

CARCINOMA MAMMARIO EREDO-FAMILIARE

Coordinatori gruppo di lavoro

M. Zuradelli (Milano), C.B. Ripamonti (Milano), M.Autuori (Milano)

Comitato di revisione

R. Aldi (Lucca), C. Andreoli (Milano), S. Bonvini (Rho), M. Bortul (Trieste), B. Brancato (Firenze), L. Branchini (Castellanza), A. Caramanica (Arezzo), A. Ciccozzi (L'Aquila), R. Ceccherini (Trieste), M.P. Costanzo (Catania), A. D'Amuri (Tricase), A. Fancellu (Sassari), D. Friedman (Genova), L. Galletto (Savigliano), I. Gomarasca (Rho), W. Gatzemeier (Milano), R. Giardini (Milano), M. Lagrassa (Aviano), G. Macellari (Piacenza), P. Maddaluno (Napoli), P. Malerba (Milano), S. Perrotta (Napoli), Q. Piubello (Verona), P.C. Rassu (Novi Ligure), F. Ricci (Latina), P.A. Riccio (Imola), F. Rovera (Varese), A. Rubino (Milano), G. Santoro (Salerno), G. Scaperotta (Milano), R. Spena (Napoli), G. Tazzioli (Modena), A. Testori (Milano), R.Thomas (Napoli), U. Turchia (Messina), R. Travaglini (Milano), Cristiana Vidali (Trieste).

1. PREMESSA

Il tumore della mammella è una patologia ad eziologia multifattoriale, ovvero che dipende, nella suo sviluppo, dall'interazione di diversi fattori: ormonali, metabolici, ambientali e genetici. La maggior parte dei tumori mammari vengono definiti "sporadici", ovvero insorgono in donne senza una significativa storia familiare per questa patologia. Una minoranza di casi, pari al 15% circa, sono invece definiti "tumori familiari", poiché in ciascun nucleo esiste più di un componente affetto. Infine, circa il 5-7% dei tumori mammari è considerato "ereditario", ovvero riconducibile alla presenza di varianti costitutive nel DNA che conferiscono un rischio molto superiore di sviluppo di tumore rispetto alla popolazione generale. Vi sono poi particolari etnie che presentano un rischio maggiore di predisposizione ereditaria al tumore mammario (ad esempio donne di etnia ebraica Ashkenazi).

Negli anni '90 sono stati identificati due geni responsabili di tale suscettibilità, il gene *BRCA1* ed il gene *BRCA2*, situati rispettivamente nei cromosomi 17 e 13. Essi spiegano circa il 25% dei casi di tumore ereditario della mammella e circa il 10% dei casi di tumore ereditario ovarico. Un'ulteriore percentuale di tumori ereditari è legata alla presenza di varianti in altri geni, quali ad esempio *TP53*, *PTEN*, *SKT11*, *CDH1*, ma si tratta di situazioni molto più rare. Infine, sono stati identificati geni che conferiscono un rischio moderato-lieve di sviluppo di tumore mammario, tuttavia l'applicabilità clinica dello screening genetico è ancora in fase di studio.

I geni *BRCA1* e *BRCA2* sono definiti oncosoppressori, cioè capaci di regolare la proliferazione cellulare e di riparare gli eventuali danni nella replicazione del DNA. Una variante patogenetica in uno di questi due geni, in grado di alterare la sintesi proteica o il normale processamento di splicing dell'RNA, può determinare la

perdita di una di queste funzioni. A livello clinico, l'individuo che presenta una variante di questo tipo, ha un rischio incrementato, nel corso della vita, di sviluppare il tumore della mammella e/o dell'ovaio.

La trasmissione delle varianti nei geni BRCA è di tipo autosomico dominante, ovvero un individuo portatore (cioè colui che presenta nel proprio DNA tale variante), sia esso maschio o femmina, potrà trasmettere tale alterazione alla prole con una probabilità pari al 50%, indipendentemente dal sesso del nascituro.

E' difficile definire l'entità del rischio di sviluppare nell'arco della vita un tumore mammario per le donne portatrici di varianti patogenetiche nei geni *BRCA1* e *BRCA2* poiché gli studi a riguardo sono stati effettuati in popolazioni diverse, con approcci diversi (retrospettici, prospettici) e con intervalli di confidenza variabili. Tuttavia, è verosimile stimare il rischio lifetime di sviluppare un tumore mammario per le portatrici di varianti nel gene *BRCA1* pari al 60% circa e al 55% nel gene *BRCA2*.

Tali varianti conferiscono inoltre un rischio aumentato di insorgenza del tumore ovarico/tubarico, che per il gene *BRCA1* è circa del 59%, mentre per il *BRCA2* del 16%. Esse sono inoltre responsabili di un rischio incrementato di tumore mammario maschile, pari all'1-5% per *BRCA1* ed al 5-10% per *BRCA2*. Inoltre anche il rischio di sviluppare un tumore mammario controlaterale a dieci anni dal primo evento è superiore nelle donne portatrici di alterazioni di *BRCA1* e *BRCA2* rispetto a quello delle donne non portatrici (35% vs 5%), in particolare per le portatrici di varianti nel gene *BRCA1*. Alcune evidenze scientifiche sottolineano infine un aumentato rischio per altri tipi di neoplasie in presenza di varianti patogenetiche nel gene *BRCA2*, quali il melanoma, il tumore dello stomaco, del pancreas e delle vie biliari.

