



COMUNE DI SAN VITTORE OLONA

«Prevenzione non solo rosa ... »

... la prevenzione nei tumori con problematiche femminili

Dott. Alberto De Paoli

Oncologo

Introduzione al concetto di prevenzione

La prevenzione del tumore della mammella

La prevenzione del tumore ovarico

La prevenzione del tumore dell'endometrio

La prevenzione del tumore della cervice uterina

La prevenzione si fonda su alcuni pilastri:

- La comprensione dei meccanismi alla base della malattia tumorale, cioè l'eziologia (fumo, infezioni) e la patogenesi
- Gli studi correlati: epidemiologia, biologia molecolare, ...
- La prevenzione della «carcinogenesi»

Aspetti generali

Processo di carcinogenesi



Aspetti generali

Carcinogenesi

I programmi di prevenzione hanno l'obiettivo di:

- Ridurre la *morbilità*, cioè l'incidenza della malattia, nella popolazione, e la *mortalità* negli ammalati di tumore.
- Migliore cura
- Aumentare le diagnosi precoci di tumore

Nello sviluppo delle politiche sociali ed economiche e della ricerca scientifica

La prevenzione PRIMARIA

- Si pone l'obiettivo di abbassare il RISCHIO della malattia tumorale
- Si realizza:
 - nella popolazione normale , seguendo norme igienico/dietetiche (in senso generale, non solo riferito ai tumori a caratterizzazione femminile)
 - con norme specifiche in particolari gruppi della popolazione, ad esempio la chirurgia profilattica nei soggetti con alterazioni genetiche che li predispongono maggiormente ai tumori femminili

La prevenzione SECONDARIA

- Si pone l'obiettivo di ridurre la **PROGRESSIONE** della malattia tumorale
- Ha come cardine lo screening sulla popolazione, agevolando in tal modo la **DIAGNOSI PRECOCE**.
- Fondamentale su soggetti con lesioni pre-neoplastiche quali adenomi, leucoplachia, DCIS, ...

La prevenzione TERZIARIA

- Si pone l'obiettivo di ridurre la MORBILITA' della malattia tumorale
- Si basa sulla chemioprevenzione per la prevenzione di recidive o di nuovi episodi tumorali (Tamoxifene)
- Studi recenti hanno mostrato particolari criticità della metodica della chemioprevenzione (Retinoidi)

Cause principali della malattia tumorale nella donna

Quattro cause principali sono responsabili di circa il 70% dei tumori:

- Tabacco (genera instabilità cromosomica, quindi trasformazione tumorale)
- Fattori infettivi
 - Virali (HPV, HBV)
 - Batterici (H. Piloni)
 - Parassitari (Schistosoma)
- Fattori chimici
 - Anilina
 - Asbesto
- Componenti della dieta (Folati), anche se non ben chiaro e con pareri contraddittori

Introduzione al concetto di prevenzione

La prevenzione del tumore della mammella

La prevenzione del tumore ovarico

La prevenzione del tumore dell'endometrio

La prevenzione del tumore della cervice uterina

Tumore della mammella

Aspetti generali

- E' caratterizzato da una elevata morbilità e mortalità, con diversa incidenza
- Grande impegno nella prevenzione e nella diagnosi precoce:
 - con screening mammografico
 - con valutazioni dei soggetti a rischio (per anamnesi e/o assetto genetico)
 - con l'uso del tamoxifene per ridurre il rischio di 2° tumore

Individuazione dei soggetti a rischio

- Per età, condizioni socio-economiche, razza e localizzazione geografica
- In relazione alla storia familiare (nel 25% dei soggetti con tumore della mammella c'è una storia familiare positiva)
- In relazione a mutazioni genetiche specifiche (circa il 5% dei soggetti con tumore della mammella)

Fattori Ormonali

- Esposizione prolungata ad estrogeni (in generale)
- Età del menarca, del primo parto, menopausa in età avanzata
- Terapia sostitutiva, terapia contraccettiva
- Iperplasia fibrocistica

Dieta

- Esistono dati «suggestivi» ma contraddittori
- Eccessi di grassi ed alcool sembrano giocare un ruolo favorevole

Tumore della mammella

Aspetti genetici

- Malattia generalmente sporadica con alterazioni genetiche multiple
- Correlata ad alterazioni genetiche specifiche (circa 5% dei casi)
 - Coinvolgono i geni BRCA1 e BRCA2 (oncosoppressori)
 - Regolarizzano il ciclo cellulare
 - Rischio di malattia valutato tra il 55% e l'85%

