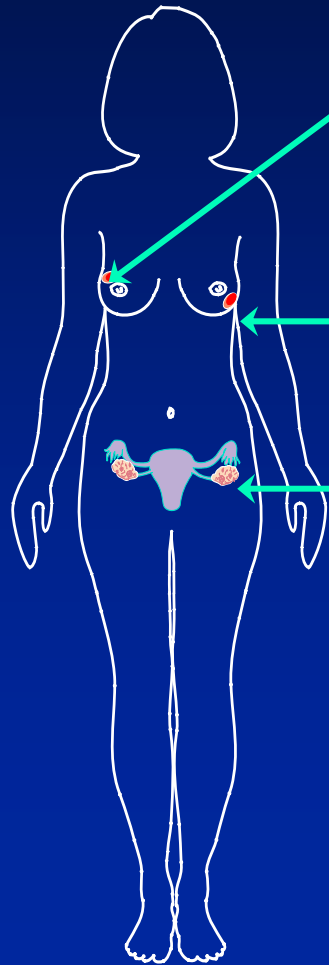
BRCA-1 e BRCA-2

- *responsabili*

-dei 2/3 dei tumori ereditari della sola mammella

-dell'80% delle sindromi ereditarie che interessano
mammella ed ovaio

K ASSOCIATI AL BRCA-1: RISCHIO CUMULATIVO



Cancro al seno 50%–85%*
(spesso con insorgenza precoce)

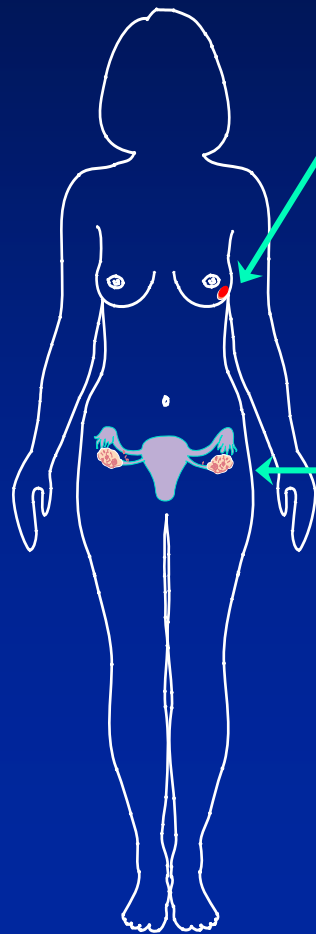
Recidive controlaterali 40%–60%

Cancro ovarico 15%–45%

***nella popolazione generale: 10%**

ASCO 1998

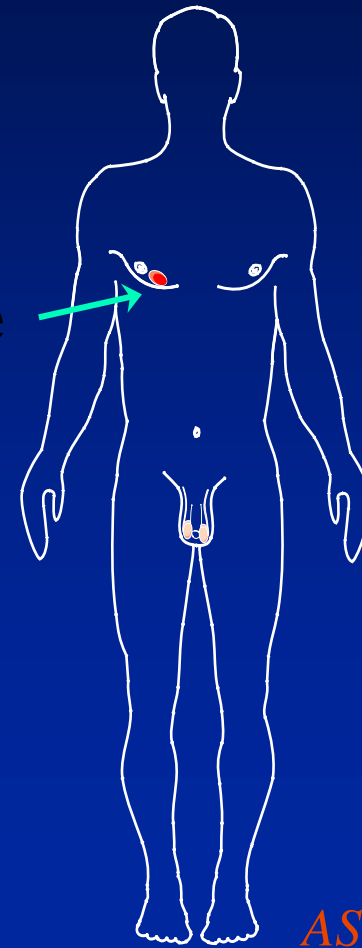
K ASSOCIATI AL BRCA-2: RISCHIO CUMULATIVO



Cancro al seno
50% – 85%

Cancro ovarico
10% – 20%

Mammella maschile
6%



TEST GENETICO

Benefici

Rischi e limiti

✓ identificazione di soggetti ad alto rischio	✓ non tutte le mutazioni possono essere riconosciute
✓ identificazione di soggetti non portatori in famiglie con mutazione conosciuta	✓ rischi di cancro sporadici
✓ identificazione precoce e strategie di prevenzione	✓ efficacia degli interventi non provata
✓ diminuzione dell'ansia (?)	✓ effetti psicosociali ed economici

Fattori di rischio: variabili riproduttive

Menarca e menopausa

- ✓ **il numero di cicli ovulatori nel corso della vita è una misura del rischio di ca mammario**
- ✓ **il menarca precoce e la menopausa tardiva incrementano il rischio del 30-50%**
- ✓ **l'ovariectomia prima dei 40 aa riduce il rischio del 60-70%**

Fattori di rischio: variabili riproduttive

Gravidanza

- ✓ la gravidanza prima dei 20 anni diminuisce sensibilmente il rischio di ca mammario
- ✓ la nulliparità e la gravidanza dopo i 30 anni sono associate con un raddoppiamento del rischio
- ✓ gli eventi abortivi non conferiscono una riduzione del rischio

SCREENING

Screening mammografico

```
graph TD; A[Screening mammografico] --> B[Riconoscimento tumori in fasi più precoci]; B --> C[↓ Interventi demolitivi]; B --> D[↑ Sopravvivenza];
```

