

CARCINOMA DELLA MAMMELLA BRCA 1 e 2 MUTATO: COUNSELING GENETICO (Versione N.0 del 01/03/2017)

DONNE PORTATRICI DI MUTAZIONE BRCA 1/2

I tumori della mammella e dell'ovaio sono malattie causate dalla combinazione e interazione di diversi e numerosi fattori di rischio. La familiarità rappresenta uno dei fattori di rischio noti.

Nell'ambito di una forte familiarità, in presenza di una mutazione genetica predisponente, si parla di "rischio ereditario". Circa il 20% di tutte le neoplasie mammarie sono dovute alla familiarità, mentre un 5-10% dipende da una predisposizione ereditaria. I due geni principalmente coinvolti nella predisposizione ereditaria di tali neoplasie sono il gene BRCA1 e il gene BRCA 2. Le mutazioni a carico di questi geni conferiscono un rischio aumentato di sviluppare un tumore della mammella e/o dell'ovaio. Mutazioni genetiche a carico del gene BRCA2, inoltre, conferiscono un aumentato rischio di tumore della mammella maschile. Di recente, anche il gene PALB2 è stato ritenuto responsabile di un incremento di rischio di sviluppare tumori della mammella pari a 2-6 volte in più rispetto alla popolazione generale.

Rischio cumulativo medio di carcinoma mammario e dell'ovaio a 70 anni in donne con mutazione di BRCA 1/2

	Mutazione di BRCA1	Mutazione di BRCA2
Rischio di carcinoma mammario	57% (95% CI, 47% - 66%)	49% (95% CI, 40% - 57%)
Rischio di carcinoma ovarico	40% (95% CI, 35% - 46%)	18% (95% CI, 13% - 23%)

La possibilità di identificare i portatori di tali mutazioni genetiche o comunque, in generale, di valutare attentamente il profilo di rischio dei soggetti che presentano familiarità per questo tipo di neoplasie ha avuto importanti ripercussioni sul piano clinico assistenziale negli ultimi anni e ha posto le basi per lo sviluppo della Consulenza Genetica Oncologica (CGO).

Le attuali linee guida sull'utilizzo dei test genetici prevedono che questi siano effettuati solo ed esclusivamente all'interno di un più ampio percorso di consulenza, nel quale l'individuo o i membri di una famiglia possano comprendere pienamente il significato di ciò che gli viene proposto, le determinanti ereditarie, le opzioni di gestione della situazione e scegliere autonomamente il percorso più appropriato.

La consulenza genetica viene definita come un "processo di comunicazione che concerne i problemi umani legati all'occorrenza, al rischio di ricorrenza, di una patologia genetica in una famiglia". Secondo tale definizione, gli obiettivi della CGO sono:

- aiutare l'individuo o la famiglia a comprendere le informazioni mediche che includono la diagnosi, il probabile decorso della malattia e le forme di assistenza disponibili;
- valutare il modo in cui l'ereditarietà contribuisce al verificarsi della malattia e il rischio di ricorrenza esistente per taluni familiari;
- analizzare tutte le opzioni esistenti nell'affrontare il rischio di malattia;
- aiutare a compiere le scelte più adeguate, tenuto conto sia del rischio sia delle necessità dei familiari;
- realizzare il miglior adattamento possibile alla malattia del familiare affetto e/o al rischio di ricorrenza della malattia stessa.

Il processo di consulenza deve quindi favorire e promuovere una scelta informata autonoma e consapevole rispetto sia al test genetico (quando indicato) sia alle scelte di sorveglianza e/o prevenzione (sorveglianza intensificata, farmaco-prevenzione, chirurgia profilattica).

Nello specifico, la CGO è un percorso *multifasico* e *multidisciplinare*: è multifasico perché prevede diversi incontri per un'adeguata definizione del rischio, basato sia sulla valutazione dell'albero genealogico che sull'utilizzo di modelli di previsione del rischio di sviluppare un tumore della mammella; è multidisciplinare in quanto diversi sono gli specialisti coinvolti nell'intero percorso (chirurghi senologi genetisti, psicologi, radiologi, ginecologi, , oncologi).

Tale valutazione porta alla definizione di 4 livelli di rischio oncologico per il tumore della mammella e/o dell'ovaio:

1. Lieve o assimilabile a quello della popolazione generale;
2. Moderatamente più elevato rispetto a quello della popolazione generale;
3. Alto senza mutazione genetica accertata;
4. Alto con mutazione genetica accertata.

I criteri di invio a CGO sono oggetto di altro documento.