Tumore della mammella

BRCA1 – BRCA2

BRCA1

- Identificato nel 1994, risiede nel cromosoma 17
- Modula la risposta cellulare ad un danno del contenuto genetico della cellula (DNA)
- Lega DNA alterati(funzione riparativa)
- Aggressività biologica

BRCA2

- Identificato nel 1995, risiede nel cromosoma 13
- Riparazione del danno al DNA
- Stabilizzazione del ciclo cellulare

Indicazioni per l'effettuazione del test genetico

- Soggetto di età inferiore a 40 anni, con un parente di 1° grado affetto da neoplasia mammaria
- Soggetto con 2 o più parenti ammalati di tumore mammario oppure ovarico
- Soggetto con 3 o più parenti ammalati di tumore mammario, ovarico oppure al colon

Nota: Per «parenti» si intendono ovviamente parenti «genetici», cioè appartenenti al medesimo albero genealogico

- Sorveglianza stretta, cioè:
 - Mammografia con cadenza annuale
 - Eventualmente, risonanza magnetica
 - Consigliata autopalpazione
- Norme di comportamento:
 - Dieta equilibrata
 - Esercizio fisico regolare
- Chirurgia profilattica (mastectomia, annessiectomia)

Tumore della mammella

La chemioprevenzione

- Tamoxifene
 - Efficace come terapia adiuvante nei casi di tumori ormonosensibili ER+
 - Riduzione del 35% del rischio di neoplasia controlaterale
 - Complicanze: tumore dell'endometrio, alterazioni della coagulazione
 - Efficace nelle pazienti con alterazioni al gene BRCA2
- Raloxifene
 - Antiestrogeno per osteoporosi
- Fenretinamide
 - Analogo alla Vitamina A (osservazioni in corso)

Lo scopo é rilevare lesioni pre-invasive (DCIS-LCIS) mediante:

- Autopalpazione
- Visita senologica
- Mammografia

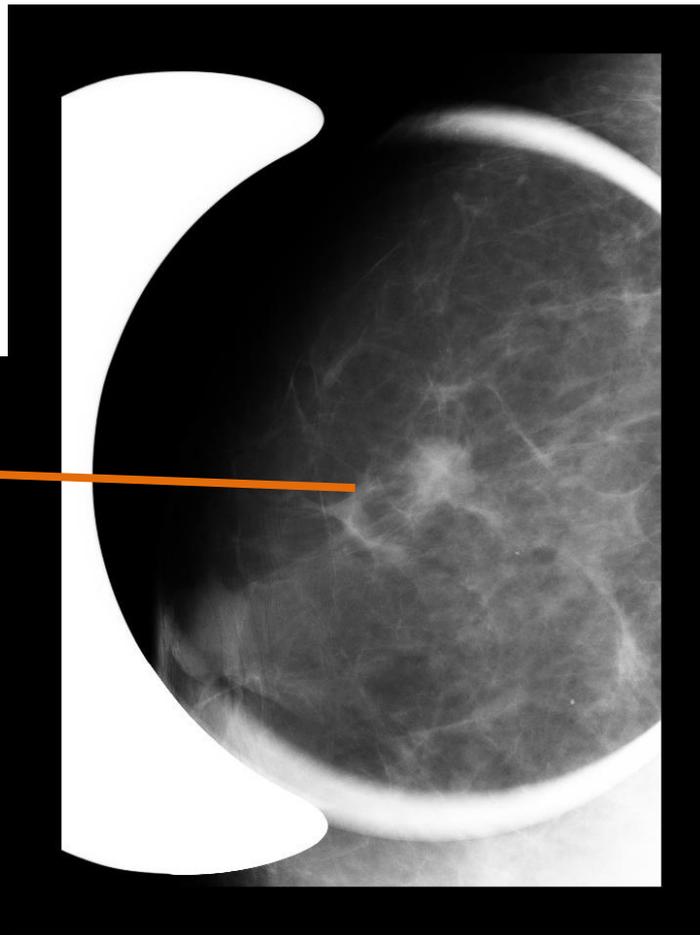
- Ha come scopo la riduzione della mortalità (i dati riportano una riduzione del 40%)
- Deve sempre essere associata alla palpazione (sensibilità 70-80%)
- Ci sono alcuni dati contrastanti nella fascia di età tra i 40 ed i 49 anni
- Aspetti importanti/critici:
 - Aspetti gestionali/organizzativi (durata monitoraggio)
 - Densità mammaria (associazione alla ecografia)
 - Eventuale seguito con Risonanza Magnetica (RMN), Tomografia ed Emissione di Positroni (PET), Scintimammografia