I soggetti che presentano un tumore mammario con componente ereditaria possono presentare alcune peculiari caratteristiche cliniche, quali una diagnosi in età precoce, la bilateralità della malattia, la presenza di tumore mammario ed ovarico primitivi nello stesso soggetto, la familiarità, e tra i familiari, soggetti di sesso maschile affetti da tumore mammario. Nelle forme legate ai geni BRCA possono essere presenti anche caratteristiche biologiche tipiche.

Dal punto di vista istopatologico il tumore correlato al gene *BRCA1* si presenta generalmente come un carcinoma invasivo ad alto grado, con elevata conta mitotica ed intensa risposta infiammatoria. Si può evidenziare, inoltre, una più alta incidenza di aspetti di tipo midollare.

Dal punto di vista immunoistochimico e molecolare la maggior parte dei tumori *BRCA1* si presenta con l'assenza di espressione dei recettori ormonali, dell'overespressione della proteina HER2 o dell'amplificazione del gene *HER2* (fenotipo triplo-negativo), elevata frequenza di mutazioni somatiche della proteina p53 e frequente espressione delle citocheratine "basal-type" (CK5/6, CK14). I tumori correlati alla presenza di varianti nel gene *BRCA2* sono invece più simili agli sporadici. Tuttavia, anch'essi sono più spesso ad alto grado, con coesistenza di carcinoma duttale in situ e presentano più spesso una morfologia tubulo-lobulare e lobulare pleomorfica.

Alla luce di queste considerazioni, appare evidente l'importanza del riconoscimento delle pazienti e delle famiglie con sospetta predisposizione ereditaria allo sviluppo del tumore mammario/ovarico, per poterle inserire in un percorso diagnostico-terapeutico appropriato.

Data la complessità di tale quadro, un'ottimale gestione clinica di queste pazienti può essere garantita solo da un'equipe di professionisti con competenze integrate, ovvero in grado di affrontare le problematiche presenti nel percorso di consulenza di genetica oncologica (CGO). A tal fine risulta fondamentale ed

appropriata, durante le diverse fasi della CGO, la continua e stretta collaborazione tra l’Oncologo Medico, il Genetista Medico, il Senologo e Chirurgo Plastico, il Ginecologo, il Radiologo e lo Psicologo.

2. STRUTTURA DELLE LINEE GUIDA

Si specifica che queste linee guida riprendono le proposte contenute nel documento redatto dai componenti del Tavolo AIOM – SIGU Tumori Ereditari, con specifico riferimento ai tumori ereditari della mammella e dell’ovaio del 16.10.2013.

Lo scopo è quello di fornire un indirizzo per ottimizzare l’identificazione dei soggetti potenzialmente a rischio per il carcinoma ereditario-familiare (che per semplicità verrà definito d’ora in avanti familiare), per definirne il rischio, le modalità e tempistiche di sorveglianza, le misure di prevenzione e di trattamento nei casi di carcinoma accertato.

In dettaglio il documento è stato suddiviso nei seguenti capitoli:

- consulenza di genetica oncologica (definizione degli elementi essenziali per selezionare i soggetti da inviare alla consulenza e delle modalità d’esecuzione);
- test genetico (descrizione della metodologia utilizzata e dell’interpretazione dei possibili risultati);
- misure di sorveglianza (descrizione delle metodiche di prevenzione secondaria più efficaci e della loro applicazione a seconda delle diverse fasce d’età);
- riduzione del rischio (illustrazione delle misure di riduzione del rischio sia di tipo medico che chirurgico);
- trattamento del carcinoma mammario ereditario (valutazione e discussione delle opzioni terapeutiche disponibili)
- consulenza psicologica (descrizione delle modalità più opportune per l’intervento dello psicologo).

3. METODOLOGIA DI LAVORO

In ogni capitolo viene riportato lo stato dell’arte dell’argomento trattato, al termine del documento i concetti essenziali ad uso immediato nella pratica clinica

4. CONSULENZA GENETICA ONCOLOGICA (CGO)

La Consulenza Genetica Oncologica (CGO) è un processo di comunicazione che si svolge in più momenti ad opera di un team multidisciplinare (Fig 1). Durante i vari colloqui vengono affrontate problematiche umanitarie, scientifiche, metodologiche, di sorveglianza e di cambiamenti delle abitudini di vita. E’ pertanto importante che i colloquio della CGO pre e post test si svolgano in un momenti separati rispetto ad altre visite di routine, viste la delicatezza e la peculiarità degli argomenti trattati. Il soggetto viene infatti informato della possibilità di avere lui stesso un problematica oncologica su base genetica, che potrebbe essere presente già nei suoi familiari ed essere trasmessa alla prole. Viene inoltre informato del significato della “predisposizione genetica”, delle conseguenze a breve e lungo termine (in termini di terapia), e deve essere supportato nelle scelte migliori per sè stesso, a partire dalla possibilità di decidere se effettuare il test genetico fino alla scelta di effettuare interventi di chirurgia profilattica.

