



REGIONE DEL VENETO – Assessorato alle Politiche Sanitarie

ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO - IRCCS
Registro Tumori del Veneto

FATTI E CIFRE DEI TUMORI IN VENETO

MAMMELLA

CONTENUTI

Il tumore della mammella in breve	3
Il Registro Tumori del Veneto	3
Introduzione	4
Incidenza e mortalità	4
Sopravvivenza	10
Prevalenza	12
Morfologia	13
Stadio alla diagnosi	13
Fattori di rischio	14
Prevenzione primaria	16
Prevenzione secondaria	16
Lo screening del tumore della mammella in Veneto	16
Qualità del trattamento chirurgico	17
Bibliografia	19

Registro Tumori del Veneto

Baracco M, Barizza F, Bovo E, Cogo C, Dal Cin A, Fedato C, Fiore AR, Greco A, Guzzinati S, Monetti D, Rosano A, Stocco CF, Tognazzo S, Vettorazzi M, Zambon P, Zorzi M.

Pubblicato da:

Registro Tumori del Veneto

Via Gattamelata, 64

35128 Padova

Tel. + 39 049 8215605-5982

Fax + 39 049 8215983

centro.registrotumoriveneto@unipd.it

www.registrotumoriveneto.it

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione purché sia citata la fonte

IN BREVE

Questa pubblicazione presenta i principali aspetti epidemiologici del tumore della mammella nel Veneto.

- Il tumore della mammella è la neoplasia femminile più frequente, con circa 3.800 nuovi casi all'anno (31% di tutti i tumori femminili)
- Ogni anno il tumore della mammella causa circa 1.000 decessi (18% del totale)
- L'incidenza è in aumento e raggiunge attualmente i 130 casi per 100.000 donne l'anno. Parte di questo aumento è dovuto alla diffusione del ricorso alla mammografia, dapprima in forma spontanea e poi attraverso i programmi organizzati di screening
- La mortalità è invece in lieve riduzione
- La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è pari all'85%. In circa un decennio è aumentata fortemente, soprattutto grazie all'attività di diagnosi precoce, che consente una prognosi migliore
- La prevenzione primaria ha un ruolo limitato, poiché i fattori di rischio conosciuti si associano ad una elevazione del rischio modesta e perché alcuni di essi (età, patrimonio genetico) non sono modificabili
- La prevenzione secondaria è incentrata sull'esame mammografico, che si è diffuso in forma spontanea negli anni '90. Oggi è offerto in quasi tutta la Regione attraverso i programmi di screening mammografico alle donne 50-69enni

REGISTRO TUMORI DEL VENETO

Un Registro Tumori generale di popolazione è uno strumento permanente di raccolta delle informazioni relative a tutti i nuovi casi di neoplasia maligna che insorgono nella popolazione di un'area geograficamente definita.

La completezza della raccolta dati è garantita dall'utilizzo di più fonti (almeno dimissioni ospedaliere, referti di anatomia patologica e certificati di morte), che permette di individuare anche i casi con diagnosi clinica o basata su tecniche diverse dall'anatomia patologica e quelli che risultano solo da certificato di morte. Le diagnosi registrate sono solo quelle relative ai soggetti residenti nell'area sotto osservazione. Per queste sue caratteristiche un Registro Tumori di popolazione è in grado di dire quanti casi di neoplasia si verificano ogni anno nella popolazione (incidenza) e quanto varia questo rischio nel corso del tempo, qual è la probabilità di guarire (sopravvivenza) e quante sono le persone che hanno avuto un tumore (prevalenza).

Il Registro Tumori del Veneto (RTV) ha costituito un sistema di registrazione dell'incidenza basato sull'utilizzo di dati codificati e informatizzati relativi alle dimissioni ospedaliere (SDO), ai referti di anatomia patologica e ai certificati di morte, applicando una procedura di assegnazione automatica dell'incidenza quando tutte le diagnosi disponibili per un soggetto sono tra loro concordanti o compatibili. Le diagnosi basate solo su fonte SDO o su certificato di morte e tutte quelle non assegnate automaticamente vengono definite manualmente dal personale del Registro¹.

La base di popolazione è aumentata dalle iniziali 9 ULSS del 1987, fino a coprire oggi circa il 45% della Regione (due milioni di residenti).

¹ Le informazioni minime raccolte per ogni soggetto sono: cognome e nome, data di nascita, sesso, comune di nascita e residenza, stato in vita e numero di tumori primari. Le informazioni minime raccolte per ogni tumore primario sono: data di diagnosi, sede e morfologia del tumore e modalità di accertamento della diagnosi.

Sede del tumore e istologia sono codificati sia in ICDO-2 (1) secondo le istruzioni dell'Associazione Internazionale dei Registri Tumori, sia in ICD-9 (2).

INTRODUZIONE

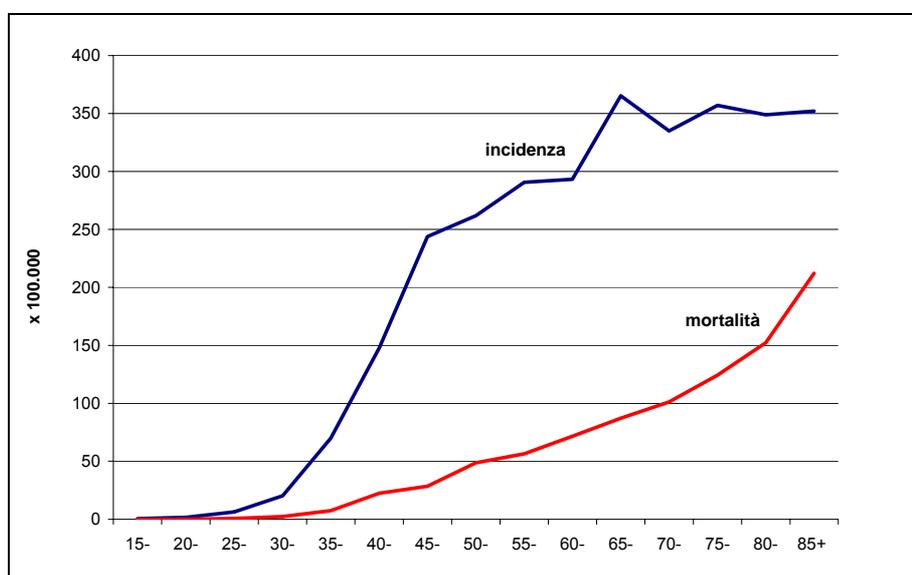
Il tumore della mammella (TM) rappresenta una delle neoplasie più importanti, sia in termini di frequenza che di mortalità. Ogni anno in Veneto vengono poste circa 27.400 nuove diagnosi di tumore: quelle di TM costituiscono il primo gruppo per frequenza sia nella popolazione femminile (circa un terzo dei casi) che complessivamente (14% del totale, davanti a polmone e colon-retto).

Per quanto riguarda la mortalità, il peso relativo del TM è inferiore: infatti, dei 12.400 decessi causati da tumori ogni anno in Veneto, quelli attribuibili al TM sono il 18% nel sesso femminile e l'8% complessivamente (ISTAT 1998-2001).

INCIDENZA E MORTALITA'

Figura 1. Tumore della mammella femminile. Tassi di incidenza e di mortalità per classi d'età in Veneto (1998-2001).

I dati di incidenza e soprattutto i trend forniscono indicazioni utili per stimare il bisogno di assistenza per la diagnosi e il primo trattamento della malattia neoplastica, mentre i dati di mortalità danno indicazioni sul bisogno di assistenza nelle ultime fasi della malattia.



Fonti: RTV (dati di incidenza), ISTAT (dati di mortalità)

L'andamento dei tassi di incidenza e di mortalità per classe di età è illustrato in Figura 1. L'andamento dell'incidenza mostra una curva di crescita caratterizzata da una prima fase con una pendenza elevata, che va dai 30-35 anni fino all'età pre-menopausale (45-50 anni), e da una seconda fase in cui l'incremento con l'età, pur costante, è meno accentuato, per arrivare a circa 350 nuove diagnosi per 100.000 nelle fasce più anziane. L'andamento dei tassi di mortalità mostra un andamento più lineare, con un incremento progressivo fino a superare i 200 decessi x 100.000 nelle donne con più di 85 anni.