Riconoscimento tumori in fasi più precoci

↓ Interventi
demolitivi

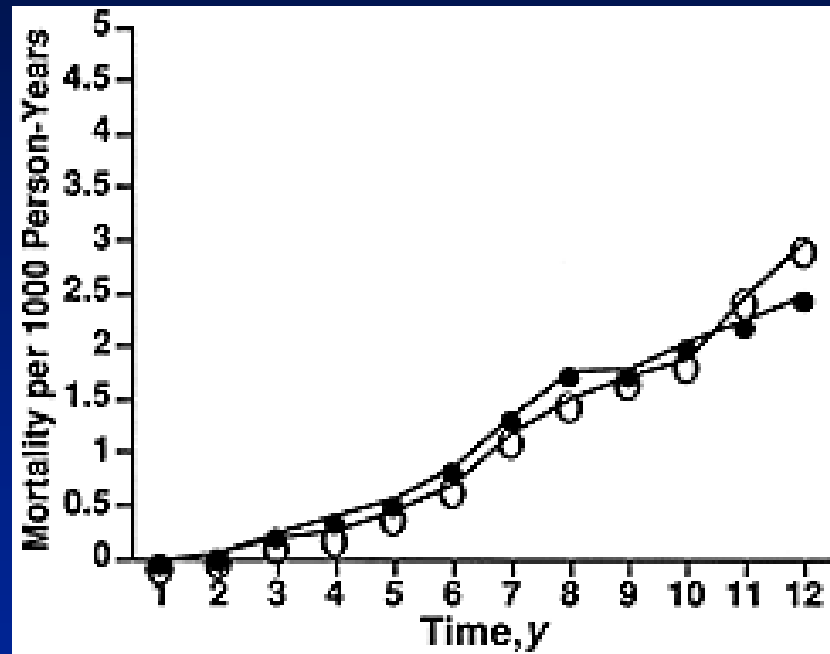
↑ Sopravvivenza

Screening del carcinoma mammario

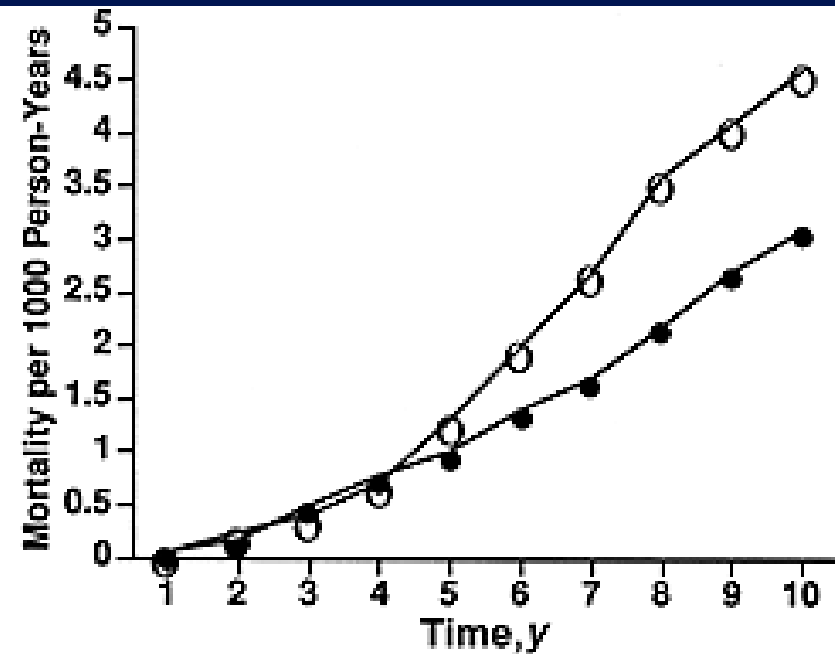
- consente una *riduzione della mortalità* del 30-50% nella fascia di età 50-69 anni
- l'*incidenza del K* mammario è tale da giustificare l'attuazione di un programma complesso e costoso
- il *test* diagnostico scelto (mammografia) è *accettabile, innocuo ed efficiente*

Cumulative breast cancer mortality in screened (black circles) compared with nonscreened (white circles) women.

Women 40 to 49 years of age.



Women 50 to 69 years of age



Adapted from Kerlikowske K. Efficacy of screening mammography among women aged 40 to 49 years and 50 to 69 years: comparison of relative and absolute benefit. Monogr Natl Cancer Inst. 1997;22:79-86,

Prevenzione Serena

- **attivo a Torino dal 1992**
- **in tutto il Piemonte dal 1996**
- **organizzato dal CPO (*Centro per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica*)**
- **in collaborazione con: Aziende Sanitarie, Comuni, Ordine dei Medici, SIMG, Facoltà di Medicina e Chirurgia del Piemonte**

Prevenzione Serena

- **580.000 donne tra i 50 ed i 69 anni**
- **una mammografia ogni 2 anni**
- **corsi di formazione per gli operatori (CPO)**
- **centri di riferimento per la terapia**
- **unità specialistiche multidisciplinari**

Mammografia

Sensibilità

In analisi retrospettive la sensibilità della Mx è:

58-83%	in donne	< 49 anni
77-92%	in donne	50-59 anni
81-97%	in donne	> 60 anni

Rosemberg RD, Radiology 1998

Kerlikawska K, JAMA 1996

Sarenmaa, 2001

Possibili impieghi dell'ecografia mammaria

- ✓ **Differenziazione tra lesioni liquide e solide**
- ✓ **Diagnosi differenziale fra lesioni solide benigne e maligne**
- ✓ **Localizzazione preoperatoria di lesioni mammarie non palpabili**
- ✓ **Presenza di protesi mammarie**

Biopsia mammaria ecoguidata

- ✓ **Vantaggi** rispetto alla localizzazione mammografica/in stereotassi:
 - basso costo
 - non espone a radiazioni
 - più rapida
 - più confortevole per la paziente
 - più agevole per lesioni superficiali
 - eseguibile in “posizione chirurgica”
- ✓ **Limiti:**
 - visibilità ecografica della lesione

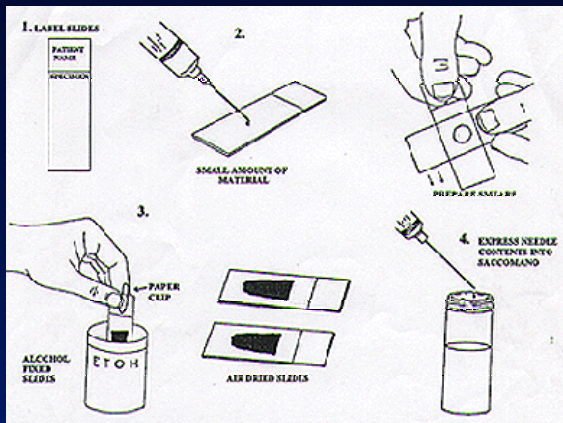


Risonanza magnetica nucleare

Allo stato attuale la RM è da considerarsi tecnica da impiegare solo dopo ecografia e mammografia

**VPP di una lesione scoperta
solo alla RM = 2%**

Esame citologico (FNA)



- **Sensibilità 90-95%**
- **Specificità 99%**
- **Il tasso di prelievi inadeguati deve essere < al 10%**
- **Un prelievo ripetuto e nuovamente inadeguato, così come un referto sospetto è indicazione assoluta alla biopsia**

Biopsie diagnostiche eseguibili ambulatorialmente o in day surgery



PROGRAMMAZIONE TERAPEUTICA

Stadiazione

Accertamenti pre-chirurgici

- Anamnesi
- Esame obiettivo e stadiazione TNM
- RX torace
- Ecografia epatica
- Scintigrafia ossea
- Es. ematochimici

La classificazione clinica TNM

“Il TNM non è un concetto superspecialistico: si tratta di una classificazione capace di esportare informazioni oncologiche precise alla comprensione della popolazione medica e non. Fu creata per permettere di definire categorie di casi clinici sulla base dell'estensione locale, regionale e sistemica.”

U. Veronesi

La classificazione clinica TNM

“Nella nuova classificazione tutte le informazioni individuabili per l'impostazione terapeutica devono essere rappresentate come un *continuum* di valori.”

U. Veronesi

La classificazione clinica TNM

- **Nella nuova classificazione il T deve essere definito sulla base della esatta misura patologica**
- **Occorre indicare il numero di linfonodi positivi in rapporto al numero di linfonodi asportati**
- **L'area anatomica interessata dalle metastasi va indicata perché assume particolare rilevanza ai fini terapeutici**

U. Veronesi

La classificazione clinica TNM

T: Tumore primitivo

TX: Tumore primitivo non definibile

T0: Tumore primitivo non evidenziabile

Tis: Carcinoma *in situ*

T1: Tumore di diametro ≤ 2 cm

T1mic: Microinvasione ≤ 0.1 cm

T1a: Tumore di diametro > 0.1 e ≤ 0.5 cm

T1b: Tumore di diametro > 0.5 e ≤ 1 cm

T1c: Tumore di diametro > 1 e ≤ 2 cm

T2: Tumore di diametro > 2 e ≤ 5 cm

La classificazione clinica TNM

T3: Tumore di diametro > 5 cm

T4: Tumore di qualsiasi diametro con estensione diretta alla parete toracica o alla cute