4.1 Fase preliminare (invio alla CGO)

In considerazione dell'importante finalità della CGO, ovvero l'identificazione della popolazione più a rischio di sviluppare una patologia oncologica, è fondamentale sensibilizzare a tale argomento tutta la classe medica, al di là della specifica specializzazione di ognuno. Bisogna sottolineare che solo una piccola parte dei soggetti affetti da neoplasia avrà necessità di una valutazione genetica-oncologica e che pertanto è necessario saper riconoscere le situazioni che realmente necessitano di tale approccio. Le neoplasie riconducibili ad una predisposizione geneticamente determinata infatti rappresentano solo una minoranza di tutte le neoplasie, ed è auspicabile che vengano indirizzati alla CGO solo quegli individui che possano effettivamente beneficiarne, ovvero quelli in cui l'utilità clinica sia indiscussa, sia in termini preventivi che terapeutici. Nella realtà attuale, infatti, dove l'incidenza di tumore è in continua crescita ed i media divulgano la possibilità di prevenzione, è sempre più frequente la condizione in cui sia una richiesta da parte del paziente o dei suoi familiari a generare la discussione, ma è importante sottolineare che nella maggior parte di questi casi non sussiste un'indicazione appropriata ad avviare approfondimenti genetici. E' importante innanzitutto informare i Medici Specialisti ed i Medici di Medicina Generale (MMG) che, nella fase preliminare di valutazione del rischio, finalizzata all'invio in CGO, non è necessario raccogliere le informazioni di tutto l'albero genealogico del paziente, bensì sono sufficienti le principali informazioni riguardanti i parenti più prossimi (I grado) e l'età di insorgenza dei tumori riferiti per fornire un primo, generale orientamento. In secondo luogo, è opportuno raccomandare che l'indirizzamento alla CGO deve tener conto, da parte del Medico, anche delle condizioni fisiche, psicologiche e relazionali del paziente in quel momento particolare della sua storia, e del suo grado di motivazione ad intraprendere tale percorso. Viste le forti implicazioni dal punto di vista prognostico/terapeutico e psicologico che possono insorgere a fronte di una valutazione genetica, è infatti fondamentale che la decisione sia condivisa in primis con il paziente stesso, informato in maniera adeguata di tutti i possibili risvolti, sempre nel rispetto delle linee guida concordate a livello nazionale ed internazionale secondo i criteri dell'Evidence Based Medicine.

4.2 Fase pre-test (I colloquio in CGO)

Il primo colloquio della CGO (fase pre-test) costituisce un atto medico specialistico finalizzato a:

- Ricostruire l'anamnesi oncologica personale e familiare considerando anche le generazioni più lontane (fino al 3° grado di parentela, sia dal ramo materno che paterno)
- Revisionare la documentazione clinica disponibile del paziente stesso e degli altri membri della famiglia affetti da tumore
- Valutare la probabilità *a priori* di trovare una predisposizione genetica. Presso alcuni CGO di II livello vengono utilizzati modelli di calcolo statistico di predizione del rischio di ammalarsi e della probabilità *a priori* di alterazione nei geni BRCA (es. Gail, Claus, Cuzick-Tyrer, BRCAPRO, BOADICEA). Tali modelli sono in grado di dare risultati pressochè simili, anche se non è definibile la soglia di "alto rischio". Alcuni Centri, infatti, utilizzano una soglia >10% per le pazienti da avviare al test genetico, altri superiore. Pertanto, tali modelli non costituiscono attualmente la modalità utilizzata comunemente per l'avvio di un test genetico.
- Verificare l'appropriatezza della richiesta dell'analisi genetica, in conformità con i criteri di selezione proposti a livello dei singoli Centri sulla base delle linee guida nazionali ed internazionali.
- Proporre l'analisi genetica ed illustrare i possibili risultati
- Spiegare le implicazioni relative al risultato circa la sorveglianza, la chirurgia profilattica e la farmaco prevenzione

- Spiegare le possibili implicazioni nei confronti degli altri membri della famiglia (modalità di trasmissione dell'eventuale alterazione riscontrata dal test)
- Discutere il potenziale impatto psicologico (paura, angoscia, dubbi) connesso all'esecuzione dell'analisi genetica e quindi la possibilità di avvalersi di un supporto psicologico sia in fase pre che post test.
- Esporre le modalità di esecuzione dell'analisi genetica e i tempi necessari per la refertazione

Al termine del colloquio, qualora il paziente decida di sottoporsi a tale analisi, si procede alla firma del consenso informato, che deve necessariamente riprendere tutti gli aspetti discussi durante la consulenza ed essere sufficientemente chiaro perché il paziente lo comprenda in ogni parte. Il consenso informato deve essere controfirmato da chi richiede l'analisi ed una copia rilasciata al paziente.

5. CRITERI DI ELEGGIBILITÀ AL TEST

A causa della loro complessità e delle relative implicazioni di carattere clinico-prognostico, psico-sociale, etico e legale ed economici, è opportuno che l'applicazione dei test genetici per l'identificazione di un rischio ereditario di cancro debba essere limitata ai soli soggetti accuratamente selezionati secondo modalità ben definite. Di seguito vengono pertanto riportati i criteri suggeriti al fine di individuare le persone e/o famiglie alle quali proporre l'esecuzione dell'analisi genetica per sospetta predisposizione al carcinoma della mammella e/o dell'ovaio/tube, nello specifico i criteri d'accesso per il test BRCA:

5.1 Individui affetti senza storia familiare

- carcinoma della mammella ≤ 36 anni
- carcinoma della mammella + carcinoma ovarico a qualsiasi età
- carcinoma della mammella bilaterale ≤ 50 anni
- carcinoma della mammella ad istologia tripla negativa ≤ 50 anni
- carcinoma della mammella maschile, a qualsiasi età
- carcinoma ovarico (o tubarico) ≤ 50 anni o sieroso ad alto grado a qualsiasi età

5.2 Individui affetti con storia familiare

Individui affetti da carcinoma della mammella < 50 anni e con storia familiare:

- 1 familiare * affetto da carcinoma della mammella ≤ 50 anni
- 1 familiare * affetto da carcinoma della mammella bilaterale a qualsiasi età
- 1 familiare * affetto da carcinoma ovarico (o tubarico) a qualsiasi età

Individui affetti da carcinoma della mammella > 50 anni e con storia familiare:

- 2 familiari * affetti da carcinoma della mammella/ovaio a qualsiasi età

Individui affetti da carcinoma ovarico/tubarico:

- 1 familiare * affetto da carcinoma ovarico (o tubarico) a qualsiasi età

note:

- le caratteristiche devono essere presenti o nel ramo materno o nel ramo paterno, i parenti affetti nei due rami non si sommano.

