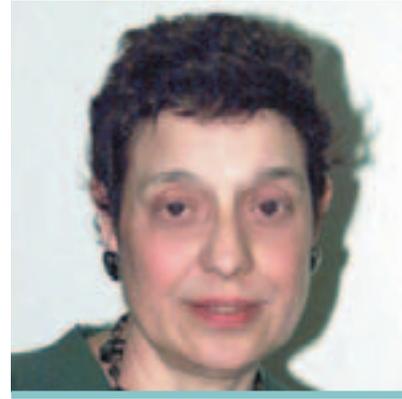


Risonanza Magnetica nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in soggetti a rischio genetico



Franca Podo

Il 22 marzo scorso, presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), si è tenuto un Workshop sui progressi della Risonanza Magnetica (RM) nella diagnosi del carcinoma mammario ("Advances of Magnetic Resonance in the Diagnosis of Breast Cancer"), seguito da un Simposio sul ruolo della RM nella diagnosi precoce di tumori del seno in soggetti ad alto rischio genetico ("Role of MRI in the Early Diagnosis of Breast Tumours in Subjects at High Genetic Risk"). I due convegni sono stati organizzati congiuntamente dall'ISS e dall'Istituto Tumori Regina Elena di Roma, sotto gli auspici della Società Italiana di Cancerologia e della Società Italiana di Radiologia Medica (Sezioni di Senologia e di Risonanza Magnetica).

Questi argomenti sono oggi di grande attualità, soprattutto per quanto concerne la possibile applicazione della RM, unitamente alle metodiche radiologiche convenzionali, alla sorveglianza su base diagnostica delle donne a rischio genetico di carcinoma mammario (CM), in associazione ad altre strategie di riduzione del rischio (programmi di informazione e counseling, dieta, stile di vita, partecipazione a trial di chemioprevenzione) e come possibile alternativa alla mastectomia preventiva.

Studi recenti hanno dimostrato che, sebbene a carattere prevalentemente sporadico, il CM presenta una notevole componente di trasmissione genetica multifattoriale. Secondo le stime odierne, circa il 5-10% dei casi di CM è riferibile a forme ereditarie, di tipo autosomico

dominante. Su questa base si calcola, ad esempio, che in Italia oltre 2 000 nuovi casi di CM per anno possano essere associati a predisposizione genetica specifica. Si valuta, inoltre, che per i soggetti con predisposizione genetica, il rischio cumulativo di sviluppare un carcinoma mammario nell'arco della vita sia di circa dieci volte superiore a quello della popolazione femminile in generale. Oltre alla trasmissione verticale e all'aggregazione di casi nello stesso nucleo familiare, il CM ereditario si può manifestare precocemente (anche prima dei 35 anni), spesso sotto forma di lesioni multiple, con alto rischio (circa 60%) di insorgenza di un secondo tumore nella mammella controlaterale.

Tra i geni responsabili dell'ereditarietà del CM sono stati sinora identificati due geni principali (BRCA1 e BRCA2) le cui mutazioni, nel loro insieme, sono oggi ritenute responsabili della maggioranza dei casi di tumori in età giovanile.

Allo stato attuale, non sono stati ancora predisposti programmi specifici di screening per la sorveglianza di soggetti a rischio genetico di CM (cioè di soggetti portatori accertati di mutazioni genetiche o comunque appartenenti a famiglie ad alta incidenza di tumore della mammella e/o dell'ovaio) per i qua-

li si rende necessaria l'adozione di protocolli di monitoraggio diagnostico sufficientemente sensibili e accurati, che consentano di individuare la neoplasia mammaria a uno stadio più precoce possibile.

Tra gli esami diagnostici oggi a disposizione per l'accertamento e il monitoraggio del CM, la mammografia a raggi X esplica un ruolo prioritario ed è attualmente utilizzata per lo screening della popolazione femminile al di sopra dei 50 anni. A questa tecnica, spesso opportunamente affiancata dall'ecografia, si è recentemente aggiunta una nuova metodica di indagine diagnostico-senologica, l'imaging mediante RM a contrasto dinamico. Tale tecnica sfrutta gli effetti dell'applicazione di un campo magnetico statico e di radiazioni non ionizzanti (nel campo delle radiofrequenze) in condizioni tali da fornire informazioni che riguardano la vascolarizzazione del tessuto ghiandolare mammario, con l'impiego di un mezzo di contrasto paramagnetico. L'imaging mediante RM, già impiegata da alcuni anni per il monitoraggio di patologie mammarie in Centri di ricerca oncologica avanzata sia in Italia che all'estero, non può, al momento, esse-

**Franca Podo¹, Rossella Canese¹, Giuliano D'Agnolo¹,
Pier Giorgio Natali², Marcello Crecco³, Maria Luisa Grandinetti⁴**

¹Laboratorio di Biologia Cellulare, ISS

²Centro Ricerca Sperimentale, Istituto Tumori Regina Elena, Roma

³Servizio di Radiologia e Diagnostica per Immagini,
Istituto Tumori Regina Elena, Roma