Poiché il rischio di TM è associato all'età, la struttura demografica della popolazione ha un peso rilevante sul quadro epidemiologico di questa malattia e va adeguatamente considerata nell'interpretare i dati di incidenza e mortalità.

Tra il 1991 ed il 2006 la popolazione femminile residente in Veneto ha subito importanti trasformazioni. Innanzitutto essa è aumentata del 7.2%, passando da 2 milioni e 250 mila a 2 milioni e 417 mila soggetti (Tabella 1).

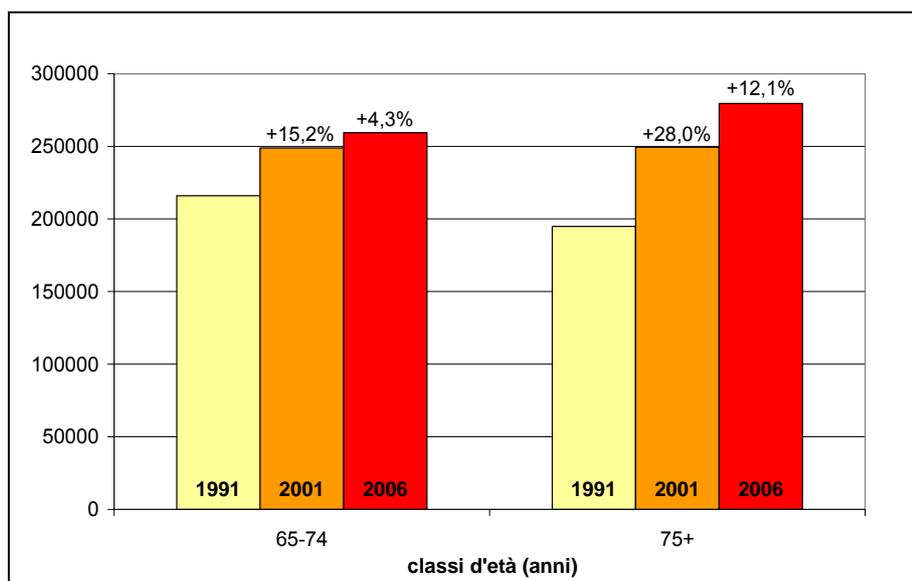
Tabella 1. Popolazione femminile residente in Veneto nel 1991 e 2006 per classi d'età.

Classi d'età (anni)	Censimento 1991	Dati ISTAT 1 gennaio 2006
0-14	304.253 (13.5%)	319.412 (13.2%)
15-64	1.539.577 (68.3%)	1.558.720 (64.5%)
65-74	215.924 (9.6%)	259.491 (10.7%)
75+	194.838 (8.6%)	279.533 (11.6%)
Totali	2.254.592 (100%)	2.417.156 (100%)

Nello stesso periodo, inoltre, si è modificata la struttura per età, che ha visto un progressivo invecchiamento, dovuto ad un aumento consistente delle classi delle anziane (età 65-74: +20.2%) e delle grandi anziane (sopra i 74 anni: +43.5%), a fronte di una sostanziale stabilità nelle classi più giovani (+5.0% nelle 0-14enni) (Figura 2).

La popolazione di età uguale o superiore ai 65 anni è aumentata del 31%, passando dalle 410 mila unità circa del 1991 (pari al 18% del totale) alle 540 mila del 2006 (22%).

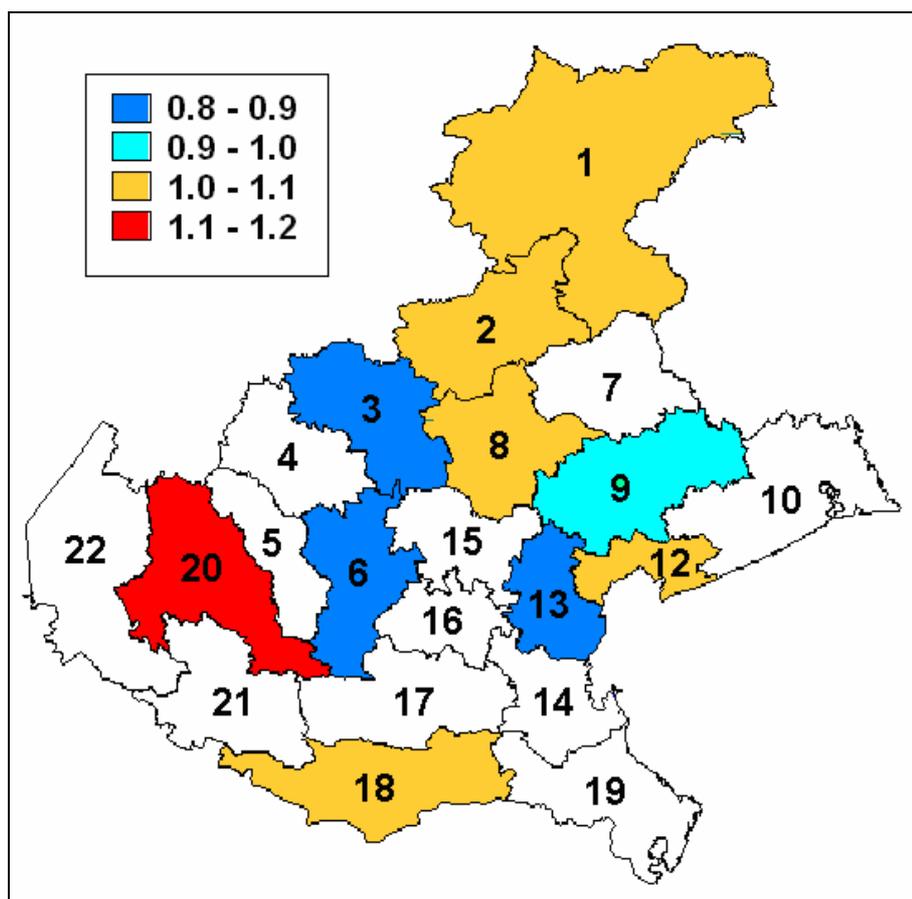
Figura 2. Variazione della popolazione femminile residente in Veneto nel 1991, 2001 e 2006 nelle classi d'età 65-74 e 75+ anni.



Fonte: ISTAT

Dal confronto dei tassi di incidenza, specifici per fascia d'età, delle aree coperte dal Registro Tumori nel periodo 1998-2001, sono emerse differenze significative nella distribuzione geografica. Infatti, fatto uno il valore medio regionale, si è osservato uno scostamento in eccesso nell'ASL 20 di Verona, che ha riportato il valore più elevato, pari a 1.14, mentre valori inferiori alla media sono stati rilevati nelle ASL di Bassano del Grappa (0.81), Vicenza (0.86) e Dolo Mirano (0.87) (Figura 3). Il calcolo degli intervalli di confidenza porta ad escludere che questi scostamenti siano attribuibili a fattori legati al caso.

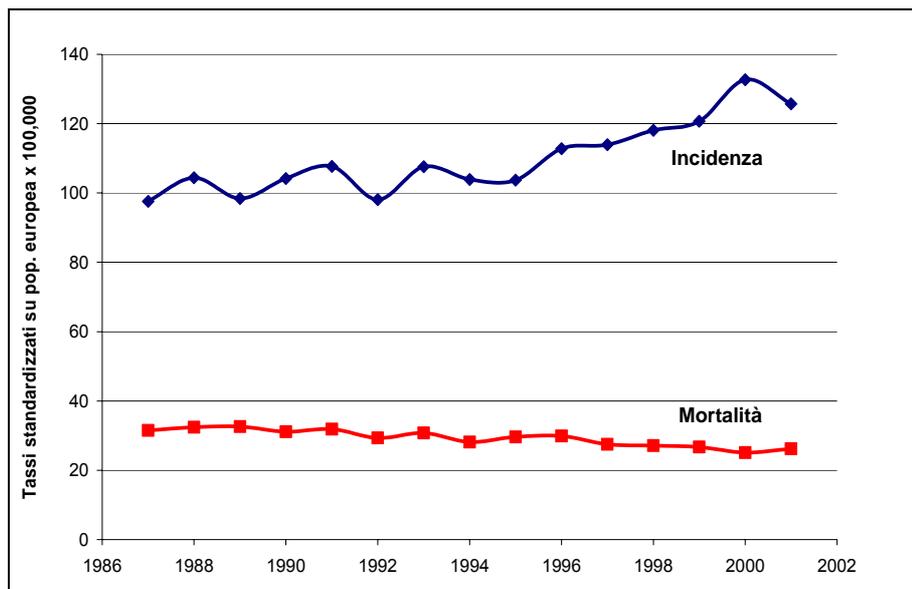
Figura 3. Tumore della mammella femminile. Confronto tra le ASL incluse nel Registro Tumori del Veneto dei tassi standardizzati di incidenza nel periodo 1998-2001.