- i familiari affetti devono essere parenti di I° grado tra loro; nel ramo paterno, zie paterne, nonna paterna e cugine (figlie di fratello del padre) sono considerati dal punto di vista genetico come parenti di I° grado e non di II o III.
- Nelle situazioni in cui è difficile raccogliere informazioni sui familiari (parenti deceduti in età giovanile o mai conosciuti), nelle famiglie con pochi parenti (figli unici, genitori figli unici), oppure nelle famiglie con molti soggetti di sesso maschile, l'offerta del test genetico può essere presa in considerazione anche se i criteri di eleggibilità non sono rispettati appieno.

5.3 Individui sani con storia familiare comprendente:

1 familiare affetto da:

- carcinoma della mammella ≤ 36 anni
- carcinoma della mammella + carcinoma ovarico a qualsiasi età
- carcinoma della mammella bilaterale ≤ 50 anni
- carcinoma della mammella ad istologia tripla negativa ≤ 50 anni
- carcinoma della mammella maschile, a qualsiasi età
- carcinoma ovarico (o tubarico) ≤ 50 anni o sierosi ad alto grado ad ogni età

oppure:

- 2 familiari di I grado affetti o che abbiano sviluppato un carcinoma della mammella ≤ 50 anni
- 1 familiare di I grado affetto o che abbiano sviluppato un carcinoma della mammella ≤ 50 anni + 1 familiare di I grado affetto o che abbia sviluppato ca. mammella bilaterale a qualsiasi età
- 1 familiare di I grado affetto o che abbia sviluppato un carcinoma della mammella ≤ 50 anni + 1 familiare di I grado affetto o che abbia sviluppato un carcinoma ovarico (o tubarico) a qualsiasi età
- 2 familiari di I grado affetti o che abbiano sviluppato carcinoma ovarico (o tubarico) a qualsiasi età

oppure :

- 3 familiari di I grado o che abbiano sviluppato carcinoma della mammella o ovarico a qualsiasi età

5.4 In ogni caso, soggetti sani o malati che presentano un familiare con variante patogenetica accertata.

Nei casi in cui il paziente decida, per qualsiasi ragione, di non effettuare il test genetico, la formulazione del rischio oncologico può essere effettuata *a priori*, sulla base dei dati clinici forniti. In tal caso è necessario spiegare al paziente i limiti connessi a tale valutazione, legati fondamentalmente alla variabilità individuale, alla presenza di fattori di rischio presunti ma non identificabili con sicurezza, ed alla frequente imprecisione o scarsa attendibilità dei dati anamnestici familiari.

6. TEST GENETICO

6.1. Definizione e finalità dei test genetici

Analisi a scopo clinico di DNA, RNA, cromosomi, proteine, metaboliti o altri prodotti genici, eseguita per evidenziare marcatori genotipici, cariotipici o fenotipici correlati con patologie ereditabili umane. Nelle forme di predisposizione ereditaria al tumore i test genetici possono essere distinti in:

- test diagnostici: consentono di effettuare una diagnosi o di confermare, in una persona affetta, un sospetto clinico; nel caso specifico, il ruolo preponderante di un'alterazione dei geni indagati nell'insorgenza della patologia tumorale;
- test predittivi: consentono di individuare la presenza di un'alterazione genetica associata ad un aumentato rischio di sviluppare una determinata patologia in soggetti ancora asintomatici.

6.2. Procedure e metodi di analisi

I test per l'identificazione di una predisposizione ereditaria allo sviluppo di tumore mammario/ovarico consistono nella ricerca di varianti nel DNA costituzionale. Il campione biologico prevalentemente utilizzato per l'analisi è il sangue periferico. Viene eseguita una ricerca nei geni associati ad un rischio di sviluppo di tumore della mammella superiore a quello della popolazione generale. I due geni maggiormente coinvolti nella predisposizione allo sviluppo di tumore mammario sono *BRCA1* e *BRCA2*, le cui alterazioni sono in grado di spiegare circa 1/3 dei casi di tumore mammario ereditario. Vi sono anche altri geni noti che conferiscono un alto rischio di tumore mammario (*TP53*, *PTEN*, *CDH1*, *LKB1*), ma la presenza di varianti in tali geni è estremamente rara.

6.3 Scelta del caso da sottoporre al test genetico BRCA

La scelta del caso indice rappresenta uno dei fattori più importanti per un corretto inquadramento del rischio genetico della famiglia. L'esito di un test genetico per la valutazione del rischio oncologico ha infatti conseguenze e finalità diverse a seconda dell'individuo che si sottopone a tale indagine. Pertanto, è di fondamentale importanza, ai fini dell'attendibilità del risultato, iniziare l'analisi dal soggetto con probabilità *a priori* più alta di avere un'alterazione genetica predisponente (es. età più giovane di insorgenza del tumore mammario o ovarico, tumore mammario bilaterale, tumore della mammella maschile). Quest'ultimo (definito caso indice) può essere il soggetto stesso che si presenta alla CGO o un suo familiare, selezionato tramite la revisione attenta della documentazione fornita.