T4a: Estensione alla parete toracica

T4b: Edema o ulcerazione o noduli satelliti sulla cute della medesima mammella

T4c: T4a + T4b

T4d: Carcinoma infiammatorio

La classificazione clinica TNM

N: Linfonodi regionali

NX: Linfonodi regionali non valutabili

N0: Linfonodi regionali liberi da metastasi

N1: Metastasi in linfonodi regionali omolaterali mobili

N2: Metastasi in linfonodi regionali omolaterali fissi

N3: Metastasi in linfonodi mammari interni omolaterali

La classificazione clinica TNM

M: metastasi a distanza

MX: Metastasi non accertabili

M0: Metastasi a distanza assenti

M1: Metastasi a distanza presenti

Esame istologico sul pezzo

- Classificazione patologica pTNM
- Classificazione istopatologica: *istotipo, grading, invasione vasi linfatici ed ematici, margini chirurgici*
- Fattori predittivi: *ER, PgR, erbB-2* (gene per sintesi di EGF-R)
- Fattori prognostici: *grading, invasione vascolare, Ki67, p53*

Fattori prognostici e predittivi

Prognostici: indicatori dell'evoluzione della malattia

Predittivi: indicatori di risposta ad un trattamento

2 fattori prognostici sono anche predittivi:

ER+/PgR *-risposta all'ormonoterapia*
-prognosi migliore

Erb-b2+ *-risposta alla terapia con trastuzumab (Herceptin)*
-prognosi migliore

Istotipi

CARCINOMA DUTTALE INFILTRANTE

NAS (non altrimenti specificato)

midollare

gelatinoso

tubulare → *prognosi migliore*

papillare → *prognosi peggiore*

adenoide cistico



Istotipi

CARCINOMA LOBULARE INFILTRANTE

Infiltrante

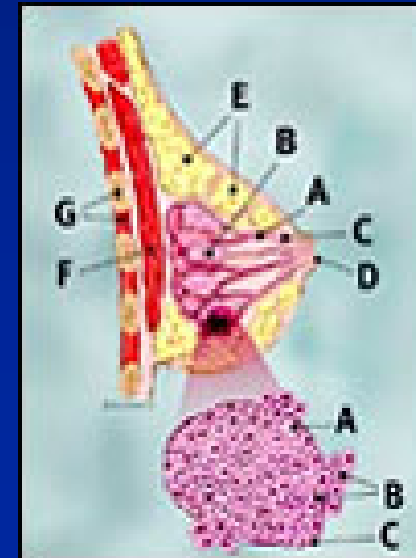
solido

classico

alveolare

tubulo-alveolare

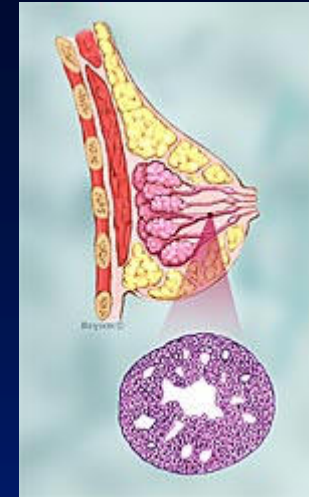
misto



Carcinoma in situ

Duttale:

- ✓ più comune
(o più frequentemente riscontrato?)
- ✓ localizzato
- ✓ precursore di carcinoma duttale infiltrante
- ✓ Istotipo
 - solido
 - comedonico
 - papillare
 - micropapillare

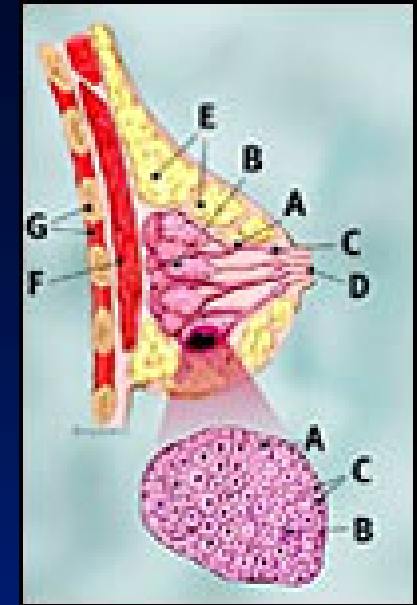


*Prognosi peggiore per
il comedonico ed il
micropapillare G3*

Carcinoma in situ

Lobulare:

- ✓ molto meno frequente
(ma frequentissimo nelle autopsie!)
- ✓ diffuso in più quadranti e spesso bilaterale
- ✓ nel 99% dei casi non diventa carcinoma invasivo,
quindi non è il precursore del carcinoma lobulare
invasivo!



Carcinoma in situ

Nella nuova classificazione TNM la proliferazione intraduttale, quindi i carcinomi *in situ*, essendo incapace di provocare metastasi, non devono essere definiti maligni. Pertanto i carcinomi la definizione di carcinomi *in situ* è stata sostituita con i seguenti acronimi:

LIN 1

DIN 1

LIN2

DIN2

LIN3

DIN3

Istotipi rari

CARCINOMI RARI E VARIANTI

metaplastico → prognosi peggiore
spinocellulare
a cellule apocrine

SARCOMI

CARCINOSARCOMI

TRATTAMENTO CHIRURGICO

Interventi classici

- ✓ **Biopsia di lesioni clinicamente occulte (individuate con reperimento Mx o ecoguidate)**
- ✓ **Biopsia escissionale**
- ✓ **Tumorectomia**
- ✓ **Ampia escissione**
- ✓ **Quadrantectomia**
- ✓ **Mastectomia totale (semplice)**
- ✓ **Mastectomia radicale modificata**
 - **sec. Madden (con conservazione dei mm pettorali)**
 - **sec. Patey (con asportazione del piccolo pettorale)**
- ✓ **Mastectomia radicale (sec. Halsted)**
- ✓ **Dissezione radicale dell'ascella (linfadenectomia radicale)**

Altri interventi

- ✓ **Biopsia incisionale**
- ✓ **Mastectomia sottocutanea**
- ✓ **Biopsia dei linfonodi ascellari**
- ✓ **Biopsia dei linfonodi infraclavicolari**
- ✓ **Biopsia dei linfonodi mammari interni**
- ✓ **Dissezione ascellare di I° livello**

EVOLUZIONE DELLA CHIRURGIA DEL CARCINOMA MAMMARIO

1890

mastectomia radicale (Halsted)

1960

mastectomia radicale modificata (Madden)

1980

QUA + DA + RT

1985

ampia tumorectomia + DA + RT

1995

**ampia tumorectomia +
LFN sentinella ± DA + RT**

EVOLUZIONE DELLA TERAPIA DEL CARCINOMA MAMMARIO

Terapie Mediche

Chirurgia



Verso la chirurgia conservativa

1981: *Veronesi et al* dimostrarono che la prognosi di pazienti con tumori di diametro inferiore a 2 cm sottoposte a:

**QUA + DA + RT a dosi
adeguate (60 Gy)**

Vs

**mastectomia secondo
*Halsted***

era equivalente

Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. N Engl J Med 1981; 305: 6-11.