Legenda: ASL 1 = Belluno, ASL 2 = Feltre, ASL 3 = Bassano del Grappa, ASL 6 = Vicenza, ASL 8 = Asolo, ASL 9 = Treviso, ASL 12 = Veneziana, ASL 13 = Dolo Mirano, ASL 18 = Rovigo, ASL 20 = Verona

L'analisi dell'andamento nel periodo 1987-2001 dei tassi di incidenza standardizzati, cioè al netto dell'influenza della struttura per età della popolazione, mostra una situazione sostanzialmente stabile fino a metà degli anni '90, mentre nel periodo successivo vi è stato un incremento costante (+23% in sei anni), fino a superare i 130 nuovi casi per 100.000 donne / anno. Nell'intero periodo si è registrato un aumento medio annuo del 2% (Intervalli di Confidenza al 95%: 1.34-2.58%) (Figura 4). In realtà l'aumento reale del rischio di TM nella popolazione è più contenuto, poiché parte del trend osservato va attribuito alla diffusione del ricorso alla mammografia, dapprima in forma spontanea e, a partire dalla fine degli anni '90, attraverso i programmi organizzati di screening.

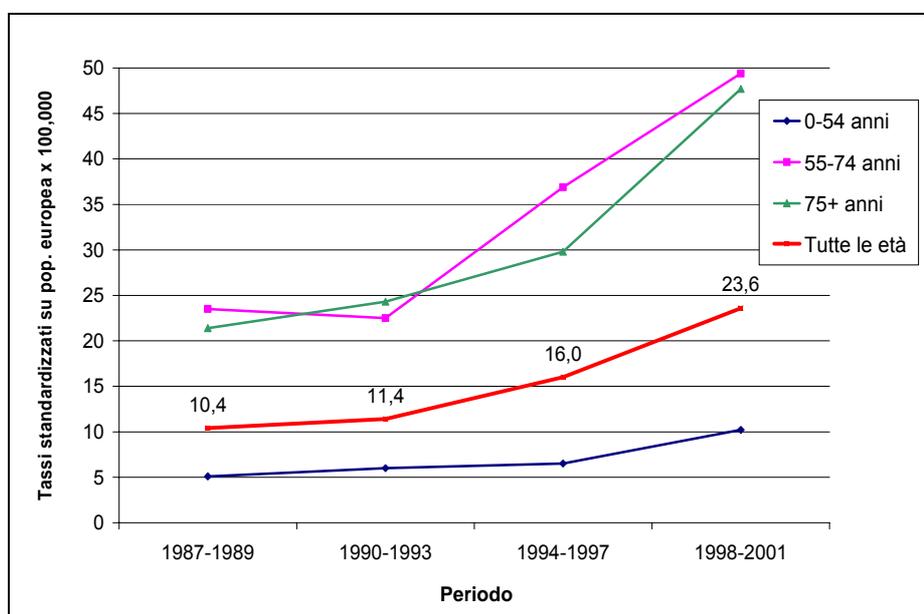
Figura 4. Tumore della mammella femminile. Tassi standardizzati di incidenza e di mortalità in Veneto nel periodo 1987-2001 (popolazione standard europea).



Fonti: RTV (dati di incidenza), ISTAT (dati di mortalità)

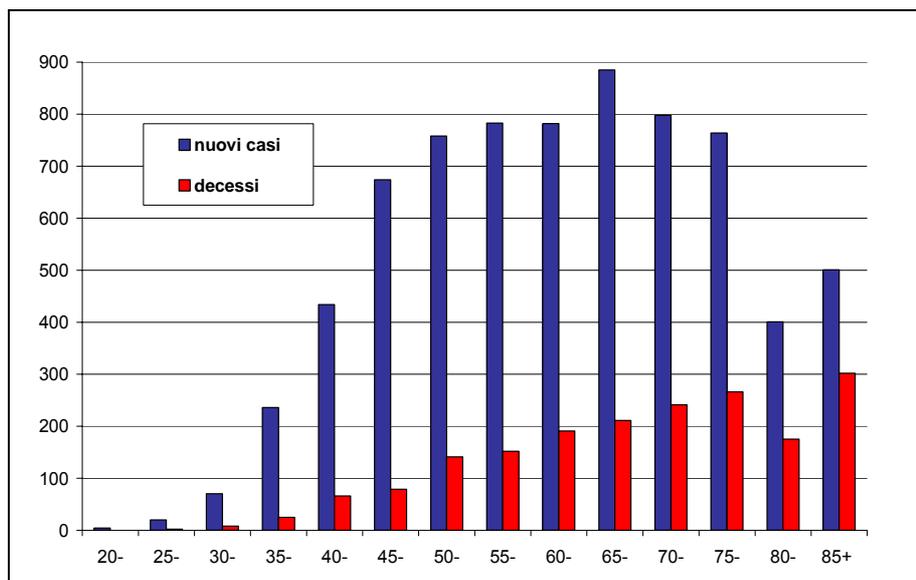
Un incremento particolarmente accentuato si osserva a carico dell'istotipo lobulare, che è passato da 10.4 casi per 100.000 donne/anno nel periodo 1987/89 a 23.6 per 100.000 nel 1998/2001. Come si evidenzia in Figura 5, l'aumento è stato più precoce, ed è più rilevante, a carico delle donne di età compresa tra i 55 ed i 74 anni. Tale incremento è stato osservato anche in casistiche internazionali (3,4) ed è stato attribuito ad uno specifico aumento di rischio dell'istotipo lobulare in relazione all'utilizzo della Terapia Ormonale Sostitutiva.

Figura 5. Carcinoma lobulare della mammella femminile (ICDO-2 = M8520). Tassi standardizzati di incidenza in Veneto per periodo di diagnosi ed età (popolazione standard europea).



Diversamente dall'incidenza, la mortalità per TM denota un calo progressivo, con una riduzione media annuale dell'1.8% (95% CI 1.3-2.2%) (Figura 4).

Figura 6. Tumore della mammella femminile. Distribuzione dei nuovi casi e decessi in Veneto per età (1998-2001).



Fonti: RTV (dati di incidenza), ISTAT (dati di mortalità)

In Figura 6 sono riportate le distribuzioni per classe di età dei nuovi casi e dei decessi relativi al periodo 1998-2001; questo dato dipende sia dall'incidenza e dalla mortalità specifiche per età che dalla numerosità della popolazione nelle varie fasce d'età. Si può notare come la curva della distribuzione dei nuovi casi sia centrata sulle fasce d'età adulte ed anziane, mentre la fascia d'età delle grandi anziane (superiori agli 80 anni), nonostante sia soggetta a livelli di rischio specifico più elevati, contribuisce solo in maniera marginale al numero di nuove diagnosi (meno del 13% del totale). Questo è dovuto all'assottigliamento progressivo delle coorti anziane.