In alcune situazioni in cui la scelta del caso indice è difficoltosa (per esempio per assenza di almeno un familiare affetto vivente, mancanza di collaborazione del familiare selezionato, paura di sottoporsi al test, non interesse, lontananza geografica) l'analisi può essere proposta ad un altro soggetto, anche non affetto. Inoltre, la rivalutazione della storia oncologica potrebbe verificare la presenza di criteri per la proposta di altre indagini genetiche.

6.4 Caratteristiche del laboratorio per l'interpretazione del test genetico

L'interpretazione clinica del test genetico spetta al laboratorio dove è eseguita tale indagine. L'utilità clinica del test genetico è infatti fortemente correlata alla corretta interpretazione delle varianti identificate che deve essere fornita dal laboratorio in maniera chiara con specifici riferimenti tecnici/bibliografici.

L'analisi dei geni BRCA deve essere effettuata in laboratori certificati che hanno definito a priori tutto il percorso dell'analisi, dai moduli di richiesta dell'esame al trattamento del campione, al tipo di tecnologia utilizzata e al processo di refertazione. Poiché lo spettro mutazionale dei geni BRCA è molto eterogeneo è indispensabile che nel laboratorio vi sia l'expertise per interpretare qualsiasi risultato ottenuto dall'analisi genetica. Ciascun laboratorio deve attenersi, per l'interpretazione dei dati di laboratorio, alle linee guida scelte tra quelle delle società scientifiche o quelle dei vari consorzi internazionali che se ne occupano.

Per esempio, nel 2014 sono state pubblicate dalla Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) in collaborazione con l'Associazione Italiana Oncologi Medici (AIOM), le linee guida per l'interpretazione dei risultati dei test genetici in oncologia. Nel 2015 il consorzio ENIGMA (Evidence-based Network for the

Interpretation of Germline Mutant Allele), che si occupa dello studio e dell'interpretazione delle varianti a significato incerto nei geni BRCA e negli altri geni di suscettibilità al tumore mammario, ha stilato dei criteri di classificazione per le varianti nei geni BRCA, ai quali i laboratori possono far riferimento (<https://enigmaconsortium.org/>).

Il processo di classificazione delle varianti è molto complesso e si basa su diverse evidenze, tra cui: caratteristiche molecolari delle varianti, dati di laboratorio riguardanti la funzionalità del prodotto proteico, test per evidenziare alterazione del processo di splicing o dell'espressione, dati epidemiologici e di co-occorrenza della variante con varianti a significato patogenetico certo e correlazione con il fenotipo del caso indice. Vengono anche utilizzate piattaforme informatiche che, tramite programmi di predizione in silico, valutano l'effetto della variante sulla struttura/funzione della proteina e sul processo di splicing. Inoltre può essere verificata la presenza della variante individuata nei database a disposizione, per valutarne frequenza ed eventuale interpretazione. Non sempre, pur seguendo tali procedure, è possibile giungere ad un'interpretazione utile nella pratica clinica.

Il sistema di classificazione delle varianti più utilizzato, redatto dal gruppo IARC (International Agency for Research on Cancer) (Plon et al., 2008) e dall'American College Medical Genetics and Genomics in collaborazione con l'Association for Molecular Pathology (ACMGG-AMP, - Richards et al., 2015), suddivide le varianti in 5 categorie:

- Patogenetica (classe 5; probabilità di essere causativa >0.99)
- Probabilmente patogenetica (classe 4; probabilità di essere causativa tra 0.95 e 0.99)
- Di incerto significato clinico (classe 3; "VUS")
- Probabilmente benigna (classe 2; probabilità che abbia un effetto clinico tra 0.001 e 0.049)
- Benigna (classe 1; probabilità che abbia significato clinico <0.001)

Classe 5 e classe 4 sono le varianti che implicano l'adozione di screening e misure preventive per alto rischio e la possibilità di estensione del test ai familiari. Nelle classe 3 il follow-up verrà organizzato in base alla storia familiare e agli altri fattori di rischio. Nelle classi 1 e 2 la probabilità che le varianti siano correlate all'insorgenza di tumore è estremamente bassa.

6.5 Risultato del test genetico BRCA e gestione del risultato

Durante la CGO post test l'equipe multidisciplinare, composta da medici specialisti con competenze integrate, illustra il risultato al paziente ed il relativo rischio di ammalarsi, le implicazioni clinico-psicologiche associate, le diverse opzioni medico/chirurgiche per terapia e follow-up e la possibilità di coinvolgere i familiari. Obiettivo della CGO post-test è di fornire, infatti, al paziente tutte le indicazioni per renderlo più consapevole di fronte a qualsiasi decisione futura. Inoltre viene spiegata l'importanza di mantenere i contatti con il Centro di CGO, per eventuali successivi approfondimenti diagnostici e/o per motivi di ricerca.