Carcinoma della mammella: linee guida per la chirurgia

T	chirurgia	RT
< 1 cm	[^] Tumorectomia + [°] LFS/ *DA	su mammella
≥ 1 ≤ 3 cm	1 ^a opzione: Tumorectomia + LFS/DA 2 ^a opzione: Quadrantectomia + LFS/DA	su mammella
> 3 cm	1 ^a opzione: Chemio preop. x 6 ↓ Qua + DA ↓ Chemio postop. 2 ^a opzione: mastect. rad. modif.	su mammella

[^] asportazione di almeno 1 cm di tessuto sano peritumorale

* dissezione ascellare

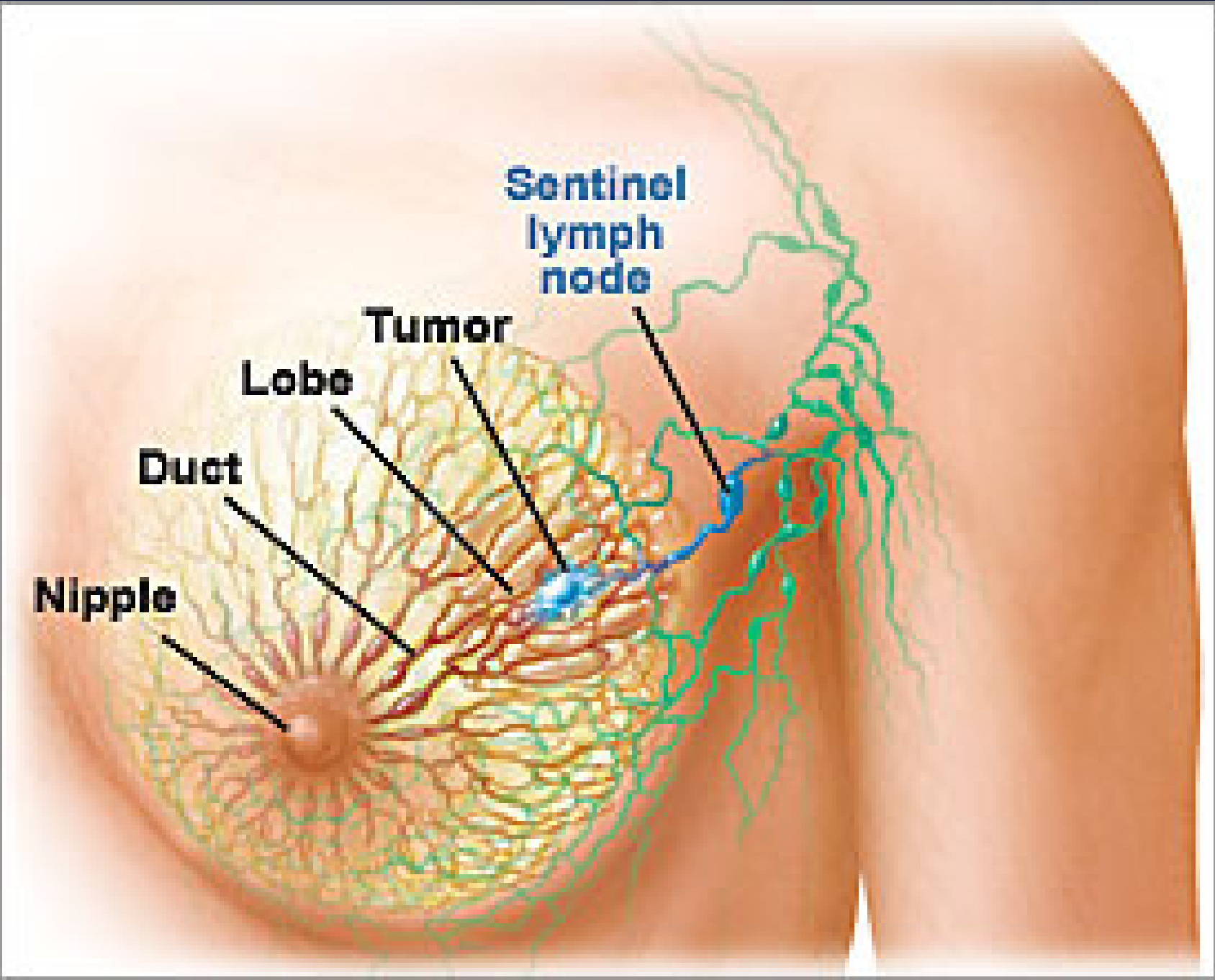
• linfonodo sentinella

La tecnica del linfonodo sentinella

- ✓ Inizialmente sviluppata per la stadiazione dei pazienti affetti da melanoma
- ✓ Consente di identificare intraoperatoriamente il *primo linfonodo di drenaggio linfatico del tumore primitivo*
- ✓ Offre almeno due potenziali vantaggi

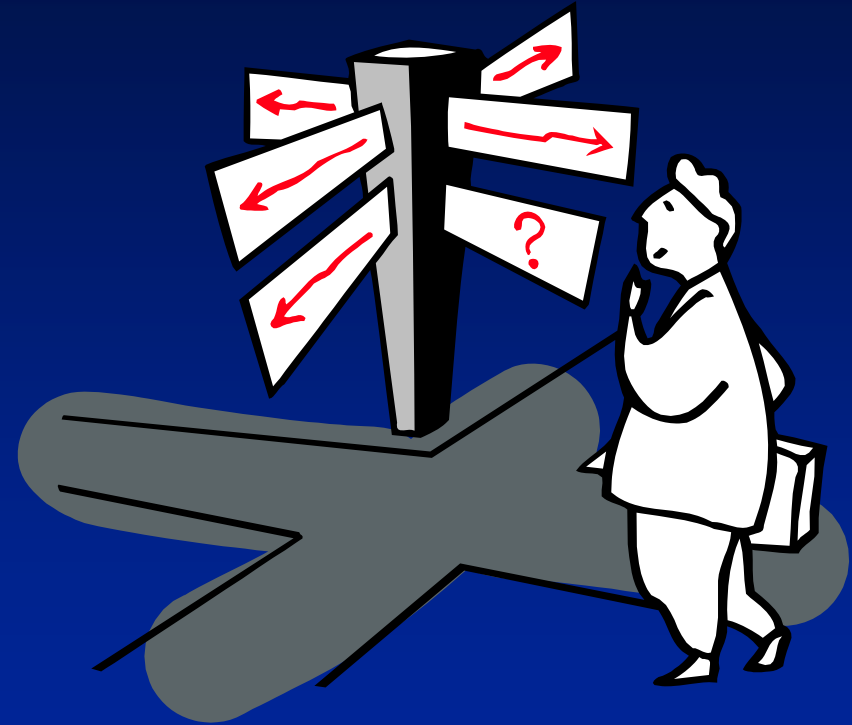
1. Evitare la linfadenectomia nelle pz. N-

2. Studiare approfonditamente il linfonodo sentinella alla ricerca di foci micrometastatici per selezionare le “vere” pz. N-



TERAPIE ADIUVANTI

- **CHEMIOTERAPIA**
- **RADIOTERAPIA**
- **ORMONOTERAPIA**



CHEMIOTHERAPIA

CONCETTO DI CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE POST-CHIRURGIA

**Somministrazione per via sistemica
di un trattamento dopo terapia
locoregionale ottimale che abbia
ottenuto il controllo del focolaio
neoplastico primario**

RAZIONALE DELL'UTILIZZO DELLA CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

- ✓ **Distruggere le micrometastasi presenti nel:**
 - 75% delle pz con LFN+
 - 20-30% delle pz con LFN-
- ✓ **La frazione di crescita delle micromts è > rispetto alle masse tumorali clinicamente evidenti**
- ✓ **L'efficacia dell'adiuvante si riduce se si allunga l'intervallo tra intervento e CT e se le dosi sono ridotte**

CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

Regole generali

- ✓ **Durata di 6-8 mesi (6-8 cicli di trattamento)**
- ✓ **1-4 settimane dopo il trattamento loco-regionale**
- ✓ **Non evidenza clinica né strumentale di mts a distanza**
- ✓ **Polichemioterapia superiore a monochemioterapia**

Determinazione del rischio

Fattori prognostici

✓ *Consolidati*

- ✓ Stato linfonodale
- ✓ Diametro tumorale
- ✓ Stato dei recettori ormonali
- ✓ Grado patologico
- ✓ Età
- ✓ HER-2 (c-erbB2)

✓ *Non codificati*

- ✓ Markers di proliferazione cellulare
 - ✓ Fase S
 - ✓ Ki67
 - ✓ P 53
- ✓ Neoangiogenesi

CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

Quando trattare ?