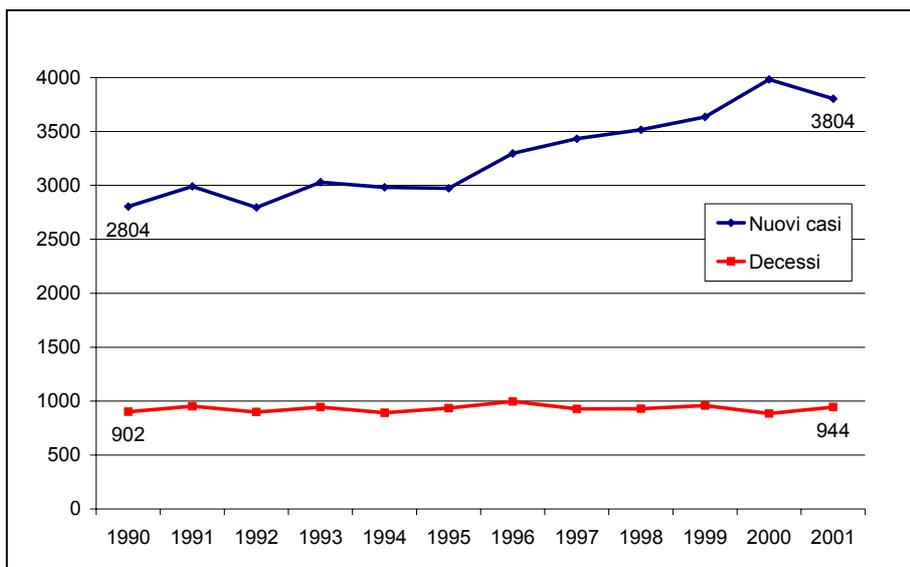
Il discorso è diverso per quanto riguarda la distribuzione dei decessi, più del 25% dei quali si verifica in donne di età ≥ 80 anni. Il rapporto mortalità/incidenza si mantiene inferiore al 30% nell'arco dell'età adulta, per crescere nelle fasce anziane fino a superare il 60% nelle donne ultra 85enni.

A partire dai dati RTV, si può stimare che complessivamente, in tutto il Veneto, nel 2001 siano state poste circa 3.800 nuove diagnosi di TM. La Figura 7 mostra come il numero assoluto di casi incidenti sia aumentato nel corso dell'ultimo decennio, soprattutto a partire dal 1995. Poiché il TM è fortemente legato all'età e quasi il 50% delle diagnosi si verificano nei soggetti sopra i 64 anni, ci si deve attendere anche per i prossimi anni un aumento del numero complessivo di nuovi casi, legato all'effetto combinato dell'invecchiamento della popolazione e dell'incremento del rischio.

Per lo stesso motivo, nonostante la diminuzione nel tempo dei tassi di mortalità, il numero regionale di decessi dovuti a TM rimane sostanzialmente stabile.

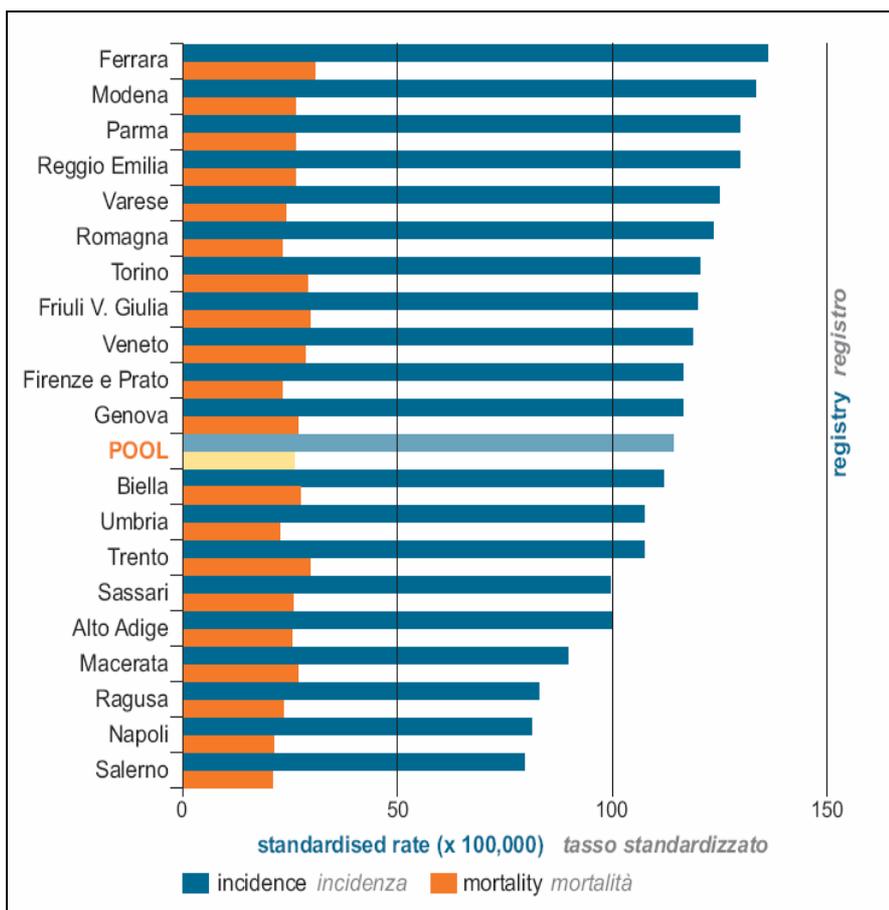
Il confronto con i dati più recenti (1998-2002) dei Registri Italiani (Figura 8) evidenzia per il Veneto tassi di incidenza e di mortalità essenzialmente in linea con quelli riportati dalla maggior parte dei Registri del Centro e Nord Italia e con il dato medio del pool dei Registri Tumori Italiani (5).

Figura 7. Tumore della mammella femminile. Numero di nuovi casi (stima) e decessi in Veneto per anno.



Fonti: RTV (dati di incidenza), ISTAT (dati di mortalità)

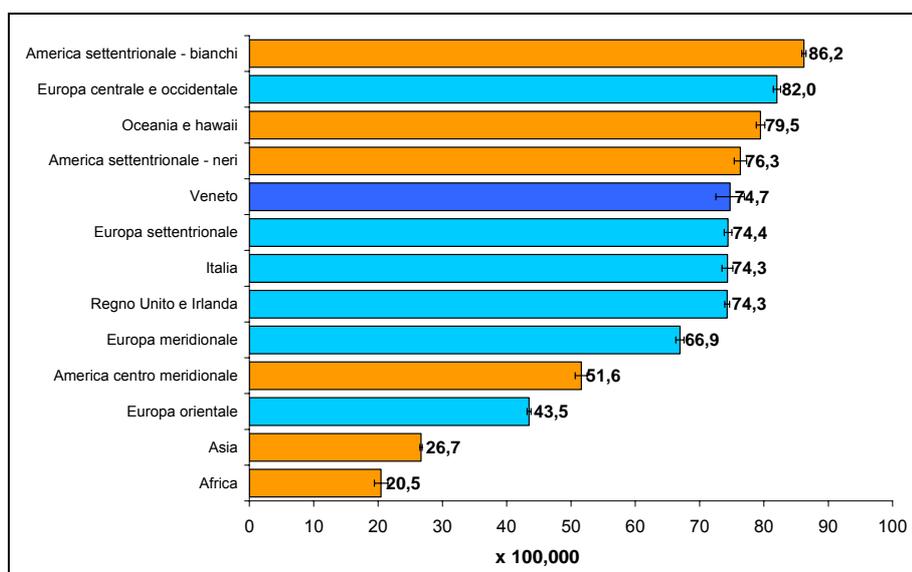
Figura 8. Tumore della mammella femminile. Confronto tra Registri Tumori Italiani dei tassi di incidenza e mortalità standardizzati (1998-2001) (popolazione standard europea).



Fonte: *Epidemiol Prev* 2006; 30(1) suppl 2; pag. 62

Figura 9. Tumore della mammella femminile. Confronto internazionale dei tassi di incidenza standardizzati (1993-97) (popolazione standard mondiale).

Dai confronti internazionali emerge una notevole variabilità dell'incidenza del TM, con un rischio quattro volte più elevato tra l'area a maggior incidenza (donne bianche del Nord America) e quella a rischio inferiore (Africa) (Figura 9). Complessivamente i livelli di rischio del continente europeo sono tra i più elevati, tranne che in Europa orientale, che presenta un tasso più che dimezzato rispetto all'Europa centro-occidentale. Il pool dei Registri Tumori italiani mostra un'incidenza più elevata rispetto al Sud Europa, cui geograficamente appartiene, e si pone in linea con l'Europa settentrionale ed il Regno Unito (6).