I risultati del test genetico sono:

a. Test "positivo": l'analisi ha permesso di identificare una variante patogenetica o probabilmente patogenetica, ovvero associabile ad un rischio oncologico elevato. Questo risultato permette di confermare l'interessamento dei geni BRCA nell'insorgenza della neoplasia in un soggetto affetto e di poter verificare la presenza/assenza di tale variante nei familiari affetti/sani. Permette inoltre di modificare o intensificare i protocolli di prevenzione nel paziente e nei suoi familiari. Tali protocolli devono comunque anche tenere in

considerazione la situazione oncologica in corso (prognosi malattia). Soggetti con varianti patogenetiche hanno un rischio oncologico aumentato per tutta la vita di sviluppo di tumori della mammella/ovaio ma non sono necessariamente destinati ad ammalarsi. Tale rischio non è infatti quantificabile nel singolo soggetto poiché non dipende esclusivamente dalla variante accertata ma anche dalla presenza concomitante di altri fattori non noti che interagiscono con la componente genetica.

b. Test “non informativo” o “non conclusivo”: l’analisi non ha permesso di identificare alcuna variante. In questo caso, non è possibile escludere la presenza di una predisposizione allo sviluppo di neoplasie in altri geni non noti o attualmente in fase di studio, oppure la presenza di varianti in zone del gene non indagate (regioni introniche, promotori...etc). Di fatto, anche se la selezione del caso indice è stata eseguita nella maniera più corretta ed il rischio oncologico familiare a priori è molto alto, la maggior parte dei risultati dei test genetici BRCA ricade in questo ambito, proprio per l’eterogeneità genetica di questa malattia. Di conseguenza, la valutazione del rischio oncologico e le misure di prevenzione clinico-strumentale possono essere stabilite in base alla storia oncologica personale e familiare. E’ importante che rimanga un contatto tra il soggetto con test non informativo ed il centro di CGO oppure il laboratorio dove ha eseguito il test affinché, qualora dovessero esserci delle modifiche significative nella storia familiare, che è sempre dinamica, o ci fossero aggiornamenti a livello genetico, sia possibile rivedere la situazione familiare e proporre nuove indagini.

c. “Varianti di incerto significato clinico” (Variant Unknown Significance - VUS): rappresenta il risultato di più difficile gestione clinica. L’analisi dei geni BRCA ha permesso di identificare una variante alla quale, allo stato attuale delle conoscenze, non è possibile associare un significato clinico certo, e quindi un rischio oncologico, per mancanza di dati sperimentali ed informazioni genetiche/epidemiologiche. Per l’interpretazione di questo risultato è di estrema necessità la competenza del laboratorio, a cui spetta giustificare nel referto tale riscontro. La consegna di un risultato di VUS deve essere effettuata da uno specialista che sia stato in grado di valutare l’interpretazione dei dati fornita dal laboratorio. La gestione delle pazienti con VUS si basa sulla valutazione dell’anamnesi oncologica del soggetto che si è sottoposto al test e al rischio oncologico familiare a priori. Non è indicata l’estensione dell’analisi nei familiari a scopo clinico, anche se potrebbe essere utile ai fini di ricerca (es. per analisi di segregazione).

d. Test “negativo”: la variante patogenetica identificata in un familiare non è stata riscontrata nel soggetto che ha eseguito il test. In questo caso, se il soggetto è sano, il risultato riporta il suo rischio oncologico per tumore della mammella e dell’ovaio a livelli simili a quelli della popolazione generale e comporta un grosso beneficio psicologico. Esistono tuttavia situazioni che limitano l’interpretazione di un risultato negativo.

E’ il caso di test eseguiti in soggetti con grado di parentela lontano rispetto al caso indice. Se il soggetto con risultato negativo è affetto da tumore mammario, viene definito fenocopia poiché non è possibile escludere che la sua malattia sia correlata ad altri fattori genetici diversi dalla variante identificata nella famiglia o sia dipesa da cause multifattoriali (tumori sporadici). Esiste la possibilità di fenocopie anche tra i parenti di I grado di un soggetto portatore di mutazione, ma l’evenienza non è molto comune.

Nelle situazioni in cui il caso indice è rappresentato da un soggetto sano il risultato di un test completo BRCA è informativo solo se viene identificata una variante a significato patogenetico. Nel caso in cui, invece, non venga identificata alcuna variante, l’interpretazione è più complessa: il risultato potrebbe infatti essere un vero negativo, ovvero il caso indice non ha ereditato la variante eventualmente presente nel familiare

affetto non testato (d), oppure indeterminato, poiché nella famiglia potrebbero non essere presenti varianti nei geni BRCA (b).

7. METODOLOGIA

La metodologia di esecuzione dei test genetici ha subito molti cambiamenti negli ultimi anni. A livello tecnico, la metodologia correntemente più utilizzata è il sequenziamento secondo Sanger dell'intera regione codificante e delle giunzioni esone-introne dei geni *BRCA1* e *BRCA2*, integrata dalla tecnica di Multiplex-Ligation Probe Amplification (MLPA) per la ricerca di grossi riarrangiamenti genomici (duplicazioni o delezioni di esoni o parti di essi).

Negli ultimi anni si sta valutando l'impiego clinico di una nuova tecnologia, chiamata Next Generation Sequencing (NGS), che è in grado di analizzare contemporaneamente più geni di suscettibilità ai tumori. Questa procedura ha inoltre tempi d'esecuzione più brevi e costi più contenuti. Gli svantaggi sono fondamentalmente correlati al fatto che nei pannelli di geni disponibili sul mercato sono compresi alcuni geni per i quali non sono ancora stati eseguiti degli studi epidemiologici che ne abbiano verificato la penetranza, l'incidenza nella varie popolazioni e l'effettiva utilità clinica.

Tramite NGS sono inoltre in aumento il numero di VUS identificate in geni ancora relativamente poco studiati e quindi difficilmente interpretabili. In considerazione della possibilità di studiare contemporaneamente più geni di suscettibilità a diversi tipi di tumore, è indispensabile che la CGO preveda uno specifico percorso diagnostico a priori per ciascuna patologia che potrà essere indagata. Nel consenso informato per NGS deve essere prevista la possibilità che il paziente neghi il consenso per l'analisi di alcuni geni.