Sulla base dei dati disponibili
è indicato offrire la *CT a tutte
le pazienti a rischio
intermedio/alto* secondo le
linee guida di *Saint Gallen*



Saint Gallen Consensus Conference 2005

ER+ e/o PgR+

Non Endocrino
responsive

Rischio basso

N- e tutte le seguenti:

- pT \leq 2 cm
- G1-2
- Età > 35 aa
- Assenza di invasione vascolare
- ErbB2 -

**Rischio
intermedio**

1. N- ed almeno una delle seguenti:

- pT > 2 cm
- G3
- Età < 35 aa oppure

2. N+ (da 1 a 3 ln)

senza invasione vascolare ed ErbB-2 -

- N-
- ErbB2-
- assenza di invasione vascolare

Rischio alto

N+ (\geq 4) oppure ogni N con:

- Erb-B2 +
- e/o invasione vascolare

- N+,
- ErbB2+
- invasione vascolare

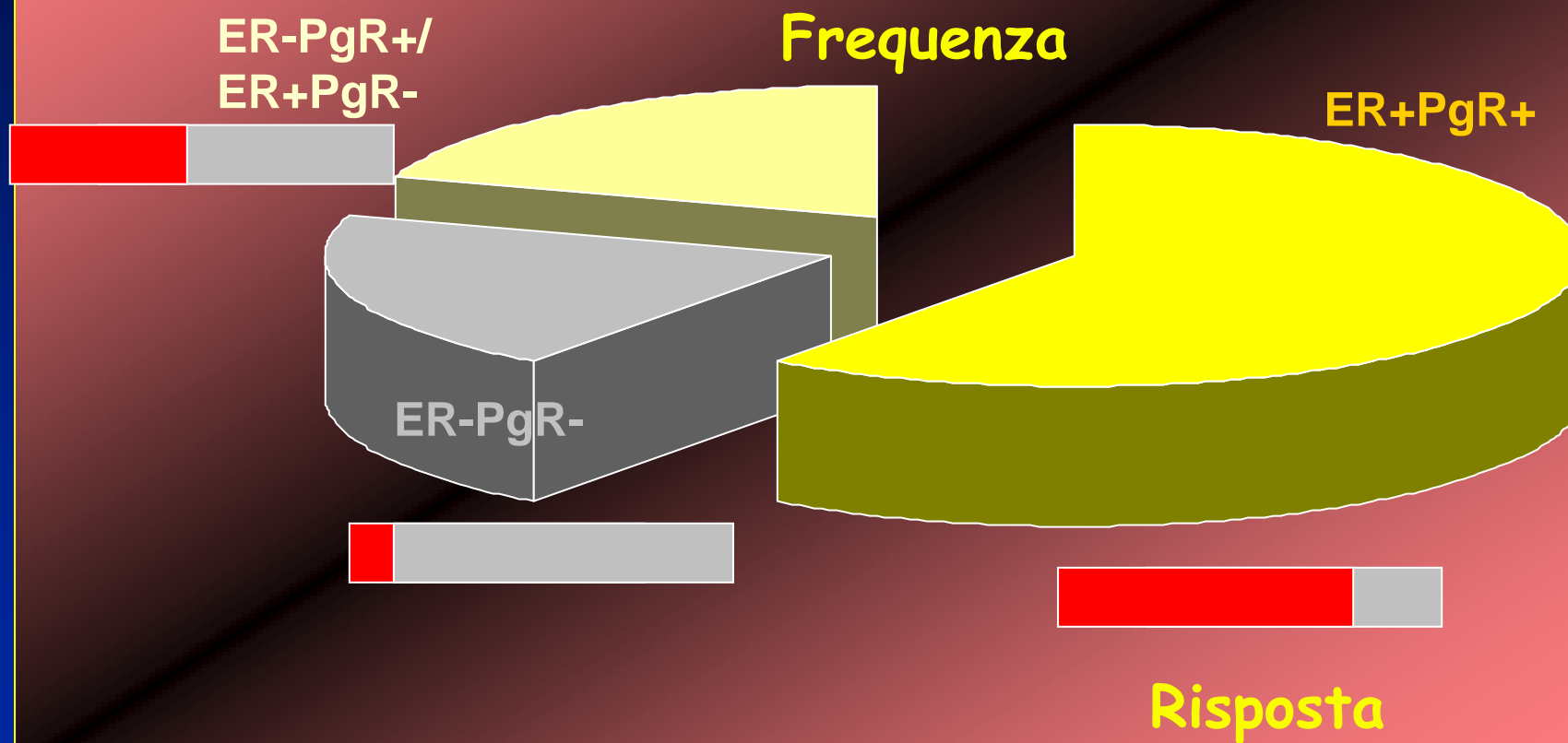
RADIOTERAPIA

RT

- ✓ indicata sempre dopo chirurgia conservativa per ca infiltrante o in situ
- ✓ l'omissione aumenta il rischio di recidiva locale
- ✓ dose: di 50 Gy in 25 sedute su tutta la mammella + sovradosaggio di 10-30 Gy sul letto tumorale (*boost*)
- ✓ dovrebbe iniziare prima possibile e comunque non dopo 12 settimane dall'intervento
- ✓ la maggior parte dei centri preferisce iniziare con la chemioterapia, anche se spesso i due trattamenti possono essere somministrati contemporaneamente (salvo in caso di CT e neoplasia mammaria sx)