Nella consulenza genetica oncologica, vengono selezionati pazienti che rispondono a specifiche caratteristiche di storia familiare per neoplasie e che sono quindi candidabili per un test genetico, il quale deve essere effettuato prima di tutto su un componente della famiglia che abbia già sviluppato la malattia (caso indice). Dal test genetico è possibile ottenere:

- **Un risultato informativo** (la mutazione predisponente è stata identificata)
- **Un risultato non informativo** (la mutazione predisponente non è stata identificata, ma non si può escluderne la presenza).

Un test genetico è perciò realmente negativo, solamente quando una mutazione precedentemente identificata in un individuo della famiglia, non viene identificata nel soggetto in analisi.

Solo se il risultato è informativo, il test genetico può essere esteso agli altri membri della famiglia che desiderino effettuarlo, a partire dai 18 anni di età.

GESTIONE DEL RISCHIO AUMENTATO IN DONNE SANE CON MUTAZIONE DI BRCA 1/2

Quando il risultato del test è informativo, possiamo gestire l'aumentato rischio di sviluppare neoplasie mammarie od ovariche nelle portatrici di mutazione di BRCA 1/2 siano esse sane o affette, attraverso 3 approcci:

- 1) chirurgia profilattica
- 2) sorveglianza intensiva
- 3) farmaco-prevenzione

Poiché le acquisizioni scientifiche relative alla suscettibilità ereditaria alle neoplasie mammarie sono molto recenti, attualmente, non sono ancora disponibili evidenze conclusive sulla corretta gestione delle donne portatrici di mutazione patogenetica nei geni BRCA 1/2.

CHIRURGIA PROFILATTICA

- Salpingo-ovariectomia bil.

Tale procedura chirurgica profilattica si correla con una riduzione del rischio di tumore ovarico dell'80%, una riduzione del rischio di carcinoma mammario del 50%, soprattutto in donne con mutazione di BRCA1 sottoposte ad intervento chirurgico a un'età inferiore o uguale a 40 anni.

In un singolo studio, l'annessiectomia ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza globale e della sopravvivenza cancro specifica.

Di conseguenza, tale misura dovrebbe essere presentata come opzione di riduzione del rischio a tutte le donne portatrici di mutazioni BRCA 1/2, a partire dai 35-40 anni e comunque dopo aver completato il desiderio di prole.

Dopo l'eventuale intervento, in considerazione del rischio residuo di sviluppare un tumore primitivo del peritoneo, il dosaggio del CA-125 dovrebbe proseguire.

SORVEGLIANZA CLINICO-STRUMENTALE

Sono state recentemente pubblicate le linee guida della US preventive Task Force americana che definiscono alcune raccomandazioni sulla base di una revisione sistematica. La revisione non mostra vantaggi in sopravvivenza delle pazienti nell'effettuare uno screening intensivo in donne a rischio genetico. In particolare, l'impatto della RM mammaria sulla mortalità per carcinoma mammario nella strategia di sorveglianza è ancora da dimostrare.

In Italia, l'unica delibera ad oggi recepita come linea guida regionale risulta essere quella della regione Emilia-Romagna; tale delibera è stata così tradotta:

Metodica	Raccomandazione
- Ecografia mammaria semestrale dal momento della detection mutazionale.	Negativa debole
- Mammografia annuale dai 35 anni fino ai 69 anni poi biennale.	Positiva debole
- Risonanza magnetica (MRI) mammaria annuale a partire dall'età di 25 anni.	Positiva forte
- Ecografia transvaginale e CA-125 ogni 6 mesi a partire dall'età di 30 anni.	Negativa debole

FARMACO-PREVENZIONE

Sebbene durante l'ultimo Congresso ASCO (2016) sia stato confermato il ruolo del tamoxifene (20 mg/die per 5 anni) quale agente chemopreventivo per le donne a rischio di insorgenza di carcinoma mammario ER+, per quanto riguarda le donne portatrici di mutazione dei geni BRCA 1/2, i dati disponibili sono molto limitati.

Sono pertanto necessari ulteriori studi per valutare i pro e i contro del Tamoxifene in queste pazienti.

TRATTAMENTO DELLE PAZIENTI CON MUTAZIONE BRCA 1/2 E DIAGNOSI DI CARCINOMA MAMMARIO

CHIRURGIA E RADIOTERAPIA

Il tipo di chirurgia da riservare alle pazienti è dibattuto e i dubbi sono sostenuti dalle seguenti motivazioni:

- rischio di recidiva ipsilaterale nel caso si optasse per un approccio chirurgico conservativo;
- eventuale ruolo dannoso della RT complementare, aumentando il rischio dello sviluppo di un secondo tumore.

Una recente metanalisi non ha mostrato aumento significativo del rischio di sviluppare secondi tumori ipsilaterali conseguenti alla RT. Si ritiene comunque opportuno, in donne affette e in età inferiore ai 30 anni, offrire la mastectomia in assenza di RT alla luce di alcuni studi sull'uso della mammografia che sembra aumentare il rischio di prime neoplasie in giovani donne.

