

Definizione e significato clinico delle precancerosi mammarie

Il parere di

Paolo Giorgi Rossi

Laziosanità - Agenzia di Sanità Pubblica, Regione Lazio.

Via di S. Costanza 53, 00198 - Roma

Tel + 39 06 83060438

Fax +39 06 83060463

e-mail: giorgirossi@asplazio.it

“Ritiene che la crescente identificazione di lesioni benigne a carattere proliferativo, consentita dalle varie tecniche di microbiopsia per cutanea oggi disponibili, possa avere almeno in parte un effetto di riduzione dell'incidenza di carcinoma invasivo?”

Per sapere se trattare lesioni precancerose porterà ad una osservabile riduzione dell'incidenza delle lesioni cancerose, dovremmo prima rispondere ad alcune domande:

Quante ce ne sono?

Quale è la loro probabilità di progressione?

Quanto tempo ci mettono, se progrediscono?

Quando progrediscono, passano per il carcinoma in situ?

Se sì, per quanto tempo?

Credo che le risposte certe attualmente siano poche. Sappiamo però che i programmi di screening inducono un aumento dell'incidenza del cancro della mammella, molto forte nel momento dell'attivazione (round di prevalenza), ma che persiste anche in seguito. L'aumento di incidenza durante il round di screening nella popolazione generale è di oltre il 40% (1). A tale incremento di incidenza nelle età target dello screening (50-69 anni) dovrebbe corrispondere un calo di incidenza nelle età successive (70-79 anni) (2). La somma algebrica dei due fenomeni ha però sempre un valore positivo, cioè lo screening induce sovradiagnosi, questa è quantificata in un 5-20% dell'incidenza attesa (1,3).

A complicare ancora le cose si unisce l'effetto di un trend secolare nell'incidenza di cancro del seno che ha visto un

aumento di circa il 20% in dieci anni a prescindere dall'implementazione dello screening (4).

Di fronte a fenomeni che determinano variazioni di incidenza dell'ordine del 20-40%, una eventuale riduzione dovuta al trattamento di lesioni precancerose, per essere riconoscibile, dovrebbe essere almeno di un ordine di grandezza simile. Per ottenere una riduzione di tale entità l'incidenza delle diagnosi di lesioni precancerose e la loro probabilità di progressione dovrebbero essere molto alte. In conclusione, perché si possa osservare a una riduzione dell'incidenza di cancro invasivi il totale dei trattamenti per lesioni precancerose e cancerose dovrebbe aumentare drammaticamente.

Provo ora ad affrontare la questione in termini di possibili benefici di salute ottenibili. Se decidiamo di trattare chirurgicamente lesioni che in parte non progrediscono, aumentiamo il burden di lesioni da trattare, aumentiamo cioè l'incidenza di trattamenti (maligni+benigni) al seno. Questo è di per se un fattore negativo e deve essere compensato o dalla riduzione di incidenza di carcinomi invasivi a prognosi cattiva o da una consistente riduzione dell'invasività dei trattamenti.

Il trattamento di queste lesioni cambia la prognosi solo se il processo patogenetico non ci permette di individuarli, attraverso il follow-up, al momento in cui si trasformano in lesioni cancerose in situ o comunque negli stadi precoci (dove la sopravvivenza relativa è attualmente vicina al 100%), ma di identificarli solo in fasi avanzate.

È probabile dunque che i benefici di salute possano essere ottenuti principalmente da una riduzione dell'invasività del percorso terapeutico: ovvero decido di fare X+Y interventi meno invasivi anziché X interventi più invasivi. La scelta dipende ovviamente da quanto è grande Y e da quanto è consistente la riduzione di invasività.

1. Paci E, Miccinesi G, Puliti D et al Estimate of overdiagnosis of breast cancer due to mammography after adjustment for lead time. A service screening study in Italy. Breast Can-



cer Res. 2006;8(6):R68.