- E' lo strumento diagnostico principale e richiede una struttura adeguata non solo con personale sanitario, ma anche amministrativo e tecnico(1963)
- E' il punto di inizio di un percorso articolato: «Breast Unit»
- L'efficacia dello screening mammografico dipende:
 - da una significativa adesione dei soggetti invitati
 - dalla crescita tumorale
 - dall'esperienza del contesto radiologico nel quale viene effettuata (personale, attrezzature, tecnica esecuzione..)
 - dalla regolarità degli intervalli di esecuzione(1 o 2 anni)
- E' propedeutica ad indagini di 2° livello quali Ecografia, Risonanza Magnetica, Ago aspirato- Mammotome, in casi dubbi e/o di positività.

Tumore della mammella

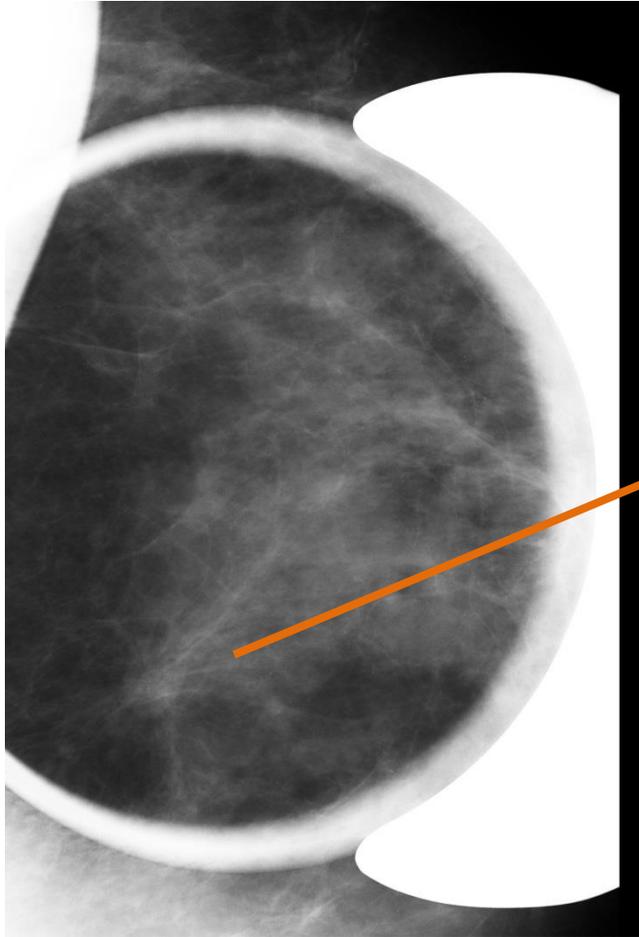
La mammografia, lesioni sotto il cm - esempio 1