Europa settentrionale: 5 RT nazionali di Finlandia, Islanda, Norvegia, Svezia, Danimarca

Regno Unito e Irlanda: 4 RT nazionali di Inghilterra, Scozia, Irlanda del Nord e Irlanda

Europa orientale: 14 RT di Bielorussia (nazionale), Croazia (nazionale), Repubblica Ceca (nazionale), Estonia (nazionale), Lettonia (nazionale), Lituania (nazionale), Russia, Slovacchia (nazionale), Slovenia (nazionale), Polonia, Jugoslavia

Europa centrale e occidentale: 24 RT di Austria, Belgio, Francia, Germania, Olanda (nazionale), Svizzera

Europa meridionale: 28 RT di Malta (nazionale), Spagna, Portogallo, Italia (incluso RTV)

Fonte: *Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII. Eds: Parkin DM et al. IARC Scientific Publications n. 155, Lyon, 2002.*

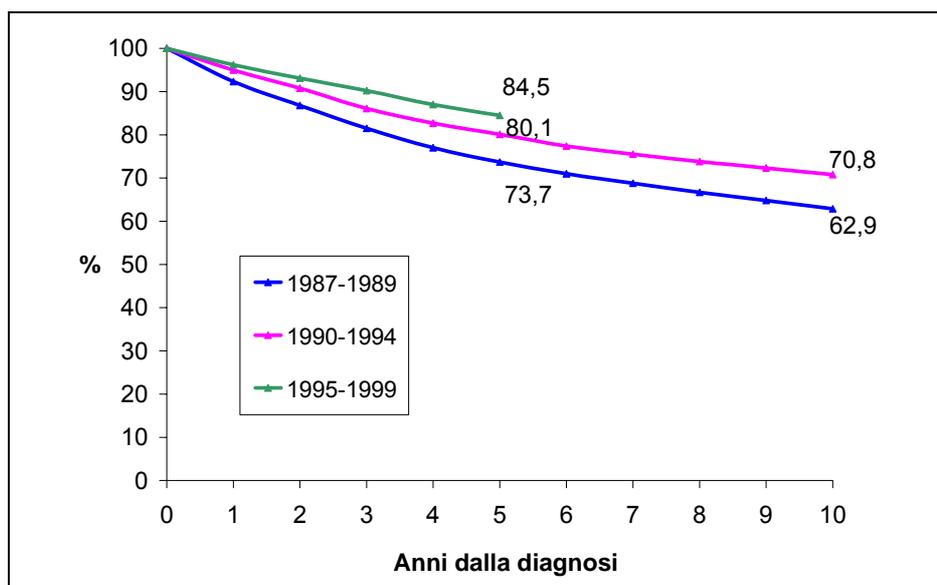
SOPRAVVIVENZA

La valutazione della sopravvivenza a livello di popolazione offre una stima dell'efficacia globale dei trattamenti e della loro accessibilità. Essa risente anche della diffusione del ricorso alla diagnosi precoce, sia in forma spontanea che attraverso programmi organizzati di screening.

Viene comunemente utilizzata la sopravvivenza relativa, interpretabile come la percentuale di pazienti ancora in vita a diversi intervalli di tempo (1, 3, 5 anni) dalla diagnosi se il tumore diagnosticato fosse la sola causa di morte.

La Figura 10 confronta la sopravvivenza relativa fino a 10 anni dalla diagnosi dei casi incidenti nel periodo 1987-89 con quelli dei successivi periodi 1990-1994 e 1995-1999.

Figura 10. Tumore della mammella femminile. Sopravvivenza (%) in Veneto per periodo di diagnosi (follow up al 2004).

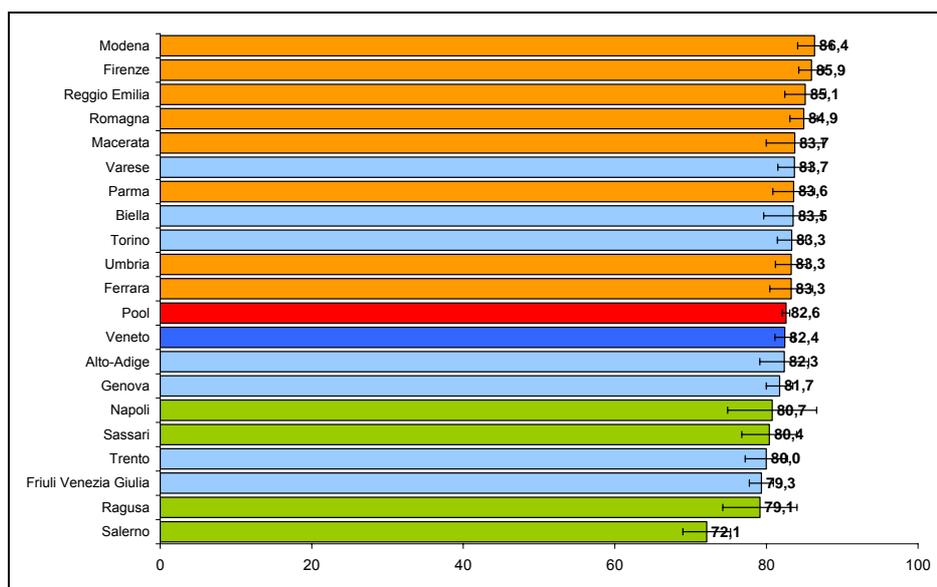


In circa un decennio la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è aumentata di più di 10 punti percentuali, passando dal 73.7% per i pazienti diagnosticati nel 1987-89 all'84.5% per quelli del 1995-99.

Un miglioramento così importante è da attribuirsi in gran parte alla progressiva diffusione dell'attività spontanea di diagnosi precoce, verificatasi negli anni '90, che comporta una riduzione della quota di donne con malattia avanzata al momento della diagnosi e, di conseguenza, una prognosi mediamente più favorevole; a ciò si aggiunge una maggior efficacia dei trattamenti oncologici.

Tra i valori riportati dai Registri Italiani, il risultato raggiunto in Veneto si situa in posizione intermedia, in linea con gli altri Registri dell'Area del Nord Italia (Figura 11) (7).

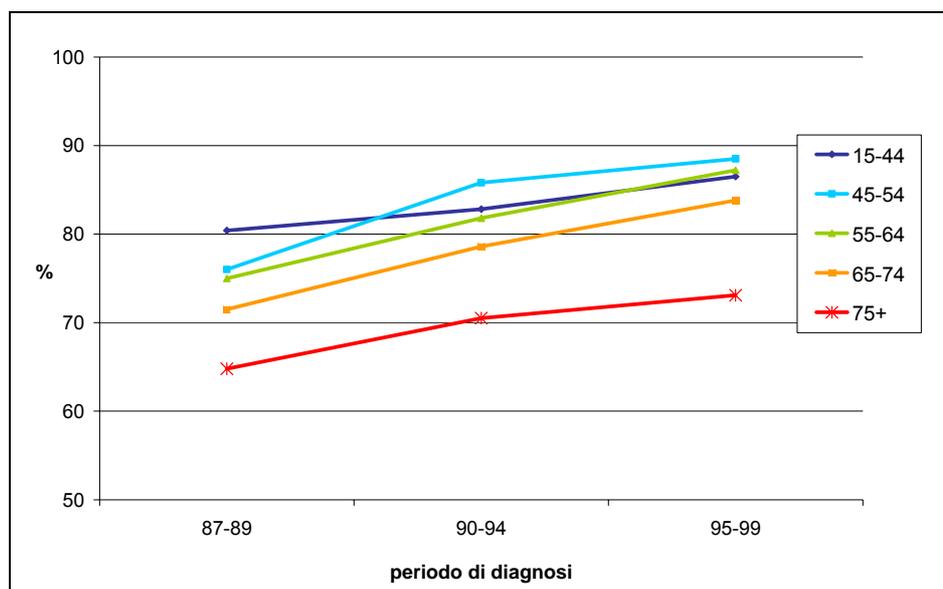
Figura 11. Tumore della mammella femminile. Confronto della sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi (%) tra Registri Tumori del Nord ■, Centro Nord ■ e Sud-Isole ■ (1995-99).