2. Vainio H, Bianchini F. IARC Handbooks of Cancer Prevention Vol 7: Breast Cancer Screening. Lyon; IARC Press: 2002.

3. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (4):CD001877.

4. AIRT Working Group. I tumori in Italia - Rapporto 2006, Incidenza, Mortalità e stime. Epidemiol Prev 2006; 30(suppl 2):62-63.

Mario Taffurelli

*Unità Operativa di Chirurgia Generale
Policlinico S. Orsola Malpighi - Azienda Ospedaliero
Universitaria di Bologna*

Le lesioni precancerose mammarie: chirurgia o stretto follow-up?

Sempre più frequentemente, oggi, il chirurgo si trova di fronte a precancerose mammarie, diagnosticate prevalentemente in corso di screening organizzati, come esito di una microbiopsia stereotassica o ecoguidata effettuata su addensamenti dubbi-sospetti, aree con microcalcificazioni, distorsioni parenchimali.

L'incremento di tale fenomeno ed una certa confusione terminologica ha portato alla necessità di nuove classificazioni che, per la verità, non sono ancora entrate diffusamente nella pratica clinica routinaria, nel tentativo di sistematizzare il più possibile i comportamenti clinici. Sulla generica diagnosi di B3 si è cercato pertanto di gradare le lesioni al fine di determinarne la loro possibile evolutività. La decisione su cosa fare, comunque, rimane ancora oggetto di discussione e a mio avviso non può essere presa in maniera generica, ma derivare dall'analisi collegiale del singolo caso che oggi deve essere eseguita nell'ambito di un team multidisciplinaria

re dedicato che vede coinvolti contemporaneamente sia da un punto di vista spaziale che temporale (ovvero nello stesso luogo e nello stesso momento) il chirurgo, il radiologo, l'anatomo patologo e l'oncologo.

Ritengo che su questo tema la figura del patologo sia di straordinaria importanza e debba rappresentare in questo caso il team leader, quindi particolarmente esperto e dedicato alla patologia mammaria. Convengo con gli Autori che di fronte ad una diagnosi microistologica di iperplasia duttale atipica o nei differenti tipi di LIN sia necessaria, in linea di massima, una exeresi chirurgica dell'area identificata, soprattutto per il consistente tasso di sottostima (dal 15 al 25% circa) della diagnosi microistologica, mentre per lesioni come la radial scar o per lesioni ad atteggiamento papillare potrà essere sufficiente uno stretto follow-up. I dati sono più incerti nella iperplasia piatta, dove è più difficile prendere decisioni operative. Sicuramente altri elementi, oltre all'istologia devono essere tenuti in conto; deve risultare chiaro, infatti, che nelle precancerose mammarie, il solo dato istologico, di per sé, può non essere sufficiente per orientare il team multidisciplinare verso una scelta chirurgica o meno: sarà indispensabile infatti valutare la correlazione fra aspetto mammografico/ecografico della lesione ed esame istologico ottenuto, per comprendere se quella biopsia possa ritenersi significativa, per aree con microcalcificazioni valutarne la presenza anche nei frammenti prelevati, confrontare le caratteristiche radiologiche (meno frequentemente ecografiche) dell'area incriminata prima e dopo la biopsia, verificare quante e quali microcalcificazioni siano residue. Tutto ciò allo scopo di comprendere quanto quell'esame istologico di lesione precancerosa (ma pur sempre lesione benigna) sia rappresentativo.

La decisione su chirurgia o stretto follow-up non potrà prescindere poi dall'analisi di alcuni caratteri clinici (età, pregresse patologie mammarie) e anamnestici (familiarità) della paziente, come del resto da un esaustivo colloquio sui pro e i contro di una scelta chirurgica o meno, dalla esplicitazione

anche delle incertezze di una scelta o di un'altra, responsabilizzando e facendo partecipe la paziente dell'opzione proposta senza particolare allarmismo, ma con la massima chiarezza.

Tutto ciò può essere realizzato solo all'interno di un team multidisciplinare nella consapevolezza di fornire alla paziente la massima garanzia di una scelta efficace e di limitare il più possibile interventi chirurgici per patologie benigne.