Formazione nodulare a
margini irregolari di 6 mm

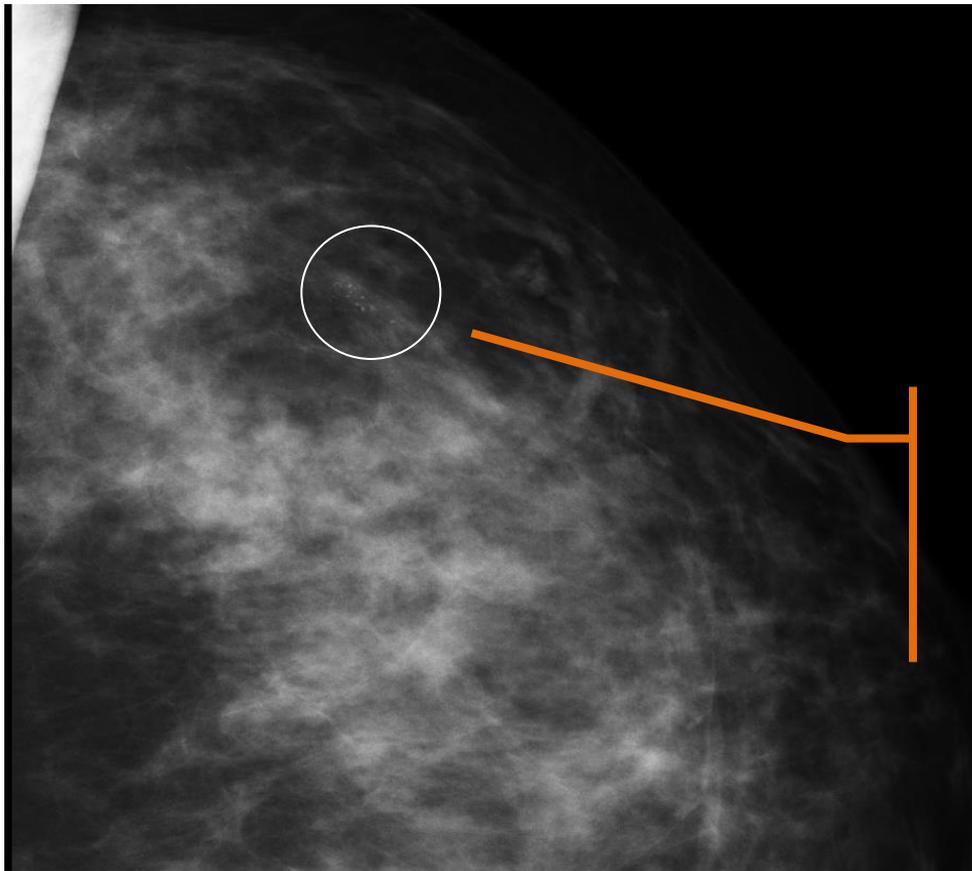


Tumore della mammella

La mammografia, lesioni sotto il cm - esempio 2



Area di distorsione con tracoli lunghi e sottili



Tumore della mammella
La mammografia, lesioni
sotto il cm - esempio 3

Calcificazioni granulari a
grano di sale

Introduzione al concetto di prevenzione

La prevenzione del tumore della mammella

La prevenzione del tumore ovarico

La prevenzione del tumore dell'endometrio

La prevenzione del tumore della cervice uterina

- E' la quarta causa di morte nella popolazione femminile
- Ha occorrenza generalmente sporadica
- Il 10% dei tumori ovarici é legata a mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2
- Nel 70% dei casi il riscontro avviene in fase avanzata(III-IV)
- Origina da epitelio che riveste ovaio(90%)
- **FONDAMENTALE** la prevenzione

Fattori epigenetici, cioè fattori che influenzano il fenotipo della cellula senza modificare il DNA

- Riproduttivi (gravidanza, alimentazione al seno, contraccezione; infertilità)
- Dietetici (obesità)
- Talco
- Età

Fattori genetici, legati a:

- In circa il 10% dei casi: mutazioni genetiche
- S. ereditaria: soggetti con 2 parenti di 1° grado con tumore ovarico, sogg. con s. tumore ovaio/mammella, o tumore al colon (non poliposi). (1-5%).
- BRCA 1 (15-60%) e BRCA 2 (15-28%)

Tumore ovarico

Profilassi

- La profilassi é di tipo chirurgico mediante ovariectomia.
- Indicazioni:
 - Postmenopausa e al di sopra dei 50 anni in generale
 - fra i 40 e 50 anni valutare rischi e benefici in presenza di sindrome ereditaria ovario/mammella/colon
 - nei casi di mutazioni genetiche BRCA1, BRCA2
- E' una pratica profilattica ampiamente controversa.
- Terapia estro-progestinica.

Tumore ovarico

Screening

- Ha l'obiettivo di individuare il tumore in fase pre-clinica, anche se per il tumore ovarico non è facilmente identificabile una fase «pre maligna»
- Spesso si arriva al primo riscontro in fase di malattia avanzata
- Il dosaggio del marcatore specifico (CA125) e l'ecografia pelvica non hanno significato specifico (falsi positivi). Sono consigliati nel caso di soggetti con sindrome ereditaria e con mutazioni genetiche BRCA1-BRCA2.
- La chemioprevenzione non è stata testata per il tumore ovarico(contraccettivo)

Nonostante tali difficoltà, regolari controlli ginecologici aumentano la probabilità di diagnosi precoce