Fonte: *Epidemiol Prev* 2007; 31(1) suppl 1; pag. 57

Figura 12. Tumore della mammella femminile. Sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi (%) in Veneto per periodo di diagnosi ed età.

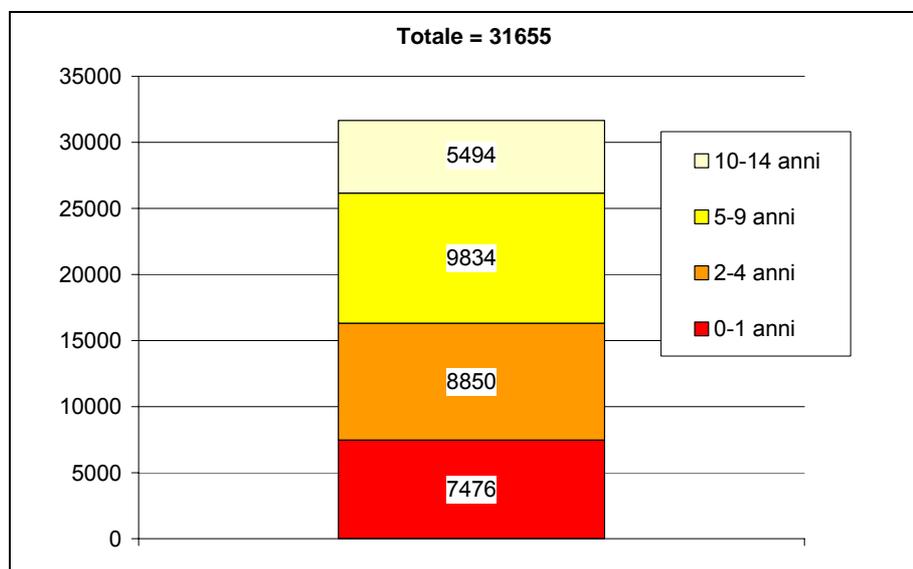
L'analisi della sopravvivenza per età mostra valori peggiori nelle fasce più anziane (Figura 12). Inoltre, confrontando casistiche la cui diagnosi è avvenuta in periodi successivi, si evidenzia un incremento del divario della sopravvivenza tra le classi più giovani e, in particolare, quella delle donne con più di 75 anni. E' verosimile che questo sia dovuto ad una maggiore diffusione del ricorso a controlli periodici tramite mammografia nelle donne più giovani, rispetto alle anziane, con una distribuzione per stadio alla diagnosi via via più favorevole. Questa ipotesi è suffragata dall'analisi della base diagnostica per periodo ed età: la quota di casi con diagnosi esclusivamente clinica o dedotta unicamente dalla scheda di morte (e quindi senza un percorso diagnostico-terapeutico che abbia prodotto referti citologici o istologici) è scesa dall'8% nel 1987-89 al 2% nel 1995-99 nelle 15-64enni e dal 10 al 3% nelle 65-74enni. Nelle donne con più di 75 anni si osserva una riduzione sensibile, dal 18 al 13%, ma permane una quota importante di pazienti non trattate ed a prognosi peggiore.



PREVALENZA

Figura 13. Tumore della mammella femminile. Stima dei casi prevalenti in Veneto (persone ancora in vita il 31.12.2001 che hanno avuto la diagnosi dal 1987), per anni dalla diagnosi.

La stima della prevalenza dà indicazioni sul bisogno assistenziale per il follow up dei pazienti e per la diagnosi e cura di eventuali riprese di malattia. Si può calcolare che, a fine del 2001, in Veneto le donne che hanno avuto una diagnosi di TM dal 1987 in poi erano più di 30.000 (Figura 13).



Di queste, circa la metà avevano avuto una diagnosi da più di 5 anni. Per molti tumori (per esempio quello del colon retto), i soggetti in vita a 5 anni dalla diagnosi possono essere considerati guariti. Al contrario, la sopravvivenza dei soggetti con TM continua a ridursi fino a 10 anni dalla diagnosi, poiché la ripresa della malattia può avvenire anche a molti anni di distanza. Questo spiega l'enorme carico rappresentato da questa neoplasia in termini di bisogno assistenziale per il follow up e per la gestione di eventuali riprese di malattia.

MORFOLOGIA

Tabella 2. Tumore della mammella femminile (1998-2001). Distribuzione della morfologia dei casi con conferma istologica, per classe d'età.

La valutazione della distribuzione dei TM per istotipo mostra una netta predominanza dei carcinomi duttali, che costituiscono i due terzi di tutta la casistica (Tabella 2). La seconda morfologia più frequente è rappresentata dai carcinomi lobulari (14.2%), mentre nel 10% dei casi è stata riportata una codifica di tumore (o carcinoma) senza ulteriori specifiche.

Morfologia	ICDO-2	Tutti	Classe d'età (anni)		
			0-54	55-74	75+
carcinoma duttale	8500	66,9	70,0	68,1	60,6
carcinoma lobulare	8520	14,2	13,0	15,4	13,3
tumore o carcinoma NAS	8000, 8010	9,9	7,5	7,7	17,0
adenocarcinoma tubulare	8211	1,5	2,2	1,4	0,7
altro	-	7,5	7,3	7,4	8,4
Totali		100,0	100,0	100,0	100,0

L'analisi dei trend temporali evidenzia una importante riduzione della quota di casi con codifica aspecifica (tumore o carcinoma), che sono scesi da più del 20% del totale nel 1987-89 al 9.9% del 1998-2001.

Il confronto tra le fasce d'età mostra come la quota di tumori senza una definizione dettagliata della morfologia sia più elevata nella fascia più anziana, con un valore più che doppio rispetto alle donne più giovani (17.0 rispetto al 7.5%).

STADIO ALLA DIAGNOSI

Nell'ambito di uno studio multicentrico nazionale sull'impatto dello screening mammografico, è stata realizzata una rilevazione ad hoc sulla casistica diagnosticata nel periodo 1997-2001, nella popolazione 40-79enne residente nell'ASL 20 - Verona, relativa ad un bacino di circa 450.000 persone. In questa ASL è stato attivato il programma organizzato di screening mammografico per le residenti 50-69enni a giugno del 1999.

Di questa casistica presentiamo di seguito i dati relativi alla stadiazione dei tumori al momento della diagnosi. Questi dati non sono rappresentativi di tutta la casistica di popolazione, essendo escluse le donne con più di 80 anni, né sono direttamente generalizzabili a tutta la Regione. Tuttavia essi costituiscono un riferimento utile e ricco di informazioni, soprattutto nella fase di passaggio dall'era pre-screening a quella di screening.

Complessivamente sono stati registrati 1519 soggetti, di cui il 10.9% diagnosticati allo screening.

Tabella 3. Tumore della mammella in donne 40-79enni nell'ASL di Verona 1997-2001. Stadiazione TNM per modalità diagnostica e classe d'età.

Stadio	Totale	Modalità diagnostica		Classe d'età (anni)			
		Screen detected	Non screen detected	40-49	50-59	60-69	70-79
I	48.1	66.7	45.8	51.7	50.1	51.8	39.1
II	33.6	24.2	34.8	32.5	33.8	32.6	35.5
III	10.1	6.7	10.5	9.6	8.0	8.9	13.9
IV	3.9	1.2	4.3	1.5	4.0	3.7	5.9
X	4.3	1.2	4.7	4.8	4.0	3.0	5.7

Complessivamente, quasi metà della casistica al momento della diagnosi aveva un tumore in stadio I, i pazienti in stadio II erano circa un terzo, quelli in stadio III erano il 10% e quelli con metastasi a distanza (stadio IV) il 4%. Va evidenziato che nel corso del quinquennio di rilevazione si è assistito ad un chiaro aumento della quota di donne in stadio I, passate da valori intorno al 40% nel 1997-98 al 56% del 2001, a fronte di riduzioni in tutti gli altri stadi (stadio II dal 40% al 30%; stadio III dall'11% al 7.5%; stadio IV dal 4.5% all'1.5%). Gran parte di questo cambiamento è da attribuirsi all'effetto dello screening mammografico, che anticipando la diagnosi in un fase pre-clinica sposta la distribuzione verso stadi più favorevoli. A conferma di ciò, l'analisi dei trend per le singole fasce d'età mostra un chiaro aumento dei casi in stadio I nelle fasce 50-59 e 60-69 anni (interessate dallo screening) proprio nell'ultimo biennio di osservazione (complessivamente dal 44 al 60%).