Bernardo Bonanni*/, Matteo Lazzeroni***

**Divisione di Prevenzione e Genetica Oncologica
Istituto Europeo di Oncologia, Milano.*

***Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Scuola di Specializzazione in Oncologia.*

Quali problematiche pone all'oncologo medico una diagnosi di lesione pre-cancerosa?

Le diagnosi di precancerosi mammaria sono aumentate in modo significativo nell'ultimo decennio, principalmente a causa dell'introduzione delle campagne di screening mammografico.¹

La DIN (Ductal Intraepithelial Neoplasia) comprende un ampio spettro di neoplasie mammarie^{2,3} il cui trattamento non ha al momento criteri di selezione ben definiti.^{4,5}

Sebbene la chirurgia conservativa sia ormai lo standard, alcuni pazienti svilupperanno una recidiva locale o un tumore infiltrante. Per ridurre questo rischio, una recente metanalisi⁶ su 3665 pazienti operati per DIN ha dimostrato come l'aggiunta di radioterapia (RT) alla chirurgia conservativa porti ad una riduzione di circa il 60% del numero di recidive locali ipsilaterali e del 55% di tumori infiltranti, sebbene senza modificare la sopravvivenza globale.

Circa il trattamento sistemico, un comune approccio farmacologico nei casi di DIN ormonoresponsivi è l'impiego di tamoxifen al dosaggio di 20 mg/die. I dati in merito però

non sono conclusivi: lo studio NSABPB-24 ha infatti osservato un minor numero di eventi mammari a 5 anni nelle donne trattate rispetto al placebo,⁷ dato non confermato da un secondo studio inglese.⁸

Farmaci come gli inibitori dell'aromatasi hanno dimostrato in terapia adiuvante d'essere superiori al tamoxifen in termini di sopravvivenza libera da malattia^{9,10} nelle donne in postmenopausa ma sono ancora oggetto di studio.

Due grandi trial clinici di fase III sono attualmente in corso per confrontare tamoxifen 20mg/die con anastrozolo 1mg/die in donne in postmenopausa operate per DIN ormonoresponsivi.¹¹ Studi che impiegano anastrozolo in regime adiuvante hanno tuttavia già segnalato alcuni effetti collaterali¹² che impongono ulteriori indagini sul rapporto rischio beneficio di questo farmaco, soprattutto quando somministrato a soggetti operati per patologia in situ.

Nonostante la lunga emivita del tamoxifen¹³ e dei suoi metaboliti attivi, l'ipotesi di ridurre la dose standard rimane da valutare in studi di fase III. I nostri risultati positivi su marcatori secondari di rischio,¹⁴ confermati da un recente studio retrospettivo monoistituzionale su 1267 pazienti,¹⁵ hanno posto la base per uno studio prospettico, attualmente in fase di avvio, con tamoxifen a basse dosi (5 mg/die) versus placebo per 3 anni, in donne in pre o postmenopausa operate per neoplasia intraepiteliale ormonoresponsiva. L'obiettivo dello studio sarà pertanto validare una possibile strategia terapeutica finalizzata a mantenere i benefici del tamoxifen sul rischio mammario riducendone al contempo la tossicità complessiva.

Le DIN non ormonoresponsive rappresentano almeno il 20% delle neoplasie intraepiteliali e sono quelle a maggior rischio di ripresa di malattia (in situ e invasiva). In questi casi è prevista solo RT+follow-up. Sono tuttavia in corso studi per valutare l'efficacia di altre categorie di farmaci come gli antiinfiammatori, le statine, i retinoidi e la metformina.¹⁶⁻¹⁹ Nel prossimo futuro, lo studio dei profili d'espressione genica potrebbe inoltre fornire una carta d'identità molecolare

distintiva per ogni tumore, contribuendo a comprendere meglio il comportamento clinico delle precancerose e soprattutto la loro possibile progressione a tumore invasivo.²⁰⁻²² Bisogna considerare infine che, nonostante la buona prognosi delle DIN, molte donne operate tendono a sovrastimare il proprio rischio di ricaduta.²³ Sono pertanto necessari studi che esaminino l'impatto psicologico della percezione del rischio, sia per migliorare il processo decisionale dei medici sia per ridurre nelle pazienti le paure legate al loro vissuto di malattia.