ORMONOTERAPIA

L'espressione degli ER è altamente predittiva della risposta all'ormonoterapia



Attuali strategie di ormonoterapia adiuvante

Premenopausa

Postmenopausa

GnRH analoghi

oppure

Ovariectomia

*in associazione
con*

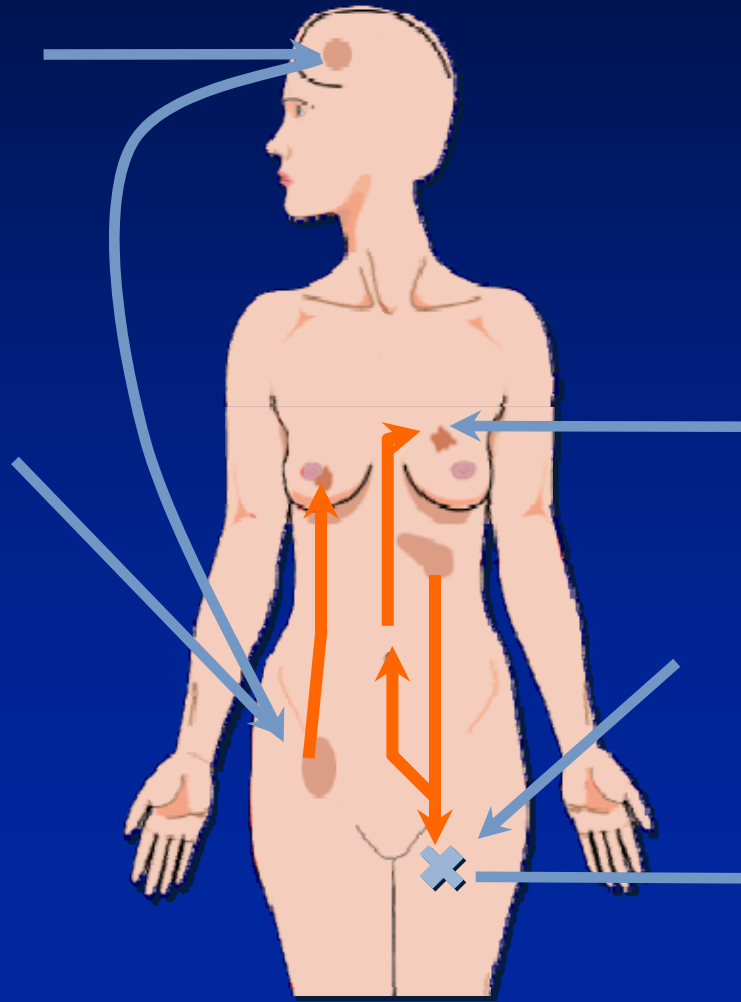
Antiestrogeni

Antiestrogeni

oppure

Antiaromatasici

*aromatasi
periferica*



Ormonoterapia nel carcinoma mammario

✓ CHI?...

ER+ in tutti i casi,
comprese le donne preM e/o N-

✓ COME?...

Blocco del recettore per gli estrogeni:

✓ Tamoxifene

Soppressione della sintesi di estrogeni

✓ preM : ablazione ovarica con GnRH analoghi
(associati al tam)

✓ postM : inibitori dell'aromatasi

Efficacia della terapia adiuvante con Tam

- ✓ **durata ottimale = 5 anni (20 mg/die)**
- ✓ **↓ rischio di recidiva, di morte e di tumore controlaterale**
- ✓ **protegge anche nei 5 anni successivi alla sospensione**
- ✓ **efficacia indipendente da età, stato menopausale e linfonodale e associazione con CT**

(EBCTCG, Lancet '98)

Inibitori dell'aromatasi

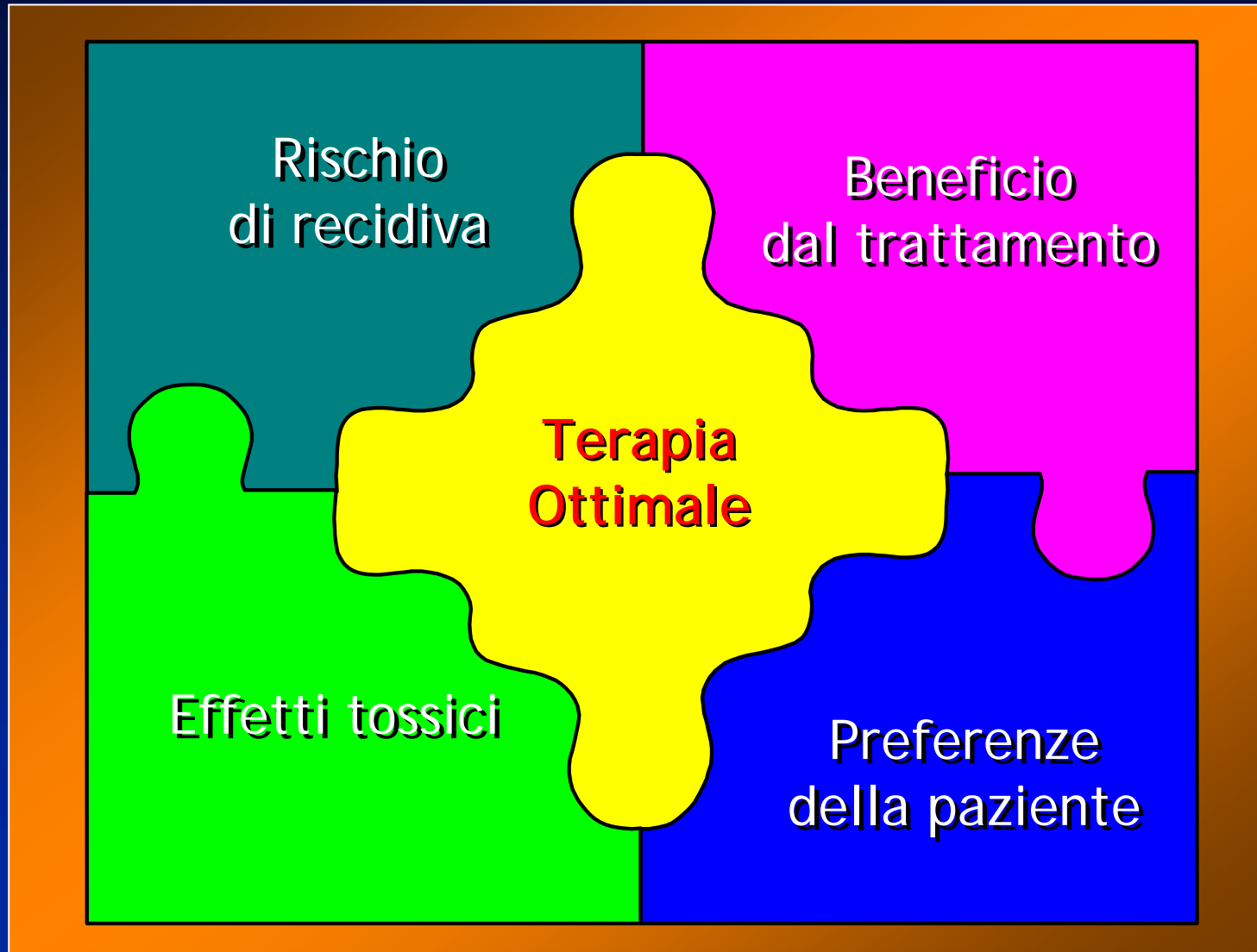
- ➔ Nella donna in menopausa in adiuvante sembra che *riducano il rischio di recidiva e di tumore controlaterale e aumentino la sopravvivenza libera da malattia* rispetto al tamoxifene, ma il follow-up è ancora troppo breve per affermare che aumentano la sopravvivenza globale
- ➔ Per ora sono indicati nella pratica clinica solo in pz con controindicazioni al tamoxifene o in presenza di mts