Il confronto tra le fasce d'età mostra una sostanziale omogeneità nella distribuzione per stadio tra le donne tra i 40 ed i 69 anni, con valori più favorevoli rispetto alla fascia delle 70-79enni, in cui il 20% dei pazienti ha uno stadio III o IV e nelle quali è presente anche la maggior quota di casi non stadati (5.7%).

FATTORI DI RISCHIO

La letteratura sui fattori di rischio del TM è molto estesa ma, se numerose evidenze sono ormai consolidate, molti altri aspetti restano controversi, mancando una chiara comprensione dei meccanismi biologici attraverso i quali agiscono. Una sintesi delle conoscenze attuali è riportata in Tabella 4.

Il fattore di rischio più importante in assoluto è l'età, con un incremento progressivo della frequenza di malattia che è massima nelle fasce più anziane. Sono stati identificati alcuni geni, tra cui il BRCA1 e 2, associati ad un rischio molto elevato di contrarre la malattia nel corso della vita, stimato intorno al 50% a 50 anni e all'85% a 70 anni. Tuttavia la quota di casi di origine genetica è relativamente bassa (5-10%) e le persone portatrici di geni mutati sono rare (circa 1 per 1000) (8).

Il rischio di TM aumenta in caso di familiarità, soprattutto se la parente ha sviluppato il tumore da giovane (9). Essendo il TM un evento relativamente frequente, le donne adulte con una parente di primo grado (madre, sorella, figlia) affetta da TM sono una quota consistente della popolazione (tra il 5% e il 10%). Circa il 10% delle donne affette da carcinoma della mammella si ammalano di un nuovo tumore nel corso della loro vita. Il rischio di tumore controlaterale è 2-5 volte quello del tumore primario (10).

A livello internazionale si riscontrano notevoli differenze: il rischio più elevato (Europa e Nord America) è oltre 4 volte quello più basso (Africa). Studi condotti su emigranti hanno chiarito che tali differenze non sono legate ad una diversa suscettibilità genetica. Ad esempio l'incidenza nelle donne nere americane è più vicina a quella delle bianche americane che a quella delle nere africane. Si ritiene, inoltre, che eventi dell'infanzia possano avere un ruolo importante nel determinare il rischio, in particolare fattori nutrizionali e il bilancio calorico. Infatti

Tabella 4. Principali fattori di rischio per il tumore della mammella per classi di intensità del rischio

le donne nate in Giappone (area a bassa incidenza) e successivamente emigrate negli Stati Uniti (alta incidenza) mostrano solo un modesto aumento del rischio, mentre le donne giapponesi nate negli Stati Uniti hanno incidenze simili alle bianche (11).

Rischio Relativo	Fattore	
>4	Età (≥ 65 vs < 65 anni)	
	Mutazioni a carico dei geni <i>BRCA1/2</i>	
	2+ parenti di primo grado con TM diagnosticato < 50 anni	
	Storia personale di tumore della mammella	
2.1 - 4.0	Elevata densità della mammella in post menopausa	
	Un parente di primo grado con TM	
	Patologia benigna della mammella	
1.1 - 2.0	Fattori riproduttivi	Alte dosi di radiazioni sul torace
		Prima gravidanza a termine tardiva (> 30 anni)
		Menarca precoce (12 anni)
		Menopausa tardiva (> 55 anni)
		Nessuna gravidanza a termine
	Fattori che modificano i livelli ormonali	No allattamento al seno
		Uso recente di contraccettivi orali
		Uso prolungato di Terapia Ormonale Sostitutiva
	Altri fattori	Obesità (postmenopausale)
		Consumo di alcool e pattern dietetico
		Storia personale di alcuni tumori

I fattori di rischio per TM più studiati e conosciuti sono quelli legati agli ormoni sessuali, che influenzano la velocità della moltiplicazione cellulare del tessuto epiteliale mammario.

Menarca precoce, menopausa tardiva, obesità (soprattutto dopo la menopausa) e terapia ormonale sostitutiva comportano livelli elevati di estrogeni e/o progesterone e quindi un aumento del rischio (12). Al contrario la precocità della prima gravidanza, l'allattamento e l'attività fisica conferiscono una certa protezione, legata a bassi livelli ormonali. L'uso dei contraccettivi orali sembra associato ad un modesto aumento del rischio nelle giovani (13). Alcuni studi suggeriscono che tale rischio sia limitato all'uso recente e scompaia alcuni anni dopo la sospensione (14).

Due studi di grosse dimensioni (15,16) hanno portato alla rivalutazione del rapporto beneficio-rischio della terapia ormonale sostitutiva (TOS), associandola ad un aumento del rischio di sviluppare un TM. Il rischio è proporzionale alla durata della terapia ed appare maggiore per la TOS combinata (17).

La stima della suscettibilità individuale è importante per individuare scelte che riguardano sia la prevenzione che il trattamento. Ad esempio si possono dare indicazioni diverse per la diagnosi precoce alle donne ad alto rischio, e sia la TOS che la chemioprevenzione (Tamoxifen) modificano il rischio. Lo strumento maggiormente utilizzato è il Modello di Gail (18), che in base alla presenza di alcuni fattori di rischio, produce una stima del rischio assoluto di TM. Gli algoritmi di calcolo del rischio sono stati costruiti su casistiche statunitensi, ma lo strumento è già stato validato in Italia nelle donne che si sottopongono allo screening (50-69 anni). In realtà il Modello si è dimostrato efficace nell'individuare gruppi ad alto rischio, mentre non risulta sufficientemente adeguato per la predizione del rischio individuale.

Valutazione del rischio individuale

PREVENZIONE PRIMARIA

La prevenzione primaria ha un ruolo limitato nel TM: i fattori di rischio conosciuti si associano a una elevazione del rischio modesta, il che significa che la maggioranza dei casi insorgono in persone a basso rischio e che la maggioranza delle donne con uno o più di questi fattori non sviluppano il tumore. Inoltre, fattori di rischio importanti come l'età e il patrimonio genetico non sono modificabili ed è poco probabile che una donna modifichi le sue decisioni riproduttive per ridurre il rischio di TM (19).

Le pratiche di prevenzione primaria pertanto non possono garantire una protezione significativa dal TM, e si limitano quasi esclusivamente ad una serie di indicazioni comportamentali, quali allattare i figli, praticare attività fisica, anche moderata, non aumentare di peso in età adulta, contenere l'assunzione di alcol (20).

Un discorso a parte merita la TOS, il cui uso va evitato o comunque limitato a cicli brevi (alcuni mesi) ed orientati esclusivamente al trattamento di disturbi specifici dovuti alla menopausa (17). Negli Stati Uniti l'incidenza del TM ha mostrato un calo drammatico (-6.7%) dal 2002 al 2003. Questo evento è stato attribuito (21) alla drastica riduzione dell'utilizzo della TOS osservata a livello nazionale, avvenuta in seguito alla pubblicazione dei risultati degli studi, già citati, che riportavano un significativo aumento del rischio coronarico e del TM associato all'uso della TOS combinata (15,16). In tre anni, infatti, l'utilizzo della TOS si è ridotto di due terzi (da 60 a 20 milioni di prescrizioni), e si tratta dell'unica variazione di un fattore di rischio che possa spiegare la caduta di incidenza osservata (21).

PREVENZIONE SECONDARIA

A partire dagli anni '60, una serie di trial controllati e studi osservazionali condotti su diverse centinaia di migliaia di donne hanno dimostrato una riduzione significativa della mortalità da TM nelle donne che si sottoponevano periodicamente ad un esame mammografico, rispetto ai gruppi di controllo. Sulla base di queste evidenze, a partire dal Piano Sanitario Nazionale per il triennio 1994-1996, in Italia sono state formulate una serie di raccomandazioni per l'attivazione di programmi organizzati di screening del TM, rivolti alle donne in età 50-69 anni tramite l'offerta di un esame mammografico gratuito ogni due anni (GU n. 127, 1 giugno 1996, Suppl. Ord. n.88). Dal 2001 lo screening è entrato a far parte dei Livelli Essenziali di Assistenza (DPCM 29 novembre 2001).