⁴Ospedale San Giacomo, Roma

re proposta come strumento di screening e prevenzione per la popolazione femminile in generale, soprattutto per gli alti costi dell'esame e per la sofisticazione della metodica, ancora riservata a pochi Centri ad alta tecnologia radiologica. Tuttavia, grazie all'elevata sensibilità diagnostica anche in soggetti in età giovanile (con seno ad alta densità parenchimale) e all'uso di radiazioni non ionizzanti, la RM della mammella può aggiungere vantaggi particolari rispetto agli esami diagnostici convenzionali, nella sorveglianza di soggetti a rischio genetico di CM, per i quali si rende necessario programmare accurati esami di controllo, ripetuti nel tempo. Per quanto riguarda la stima del rapporto costo/beneficio dell'eventuale introduzione della RM in un programma di sorveglianza specificamente dedicato a soggetti ad alto rischio genetico, oltre alla riduzione della spesa sanitaria derivante da un più efficace piano di prevenzione secondaria di questi soggetti (diagnosi a stadi più precoci della malattia), va considerata la possibile riduzione dei costi dell'esame associata al previsto sviluppo di apparecchiature RM dedicate.

A partire dal 2000, l'ISS ha attivato un Progetto di ricerca nazionale di tipo multicentrico sulla "Valutazione comparativa di tecniche di mammografia a RM e di imaging convenzionale nella diagnosi precoce di tumori mammari in soggetti a rischio genetico" (coordinato da F. Podo, presso il Laboratorio di Biologia Cellulare). Al progetto partecipano al momento, oltre all'ISS e all'Istituto Tumori Regina Elena, cinque Istituti italiani per la ricerca sul cancro (Istituto Nazionale Tumori, Milano; Centro di Riferimento Oncologico, Aviano; Istituto per lo Studio e la Cura del Cancro, Genova;

Istituto per la Ricerca sul Cancro/Ospedale Mauriziano, Candiollo, Torino; Istituto Tumori G. Pascale, Napoli) e sei Istituti universitari o Policlinici ad alta specializzazione nel settore senologico (Modena, Padova, Udine, Pisa, Napoli e Chieti). Obiettivo principale del Progetto è

Risonanza Magnetica e imaging convenzionale a confronto nella sorveglianza di soggetti a rischio

quello di vagliare e utilizzare i vantaggi offerti dall'impiego delle nuove tecniche RM su questa categoria di soggetti a rischio, in un *iter* diagnostico integrato che comprenda l'esecuzione, programmata nel tempo, sia di esami convenzionali (mammografia a raggi X ed ecografia) che di esami RM della mammella.

Nella giornata del 22 marzo, il Workshop della mattina è stato dedicato alla presentazione di una serie di relazioni (da parte di esperti italiani e stranieri) sulle problematiche generali della sorveglianza e prevenzione del tumore mammario e sugli odierni progressi tecnologici della RM della mammella con mezzo di contrasto. Nel Simposio del pomeriggio sono stati riportati e discussi i risultati dei principali trial attualmente in corso in Europa (Italia, Germania, Olanda, Regno Unito) sulla valutazione della RM nel-

la diagnosi precoce di carcinomi mammari in soggetti a rischio genetico. I risultati sinora ottenuti da questi trial concordano nel dimostrare la grande utilità di affiancare la RM alle metodologie convenzionali in programmi di screening specificamente rivolti a questa categoria di persone. In particolare, gli esami diagnostici sinora effettuati nell'ambito del trial multicentrico coordinato dall'ISS su 105 donne portatrici di mutazione BRCA1 o BRCA2 (o aventi probabilità 1:2 di essere portatrici di mutazione di tipo deleterio), hanno consentito di identificare otto casi di CM, sette dei quali (quattro invasivi, tre *in situ*) erano rivelati mediante RM, ma non mediante mammografia ed ecografia. Tre di questi casi si riferivano a donne in età pre-menopausale (una di 35, due di 41 anni) e cinque casi a donne di età compresa tra 53 e 69 anni. Sulla base di questi risultati, è stato sottolineato l'interesse di estendere l'arruolamento del trial italiano a soggetti ad alto rischio genetico individuato sulla base della familiarità, anche in assenza di test genetico specifico. Il Progetto è aperto alla partecipazione di Istituti radiologici con pluriennale esperienza nel campo della RM senologica, che operino in maniera integrata con Centri di riferimento oncologico e di counseling genetico.

In brief

Magnetic Resonance in the early diagnosis of breast carcinoma

The role of contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) in the diagnosis of breast carcinoma and the possible application of this new technology to a screening programme specifically addressed to subjects at high genetic risk of becoming affected by this neoplasia, have been discussed on March 22, 2002 at the Istituto Superiore di Sanità (ISS), in two meetings jointly organized by the ISS and the Regina Elena Institute for Cancer Research (Rome). In particular, a Workshop was devoted to reports on technological progress and clinical indications of contrast-enhanced MRI methods, and a Symposium was devoted to the analysis of the results so far obtained by the major trials carried out in this area of research in Germany, The Netherlands, United Kingdom and Italy. The results of these trials indicated that MRI is a very useful tool to screen women at high genetic risk of mammary carcinoma, both in pre- and post-menopausal age, with a rather low probability of false positives. The Proceedings of the two events will be published in a dedicated issue of the *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*.