Bibliografia

- 1 Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1546-1554.
- 2 Burstein HJ, Polyak K, Wong JS et al. Ductal Carcinoma in Situ of the Breast. *N Engl J Med* 2004;350:1430-1441
- 3 Leonard GD, Swain SM. Ductal carcinoma in situ, complexities and challenges. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:906-920.
- 4 Patani N, Cutuli B, Mokbel K. Current management of DCIS: a review. *Breast Cancer Res Treat* 2007.
- 5 Boughey JC, Gonzalez RJ, Bonner E et al. Current treatment and clinical trial developments for ductal carcinoma in situ of the breast. *Oncologist* 2007;12:1276-1287.
- 6 Viani G, Stefano E, Afonso S et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ: a meta-analysis of randomized trials. *Radiation Oncology* 2007;28.
- 7 Fisher B, Dignam J, Wolmark N et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1993-2000.
- 8 Houghton J, George WD, Cuzick J et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:95-102.
- 9 The ATAC (Arimidex) Trial Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131-2139
- 10 Gibson LJ, Dawson CK, Lawrence DH et al. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003370.
- 11 Cuzick J. Aromatase inhibitors in prevention--data from the ATAC (arimidex, tamoxifen alone or in combination) trial and the design of IBIS-II (the second International Breast Cancer Intervention Study). *Recent Results Cancer Res* 2003;163:96-103.
- 12 Baum M, Buzdar A, Cuzick J et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003;98:1802-1810.
- 13 Buckley MM, Goa KL. Tamoxifen. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use. *Drugs* 1989;37:451-490.
- 14 Decensi A, Gandini S, Serrano D et al. Randomized dose-ranging trial of tamoxifen at low doses in hormone replacement therapy users. *J Clin Oncol* 2007;25:4201-4209.
- 15 Guerrieri-Gonzaga A, Botteri E, Rotmensz N et al. Ductal intraepithelial neoplasia: post-surgical outcome for 1267 women cared for in one single institution over 10 years. *Oncologist* 2009 in press.
- 16 Nakatsugi S, Ohta T, Kawamori T et al. Chemoprevention by nimesulide, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b]pyridine (PhIP)-induced mammary gland carcinogenesis in rats. *Jpn J Cancer Res* 2000;91:886-892
- 17 Chan KK, Oza AM, and Siu LL. The statins as anticancer agents. *Clin Cancer Res* 2003;9:10-19.
- 18 Bonanni B, Lazzeroni M, Veronesi U. Synthetic retinoid fenretinide in breast cancer chemoprevention. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007 Apr;7(4):423-32. Review.
- 19 Cazzaniga M, Decensi A. Is it time to test metformin ready in breast cancer clinical trials? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 in press.
- 20 Aubele M, Mattis A, Zitzelsberger H et al. Extensive ductal carcinoma In situ with small foci of invasive ductal carcinoma: evidence of genetic resemblance by CGH. *Int J Cancer* 2000;85:82-86.
- 21 Gotte M, Kersting C, Radke I et al. An expression signature of syndecan-1 (CD138), E-cadherin and c-met is associated with factors of angiogenesis and lymphangiogenesis in ductal breast carcinoma in situ. *Breast Cancer Res* 2007;9:R8.
- 22 Hannemann J, Velds A, Halfwerk JB et al. Classification of ductal carcinoma in situ by gene expression profiling. *Breast Cancer Res* 2006;8:R61.
- 23 Partridge A, Adloff K, Blood E et al. Risk perceptions and psychosocial outcomes of women with ductal carcinoma in situ: longitudinal results from a cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:243-251.