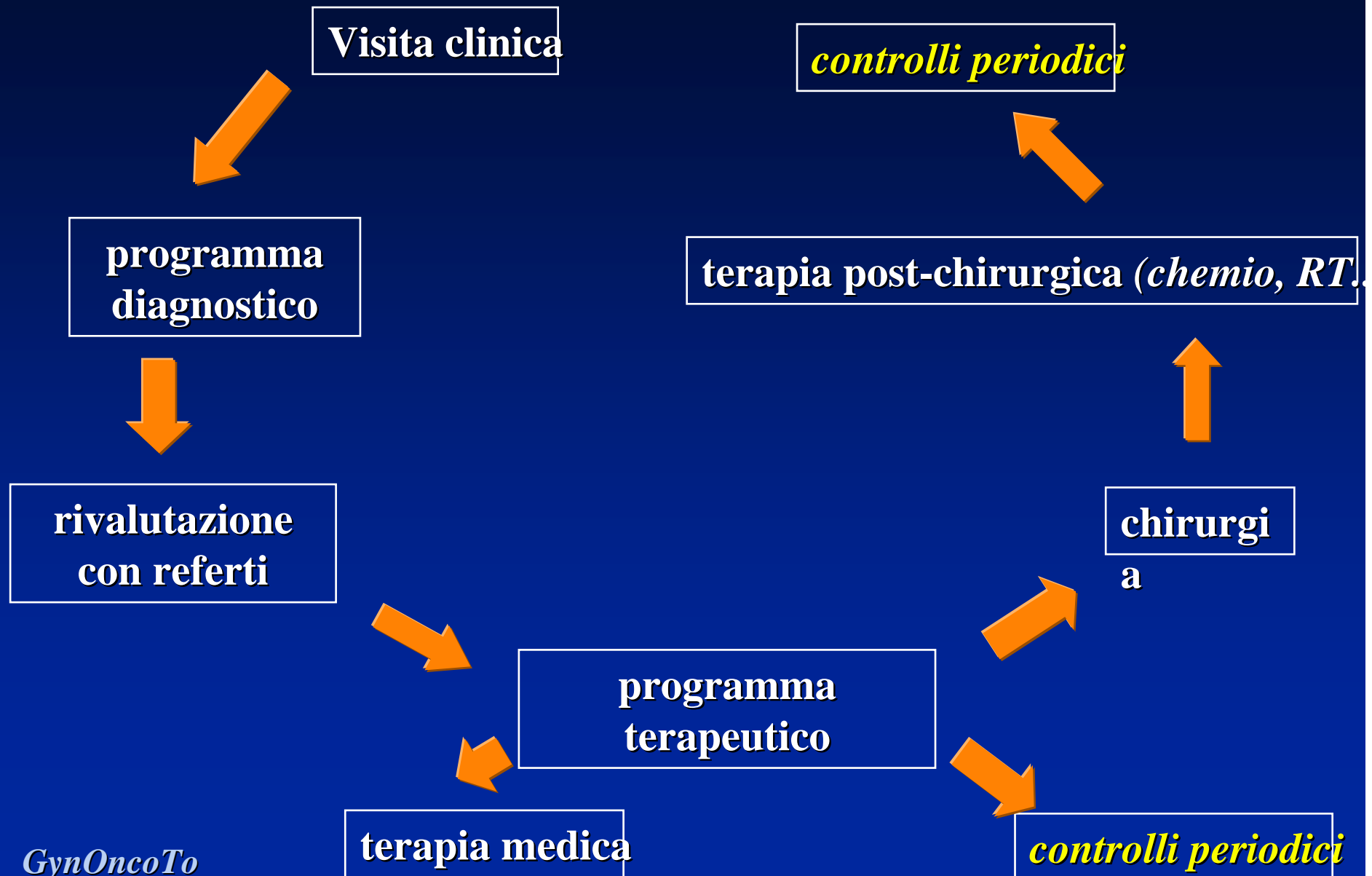
Cosa fare nella
pratica clinica

?

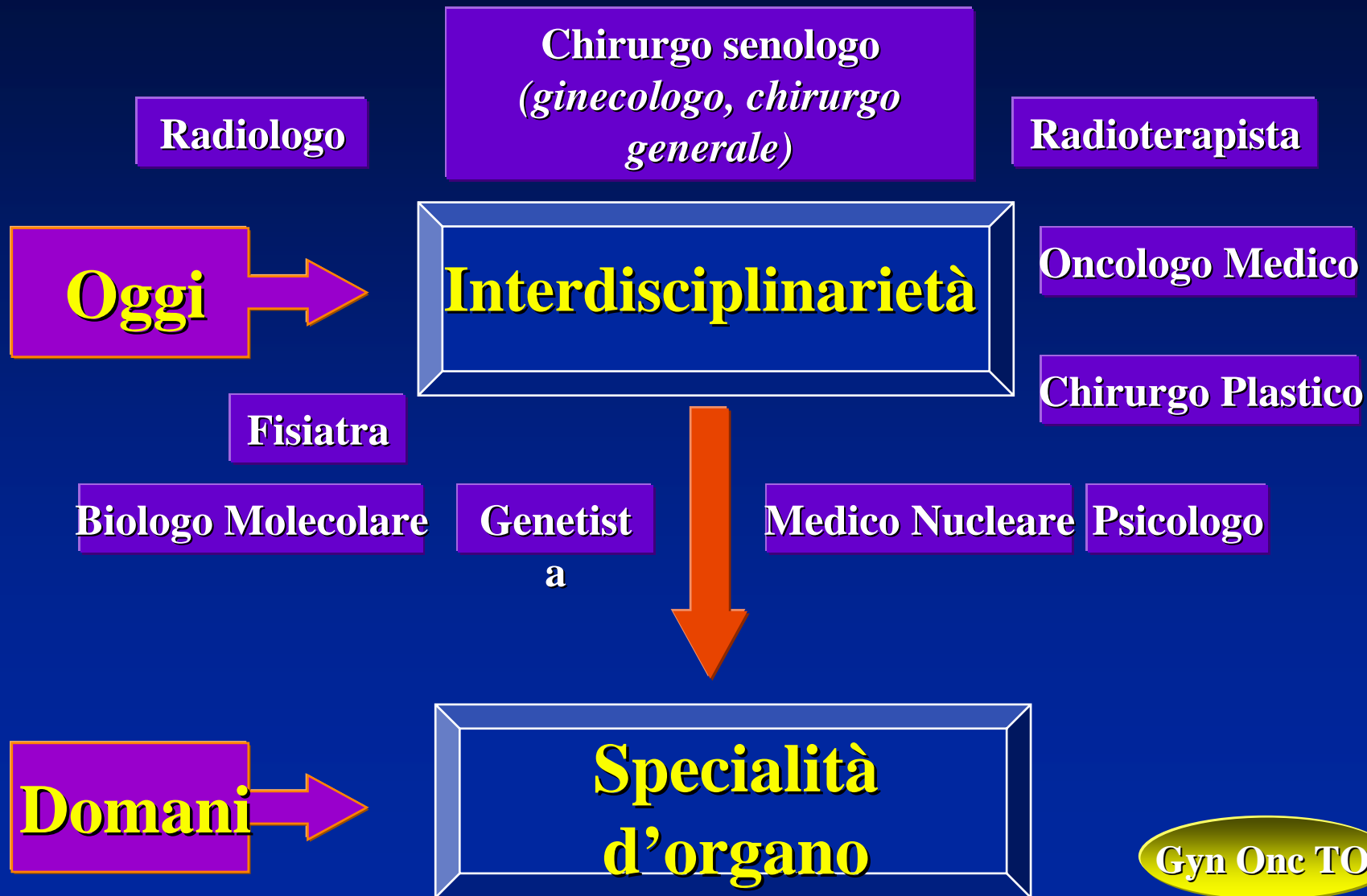
Terapie “su misura”



Percorso dell'Unità di Senologia



Tumore al seno: presente e futuro



Physician's Insurance Association of America (PIAA) Study - 1995

- ✓ **Il 60% delle donne che ottengono un risarcimento per una mancata diagnosi di ca. mammella:**
 - ✓ si era autopalpata un nodo
 - ✓ aveva consultato un medico
 - ✓ il medico aveva considerato il nodo non sospetto
- ✓ **L' 80% delle donne che ottengono un risarcimento per una mancata diagnosi di ca. mammella:**
 - ✓ si era sottoposta ad una mammografia che aveva dato esito negativo o non dirimente