Indipendentemente dalla tecnica di analisi utilizzata, il laboratorio deve riportarne la sensibilità, la specificità ed i limiti nel referto.

8. ALTRI GENI DI SUSCETTIBILITÀ ALLO SVILUPPO DEL TUMORE MAMMARIO

Oltre ai geni *BRCA1* e *BRCA2* sono noti anche altri geni ad alta penetranza che causano sindromi in cui è riportato un rischio di tumore della mammella superiore a quello della popolazione generale: *TP53*, responsabile della sindrome di Li Fraumeni, *PTEN*, responsabile della sindrome di Cowden, *CDH1*, responsabile del cancro gastrico ereditario diffuso ed *STK11*, responsabile della sindrome di Peutz-Jeghers. Alcuni dati specifici raccolti durante la CGO, come la presenza di altre neoplasie oltre al tumore mammario/ovarico nel paziente stesso e/o nei suoi familiari, la presenza di specifiche lesioni cutanee (ad esempio tricolemmomi o lipomi) o un esame istologico del tumore mammario indicativo di istotipo lobulare, sono ad esempio elementi che possono orientare lo specialista sull'eventuale proposta di ulteriori approfondimenti genetici.

Le varianti patogenetiche identificate in questi geni sono estremamente rare. Tuttavia, la loro presenza può comportare un rischio aumentato per neoplasie in altre sedi oltre alla mammella (ad esempio utero, tiroide, stomaco, sarcomi), in diverse fasce d'età oppure rendere i tessuti maggiormente sensibili a trattamenti radianti (minor capacità di riparare i danni cellulari radio-indotti). Ne deriva che in questi casi l'attivazione di un piano di prevenzione/cura oncologica è più complesso e meno standardizzato e che

l'impatto emotivo è più significativo perchè il rischio oncologico può coinvolgere diversi organi a differenti età (anche infantile).

Pertanto, l'utilità di tali test deve essere valutata in base all' impatto clinico nel singolo individuo e deve essere garantito il sostegno da parte di un'equipe che si faccia carico delle diverse problematiche connesse ad un eventuale risultato positivo. A livello internazionale si segnalano le linee guide NCCN per l'indicazione e la gestione clinica ai test genetici per *TP53* e *PTEN*.

Vi sono altri geni a penetranza moderata per lo sviluppo di tumore mammario (*PALB2*, *ATM*, *FANCM*, *RECQL*). La dimensione del rischio oncologico ad essi connessa non è stata ancora definita o è stata valutata in pochi studi preliminari. Alcuni di questi geni sono tuttavia inclusi nei pannelli utilizzati per il NGS; la comunicazione del risultato al paziente risulta molto complessa causa l'assenza di dati certi di associazione tra varianti e rischio di tumore. Attualmente l'utilizzo di questi test nella pratica clinica è molto prematuro.

9. MODALITÀ DI REFERTAZIONE

Oltre ai dati utili per l' identificazione del soggetto in analisi e del laboratorio che ha eseguito il test, i referti delle analisi genetiche devono contenere le sotto indicate informazioni necessarie per la corretta interpretazione del risultato del test:

- natura del materiale biologico analizzato (DNA, RNA o altro);
- tessuto di provenienza di tale materiale (in particolare occorre specificare se si tratta di tessuto normale o tumorale);
- data di raccolta del materiale biologico in esame;
- gene/i oggetto/i dell'analisi;
- regioni geniche esaminate;
- metodiche utilizzate e loro sensibilità analitica (vedi punto 5);
- sequenza genica di riferimento (utilizzando i codici di riferimento delle banche dati genetiche);
- descrizione delle alterazioni osservate rispetto alle sequenze di riferimento, utilizzando la nomenclatura stabilita dalle linee-guida internazionali; HGVS
- descrizione del significato funzionale della alterazione identificata secondo lo schema di classificazioni delle varianti (a 5 punti) e la correlazione con il fenotipo del paziente;
- segnalazione di quali varianti non vengono indicate nel referto (ad esempio polimorfismi comuni e varianti benigne, cioè a scarso o nullo significato clinico);
- citazione dei dati di letteratura a supporto dell'interpretazione del risultato dell'analisi (dati letteratura, database consultati).

10. MISURE DI SORVEGLIANZA

La proposta di un protocollo di sorveglianza clinica per i soggetti ad alto rischio familiare deve tenere in considerazione alcuni punti essenziali:

- l'età di insorgenza del tumore della mammella si sta progressivamente spostando verso le fasce più giovani della popolazione. Tale tumore rappresenta infatti ad oggi il 41% di tutte le neoplasie diagnosticate nelle donne prima dei 50 anni, ovvero proprio nella fascia d'età in cui i programmi di screening sono di difficile attuazione e sempre dibattuti;

- il rischio dato dall'esposizione a radiazioni ionizzanti (es. esame mammografico) è più elevato nella popolazione più giovane. Gli individui portatori di varianti patogenetiche potrebbero avere maggiore suscettibilità a causa della minor capacità di riparare i danni cellulari radioindotti;
- la sensibilità dell'esame mammografico nelle mammelle più "dense", caratteristiche dell'età più giovane, è ridotta;
- alcune caratteristiche istologiche tipiche dei tumori mammari BRCA correlati sono l'elevata velocità di proliferazione cellulare e l'alto grado di differenziamento.