LO SCREENING DEL TUMORE DELLA MAMMELLA IN VENETO

In Veneto, a partire dal 1998 sono stati progressivamente attivati programmi organizzati di screening mammografico in 19 ULSS su 21, e a fine 2005 interessavano il 96% delle 575.000 donne 50-69enni residenti nella Regione (22). Nel 2005 complessivamente sono state invitate circa 190.000 donne, pari al 75% della popolazione obiettivo annua, ed hanno aderito il 73.6% delle invitate, per un totale di più di 127.000 donne screenate. La Tabella 6 riporta i principali indicatori per il 2004 e il 2005 con i relativi standard di riferimento.

Delle donne al primo esame di screening, sono state richiamate all'esecuzione di approfondimenti l'8.6%, un valore superiore allo standard accettabile ma in miglioramento rispetto al 2004. Agli esami successivi il dato è pari al 3.3%.

Ogni 1000 screenate per la prima volta sono stati diagnosticati 6.1 tumori, mentre il tasso di identificazione in donne ad esami successivi è stato del 5.0 per mille.

Complessivamente i TM diagnosticati sono stati 691.

Lo screening mira a identificare lesioni di piccole dimensioni, e il 49% dei casi avevano dimensione fino a 1 cm, con quote importanti di casi in situ e microinvasivi. Uno stadio precoce alla diagnosi consente un approccio chirurgico meno demolitivo e più accettabile: in effetti la quota di interventi conservativi (80%) è di gran lunga superiore a quella osservata in ambito clinico.

Tabella 6: risultati dello screening mammografico del Veneto nel biennio 2004-2005

Indicatori	2005	2004	Standard	
			Accettabile	Desiderabile
N° di ULSS con programma attivo	19/21	18/21	100%	
Proporzione di donne residenti invitate (%)	75.0	79.5	100%	
Adesione (%)	73.6	72.0	≥ 60%	≥ 75%
Donne al primo esame richiamate per approfondimento (%)	8.6	10.8	<7%	<5%
Donne a esami successivi richiamate per approfondimento (%)	3.3	3.7	<5%	<3%
Tumori diagnosticati ai primi esami (x1000)	6.1	7.7	>7.88‰	
Tumori diagnosticati agli esami successivi (x1000)	5.0	5.1	>4.28‰	
Tumori ≤ 10 mm diagnosticati ai primi esami (x1000)	1.42	1.56	> 1.5‰	
Tumori in situ ai primi esami (%)	26.9	15.7	10%	10-20%

QUALITA' DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO

Più di 30 Unità di Chirurgia del Veneto aderiscono al progetto OLGA, un database informatizzato che, previo inserimento di un limitato numero di informazioni sui casi operati per TM, calcola automaticamente i valori relativi ad un set di indicatori di qualità del trattamento chirurgico concordati a livello europeo (23).

Complessivamente sono stati caricati i dati relativi a quasi 1700 casi operati nel 2005, di cui 460 diagnosticati allo screening. La Tabella 7 confronta i risultati calcolati sui casi diagnosticati allo screening rispetto agli altri, relativi alla casistica regionale del 2005.

I valori riportati dalla tabella, che per alcuni indicatori sembrano penalizzare le donne con tumore diagnosticato allo screening, risentono in realtà di differenti livelli di completezza nell'inserimento dei casi: infatti mentre le chirurgie aderenti al progetto registrano routinariamente tutti i casi *screen detected*, le casistiche *non screen detected* possono includere elementi di selezione tali da influenzare le performance calcolate.

Premesso questo, risultano eccellenti i valori degli indicatori 1, 2, 8 e 9, mentre sono decisamente inadeguati quelli relativi all'utilizzo del congelatore per lesioni inferiori al cm, alla ricostruzione immediata dopo mastectomia e ai tempi dell'intervento dalla prescrizione. L'indicatore relativo ai linfonodi ascellari esaminati, a prima vista del tutto inadeguato, probabilmente è influenzato dai rapidi cambiamenti in corso e legati all'uso sempre più diffuso dell'indagine sul linfonodo sentinella.

Tabella 7. Indicatori di qualità della chirurgia mammaria calcolati sulla casistica di OLGA relativa al 2005²

Indicatori	Standard	Casi screen detected	Casi non screen detected
1. Diagnosi cito-istologica pre-operatoria positiva o sospetta	≥70%	82% (421)	77% (1089)
2. Escissione corretta alla prima biopsia chirurgica in lesioni non palpabili	≥ 95%	97% (89)	99% (127)
3. No congelatore se diametro tumore ≤ 10 mm	≥ 95%	85% (131)	89% (224)
4. Margini indenni all'intervento definitivo	≥ 95%	90% (356)	91% (694)
5. Intervento conservativo in casi pT1	≥ 80%	79% (234)	69% (573)
6. Unico intervento dopo diagnosi pre-operatoria di Carcinoma	≥ 90%	82% (346)	87% (842)
7. Numero di linfonodi asportati > 9	≥ 95%	79% (247)	85% (725)
8. Carcinoma Duttale in Situ senza trattamento sull'ascella	≥ 80%	89% (94)	81% (118)
9. Esecuzione radioterapia (RT) dopo intervento conservativo	≥ 90%	96% (221)	85% (433)
10. Ricostruzione immediata in pazienti mastectomizzate	≥ 75%	59% (64)	72% (246)
11. Intervento entro 21 giorni dalla prescrizione chirurgica	≥ 90%	60% (395)	63% (950)

² Tra parentesi il numero di casi su cui sono stati calcolati gli indicatori

BIBLIOGRAFIA

1. International Classification of Disease for Oncology (ICD-O) Second Edition. Editors: Percy C, Van Holten V, Muir C. World Health Organization, Geneva, 1990.
2. ISTAT. Classificazione delle malattie, traumatismi e cause di morte, IX revisione. Serie C, N. 10.
3. Li CI, Anderson BO, Daling JR and Moe RE. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA* 2003;289:1421-4.
4. Verkooijen HM, Fioretta G, Vlastos G et al.. Important increase of invasive lobular breast cancer incidence in Geneva, Switzerland. *Int J Cancer* 2003; 104:778-81.
5. AIRTum working group. I tumori in Italia – Rapporto 2006. Incidenza, mortalità e stime. *Epidemiol Prev* 2006;30(1) suppl2:36-41. <http://www.registri-tumori.it/incidenza1998-2002/gruppi.html>
6. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII. Eds: Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. *IARC Scientific Publications n. 155*, Lyon, 2002.
7. AIRTum working group. I tumori in Italia – Rapporto 2007. Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2007;31(1) suppl1.
8. Narod SA, Offit K. Prevention and management of hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:1656.
9. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer. *Lancet* 2001;358:1389.
10. Bodian CA. Benign Breast Diseases, Carcinoma in situ and Breast Cancer Risk. *Epidemiologic Reviews* 1993;15:196.
11. Kelsey JL, Horn-Ross PL. Breast Cancer: magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiologic Reviews* 1993;15:7.
12. McPherson K et al. Breast cancer – epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000;321:624.
13. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
14. Epidemiologia. In: I tumori della mammella. FONCAM 2003.
15. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
16. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419-27.
17. Fontana M et al. Ancora novità sulla terapia ormonale sostitutiva? *Dialogo sui farmaci* 2006;2:56.
18. National Cancer Institute: Breast risk assessment tool. <http://www.cancer.gov/bcrisktool>.
19. Vettorazzi M, Cogo C. Tumore della mammella. Il paradosso dei fattori di rischio. *Dialogo sui Farmaci* 2006; 3:128-31.
20. Berrino F, Bellati C. Dieta, ormoni, geni e cancro della mammella. *Epid Prev* 1999; 23: 246.
21. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, Edwards BK, Berry DA. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007;356(16):1670-4.
22. Zorzi M, Fedato C, Cogo C, Vettorazzi M. I programmi di screening oncologici del Veneto. Rapporto 2005. CLEUP, Padova, 2007, 1-85.
23. European Guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Forth Edition. Editors Perry N. et al. Belgium, 2006.