Ragioni di ritardo nella diagnosi di ca. mammario (PIAA) Study - 1995

<u>%</u>	<u>Motivo</u>
54.7	esame clinico negativo
35.7	mammografia negativa
26.8	non ha eseguito l'opportuna biopsia
24.5	esame ripetuto a breve-medio termine non sospetto
18.2	ritardo nel richiedere consulto a centro specialistico
16.0	errori di segreteria
✓ 6.7	insufficiente registrazione dati nella scheda della paziente
✓ 5.9	il medico non dà seguito all'indicazione del radiologo
✓ 2.9	mammografia positiva archiviata senza informare il medico
13.8	inadeguata comunicazione medico-medico
12.3	medico distratto da altri problemi sanitari della paziente
8.8	incomprensione della mammografia
5.9	esame clinico insufficiente da parte del curante

Comuni motivi alla base di problemi medico-legali nella diagnosi di ca. mammario

- ✓ **mancato ascolto della Paziente - tempo medio di ascolto fino alla prima interruzione: 18 secondi !!!**
- ✓ **mancata adesione ai protocolli diagnostici**
- ✓ **errata valutazione del rischio individuale legato all'età:**
 - ✓ **il 40% dei carcinomi colpiscono donne sotto i 50 anni**
 - ✓ **il 60% delle cause è intentato da donne sotto i 50 anni**

BRCA-1 e BRCA-2

*Probabilità di essere portatori di una mutazione
dipende da:*

- **grado di parentela con pazienti affette da k mammario e/o ovarico**
- **età alla diagnosi del probando**
- **età alla diagnosi dei parenti affetti**

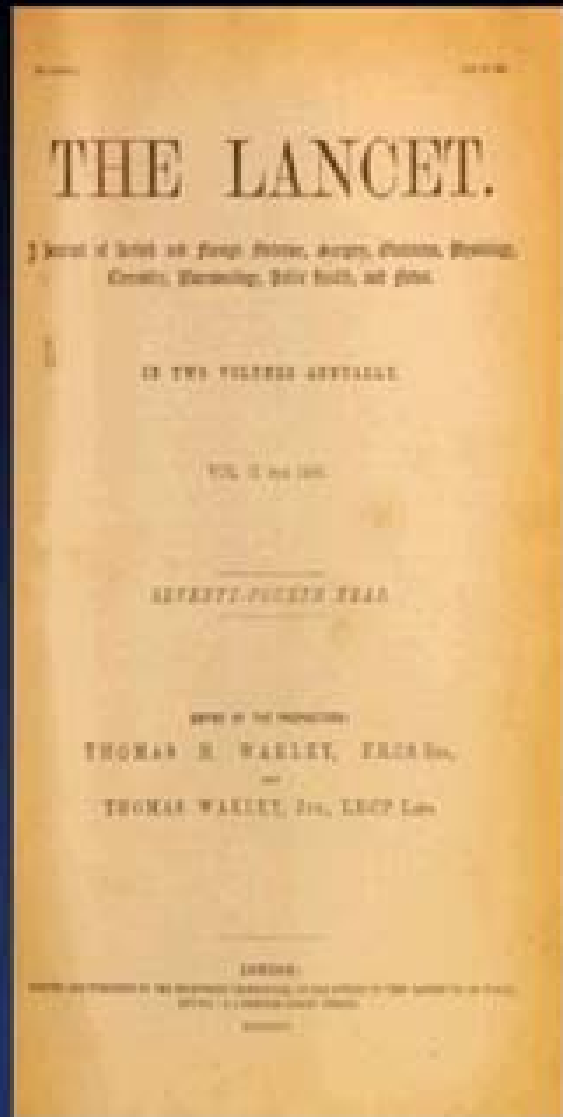
CONSULENZA GENETICA: CONSULENZA PRE-TEST

- **Si forniscono *nozioni di genetica* di base**
- **Si discutono gli *aspetti tecnici* e i *limiti* del test genetico**
- **Si discutono le *implicazioni* del test**
- **Segue un periodo di *riflessione* di alcune settimane durante le quali il soggetto decide se effettuare il test**

CONSULENZA GENETICA: FASE PRELIMINARE

- *Si rivolge alle pazienti già affette da k mammella:*
 - **raccolta di informazioni su parenti di I e II grado**
(scheda autocompilata)
 - **valutazione della probabilità di mutazione**
(modelli statistici computerizzati)
 - **se probabilità > 10%* → consulenza pre-test**

*80 volte > frequenza di mutazione del BRCA-1 }
*230 volte > frequenza di mutazione del BRCA-2 } **nella popolazione generale**



ON THE TREATMENT OF INOPERABLE CASES OF CARCINOMA OF THE MAMMA: SUGGESTIONS FOR A NEW METHOD OF TREATMENT, WITH ILLUSTRATIVE CASES.¹

By GEORGE THOMAS BEATSON, M.D. F.R.C.S.,
 SURGEON TO THE GLASGOW GENERAL HOSPITAL, ASSISTANT SURGEON,
 GLASGOW ROYAL INFIRMARY, AND HONORARY ASSISTANT
 TO THE UNIVERSITY OF GLASGOW.

I HAVE no doubt it has fallen to the lot of nearly every medical man to have been consulted from time to time by patients suffering from carcinoma so widely spread as is situated that it has been quite apparent that nothing in the way of operative measures could be recommended. Such cases naturally excite our sympathy, but they also bring home to us the fact that once a case of cancer has passed beyond the reach of the surgeon's knife our curative resources are practically nil, and "that whether the case advances with great strides or with slow and measured steps the result is equally sure and final." Of late, owing to my taking up the work of surgeon to the Glasgow Cancer Hospital, I have seen a considerable number of such cases, and an opportunity has been furnished me of working out a line of treatment which I am not aware has been as yet tried by others and which is founded on a view of the etiology and nature of cancer which is entirely opposed to the local possible theory of the disease and which seems to me to offer a more reasonable explanation of it. As those inoperable cases of cancer may be arranged into two groups—first, those which have been operated on, but in which, sooner or later, there has been a recurrence, so, as it should perhaps be better expressed, a reapppearance of the disease; and, secondly, those in which an operation has been attempted, but in which, when they first present themselves, the disease has progressed so far that no local removal could be attempted—I shall bring forward three cases, one of which is illustrative of the first group and the other two of the second.

The first case, then, that I wish to bring under notice is that of a woman who consulted me on May 11th, 1895, at the Glasgow Cancer Hospital, bringing me the following letter—

"Dear Mr. BEATSON.—The tumor in my left breast, following I have been a malignant growth. After the time of the third February before the tumor was seen. My own opinion is that nothing can be done for her, but as she is a mother of great number, you might have a look at it for my sake, and perhaps you can order her something in the way of dressing. Even this little will be accepted by her as a great deal."

With kindest regards, yours very truly,
 "THOMAS W. WALLCUT."

1896: Ovaryectomy (Beatson)

1922: Radiomenolysis

1940: Estrogen

1951: Adrenalektomy

1960: Androgene

1971: Tamoxifen

1985: GnRH-analogues

1990: (selective) aromatase-inhibition

2000: First oral steroidal Aromatase-inactivator

Rischio di carcinoma della mammella

Gin-Onco

Età	Rischio	
40-49	1.52	1 donna su 66
50-59	2.48	1 donna su 40
60-69	3.43	1 donna su 29

Grazie per l'attenzione