Introduzione al concetto di prevenzione

La prevenzione del tumore della mammella

La prevenzione del tumore ovarico

La prevenzione del tumore dell'endometrio

La prevenzione del tumore della cervice uterina

Tumore dell'endometrio

Considerazioni

- Non esistono test specifici per il tumore dell'endometrio
- E' raro nei soggetti giovani ma in progressivo aumento(età)
- Prognosi favorevole
- I fattori di rischio sono quelli delle malattie tumorali femminili(familiarità, dieta, diabete, obesità, terapia estrogenica sostitutiva e contraccettiva).
- Tamoxifene (valutazione spessore endometrio)

Introduzione al concetto di prevenzione

La prevenzione del tumore della mammella

La prevenzione del tumore ovarico

La prevenzione del tumore dell'endometrio

La prevenzione del tumore della cervice uterina

Tumore della cervice uterina

Generalità

- La prevenzione del tumore della cervice uterina é stato uno dei più grandi traguardi ottenuti in medicina.
- La metodica del PAP-test, risalente al 1940/41, ha ridotto la mortalità per tumore alla cervice uterina del 70%.
- Un ulteriore progresso nel 1990 con la scoperta che il Papilloma Virus (HPV) é la causa principale del tumore alla cervice uterina
- Programma di vaccinazione
- Rimangono ancora valori alti di mortalità nei paesi sottosviluppati e per particolari cloni cellulari particolarmente aggressivi (HIV)

- Può essere considerata una malattia sessualmente trasmessa
- HPV: genera inattivazione dei geni soppressori p53-Rb, e la conseguente trasformazione tumorale
- Infezione HPV nei giovani (ceppi virali 16-18, ad alto rischio)
- HPV DNA nelle lesioni pre-neoplastiche (DNA ospite, episoma)

Il Papilloma Virus (HPV, 1990) - 2 di 2

- Esistono numerose varianti del virus HPV, di cui 16 considerate ad elevato potenziale oncogenico, cioè di stimolazione della malattia tumorale
- Riscontro citologico o istologico di HPV DNA: soggetti a rischio
- Non sempre é certa l'evoluzione oncologica nei pazienti infettati
- Lesioni a basso grado regrediscono spontaneamente
- L'incidenza aumenta con l'età, nelle fumatrici, con l'uso della contraccezione e nei soggetti immunocompromessi
- L'incidenza dipende anche dalla etnia (condizioni socio-economiche)

Lo screening con PAP-test

- Utilizzato a partire dal 1940/41 ha generato una riduzione, riportata mediamente dai vari studi, del 70% (differenti studi riportano dati variabili tra il 30% e l'80%)
- Il PAP-test é una metodica a basso costo e ampiamente accettata nella popolazione
- E' una metodica efficace: identifica la malattia tumorale in stadi precoci, con una sensibilità del 80% (cioé ha l'80% di probabilità di identificare, con un singolo esame, lo stato di malattia)
- Criticità: errori di raccolta per materiale insufficiente, accuratezza nella lettura dei preparati (revisione casi negativi)
- Le linee guida internazionali prevedono l'effettuazione annuale del test

Tumore della cervice uterina

Stati di rischio

Soggetti a basso rischio

- Soggetti con 3 PAP-test successivi negativi

Soggetti ad alto rischio

- Promiscuità sessuale
- Alterazioni citologiche riscontrate nel PAP-test (CIN 1: alterazioni nucleari, perdita polarità cellulare, mitosi anomale)
- Immunosoppressione
- Altra neoplasia dell'apparato genitale

Tumore della cervice uterina

Chemioprevenzione

- Ha lo scopo di prevenire o interrompere il processo di carcinogenesi
- E' avvantaggiata:
 - dal facile accesso alla cervice uterina(colposcopia)
 - dalla lenta progressione tumorale dallo stadio CIN 1 agli stadi CIN 2-3,CIS.
- Risultati abbastanza deludenti sia per l'Acido Transretinoico(anche localmente) ,il beta-carotene(derivati Vit.A) sia per l'Acido Folico.
- Studi clinici in corso.
- Programmi di vaccinazione

La vaccinazione per il virus HPV

- Valida per giovani con negatività al virus HPV
- Deve essere effettuata prima dell'inizio della attività sessuale
- Esistono diversi tipi di vaccino
- Problemi aperti: protezione nel tempo, altri ceppi patogeni

Considerazioni finali

- Prevenzione é prima di tutto un problema culturale (non solo scientifico: sociale, politico)
- La salute non ha prezzo e la sanità ha un costo