Nessuna differenza in OS a 15 anni è stata osservata tra pazienti BRCA 1/2 mutate che scelgono di sottoporsi a mastectomia rispetto a chirurgia conservativa

Per le pazienti con età > 35 anni, quindi, il tipo di chirurgia (conservativa vs radicale) può essere discusso caso per caso.

Infine, la radioterapia, la chemioterapia, l'ovariectomia e il tamoxifene si associano a una diminuzione del rischio di eventi omolaterali, così come accade nel carcinoma mammario sporadico.

Per quanto riguarda invece il rischio di secondo tumore controlaterale, esso può arrivare fino al 40% a 25 anni (soprattutto in caso di mutazione di BRCA1). Il rischio dipende dall'età della diagnosi iniziale. A causa di suddetto rischio, molte pazienti scelgono di sottoporsi a mastectomia bilaterale al momento della diagnosi di carcinoma mammario. Tale scelta suggerisce la necessità di eseguire un test genetico rapido (entro 4 settimane).

Pochi dati disponibili in Letteratura (numeri piccoli e disegni di studio discutibili) suggeriscono che la mastectomia profilattica bilaterale possa migliorare la sopravvivenza libera e globale, mentre la più recente analisi retrospettiva (BMJ, 2014) ha generato evidenza che la mastectomia profilattica controlaterale in donne con cancro unilaterale, comporti una diminuzione della mortalità cancro correlata (HR = 0,52), in modo più consistente nella seconda decade dall'intervento (HR = 0,20).

Una recentissima pubblicazione (JAMA, Dec 2016), invita a porre particolare attenzione nei confronti del tipo di comunicazione e informazione che la paziente riceve circa l'eventuale indicazione a sottoporsi a intervento di mastectomia profilattica; quest'indicazione risentirebbe più del previsto di un cosiddetto "surgeon bias". Nella pubblicazione e nel relato editoriale viene espressamente ribadita l'importanza di fornire tutti gli strumenti necessari a una scelta consapevole da parte della paziente, sulla scorta di un'informazione medica fornita nel modo più oggettivo possibile.

TERAPIE SISTEMICHE

Le correnti evidenze suggeriscono che la prognosi dei carcinomi mammari recanti mutazioni di BRCA 1/2 sia sovrapponibile a quella delle forme sporadiche e, in alcuni recenti studi, sembrerebbe addirittura evidenziarsi una sopravvivenza migliore.

Per quanto riguarda il trattamento medico sistemico, allo stato attuale, non esistono dimostrazioni sufficienti che giustifichino l'impiego di terapie diverse da quelle adottate nella terapia della malattia sporadica, con riferimento sia alla fase di trattamento precauzionale che a quello per la malattia avanzata.

E' tuttavia certo che farmaci PARPi impiegati nelle forme tumorali con mutazioni di BRCA 1/2 hanno avuto un rapido sviluppo clinico, passando da studi di fase I direttamente a studi di fase III (vedi Talazoparibe e Niraparib) e, attualmente in Italia, è attivo uno studio in fase adiuvante con Olaparib.

FONTI e BIBLIOGRAFIA

1. Linee Guida AIOM 2016.
2. Claus EB, et al. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer . *Cancer*, 1996.
3. Daly MB, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010.
4. Kurian AW, et al. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA 1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol*, 2010.
5. Metcalfe K, et al. Contralateral breast cancer in BRCA 1 and 2 mutation carriers. *J Clin Oncol*, 2004.
6. Rebbeck TR, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA 1 and 2 mutation carriers: the PROSE study group. *J Clin Oncol*, 2004.
7. Domcheck SM, et al. Association of risk-reduction surgery in BRCA 1 and 2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*, 2010.
8. Rebbeck TR, et al. Meta-analysis of risk-reduction estimates associated with risk-reduction salpingo-oophorectomy in BRCA 1 and 2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 2009.
9. DGR 220/2011 "Rischio eredo-familiare per il carcinoma della mammella - approvazione linee guida per le Aziende sanitarie della regione Emilia-Romagna".
10. Sardanelli F1, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendation from the EUSOMA Working Group. *Eur J Cancer*, 2010.
11. Phillips KA, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *J Clin Oncol*, 2013.
12. Kirova YM, et al. Is the breast conserving treatment with radiotherapy appropriate in BRCA 1/2 mutation carriers? Long term results and review of Literature. *Breast Cancer Res Treat*, 2010.
13. Cortesi L, et al. A rapid genetic counseling and testing in newly diagnosed breast cancer is associated with high rate of risk-reduction mastectomy in BRCA 1/2-positive Italian women. *Ann Oncol*, 2014.
14. Oluwadamilola M, et al. Contralateral Prophylactic mastectomy: aligning patient preferences and provider recommendations, *Jama*, 2016.