Per tutti questi motivi si ritiene che i soggetti ad alto rischio familiare richiedano un protocollo di sorveglianza intensivo, anche prendendo in considerazione la proposta di procedure diagnostiche più costose in termini sia "economici" che di "rischio", inteso come aumento dei falsi positivi (es. utilizzo della RMN mammaria). Il protocollo di sorveglianza proposto in tali soggetti è il seguente:

- Fra i 18-25 anni: autoesame ogni 3-4 mesi e visita senologica
- Fra i 25 anni e i 30 anni: visita clinica semestrale, ecografia mammaria semestrale, RM annuale
- Fra i 30 anni e i 35 anni: visita clinica semestrale, ecografia mammaria semestrale, RM annuale, mammografia annuale digitale o a bassissima dose = dose ghiandolare media complessiva < 4 mGy (= solo oblique), visita ginecologica + ecografia trans vaginale e dosaggio del marcatore Ca 125 con cadenza semestrale
- Fra i 35 e i 50 anni: visita clinica semestrale, ecografia mammaria semestrale, mammografia annuale digitale o a bassa dose (dose ghiandolare media complessiva <8 mGy), RM annuale, visita ginecologica + ecografia trans vaginale e dosaggio del marcatore Ca 125 con cadenza semestrale
- Al di sopra dei 50 anni: visita clinica semestrale, mammografia annuale standard, ecografia mammaria (a giudizio del Radiologo), RM annuale, visita ginecologica + ecografia trans vaginale e dosaggio del marcatore Ca 125 con cadenza semestrale.

Non vi sono ancora sufficienti evidenze sull'utilità del marcatore HE4 associato al CA125 per l'identificazione precoce del tumore ovarico nei soggetti a rischio

Nei soggetti di sesso maschile portatori di mutazioni BRCA1/2 non vi sono protocolli sorveglianza strumentale prestabiliti. Lo strumento più efficace è l'autoesame mensile.

11. PREVENZIONE PRIMARIA

Uno stile di vita sano, basato principalmente su una dieta varia ed equilibrata, un'attività fisica regolare, l'astensione dal fumo e dall'abuso di alcool, è una condizione fondamentale ed imprescindibile per la prevenzione dai tumori e dovrebbe essere adottato sia dalle donne affette che da quelle sane con varianti genetiche.

TERAPIA CHIRURGICA NELLE PAZIENTI AFFETTE

La disponibilità del test genetico con un risultato positivo o con presenza di una variante genetica di classe 4 o 5 in una donna affetta prima dell'intervento chirurgico per tumore primario permette di pianificare i tempi e le modalità dell'intervento stesso.

La chirurgia mammaria nelle pazienti affette con variante genetica patogenetica accertata implica alcune considerazioni sul tipo di intervento da proporre. La presenza di una variante patogenetica è segno, infatti, che entrambe le mammelle sono ad alto rischio di malattia, anche se ciò non è prevedibile con certezza. A

fronte di una malattia in atto può essere ragionevole proporre alla paziente un intervento radicale (mastectomia unilaterale) piuttosto che una chirurgia conservativa e di proporre in un secondo momento l'intervento sull'altra mammella. Questo al fine di valutare i fattori prognostici della prima malattia e di lasciare alla paziente il tempo di elaborare i cambiamenti in atto nel suo corpo. La scelta di un doppio intervento radicale contestuale deve essere comunque discussa con la paziente in maniera esaustiva, tenendo in considerazione il suo stato psicologico ed il disagio causato dalla presenza della variante genetica, ma spiegando come verrà modificata l'immagine di sé e tutto quello a ciò correlato.

L'intervento conservativo seguito dalla biopsia del linfonodo sentinella/linfadenectomia ascellare e radioterapia è sempre proponibile, anche se vi sono attualmente primi dati scientifici circa la suscettibilità del tessuto mammario giovanile alle radiazioni.

Al contrario, nelle situazioni in cui è stato individuato un alto rischio genetico ma il test non è a disposizione, è opportuno organizzarsi per avere il risultato prima dell'intervento, magari appoggiandosi a Strutture italiane o estere che siano in grado di fornire un risultato affidabile nei tempi stabiliti per l'intervento. Contestualmente, è fondamentale che la paziente venga indirizzata tempestivamente ad un percorso di CGO, in modo che, anche se dovrà effettuare delle scelte in tempi brevi, sappia fornire un consenso informato consapevole e adatto alla sua situazione.

La prevenzione primaria del tumore mammario nei soggetti con variante patogenetica accertata può essere messa in atto mediante due tipologie distinte di intervento che possono però considerarsi complementari: la chirurgia profilattica, meglio definita, chirurgia di "riduzione" del rischio " (mammaria o MaRR ed annessiale o RRSO) e la farmaco prevenzione.

11.1 MaRR con ricostruzione immediata : rappresenta ad oggi la strategia terapeutica più efficace e duratura nella prevenzione dell'insorgenza del tumore della mammella controlaterale nelle donne affette e nelle donne sane; la riduzione del rischio di insorgenza di tumore mammario è circa del 90%, con raggiunta del 95% se viene eseguita anche l' RRSO. Il suo ruolo, tuttavia, è tuttora dibattuto per molteplici ragioni: motivazioni psicosociali, insufficienza di prove circa la sua reale efficacia in termini di sopravvivenza globale sia nelle donne con precedente neoplasia che nelle sane e per la ormai raggiunta consapevolezza che la maggior parte delle neoplasie mammarie è oggi curabile con interventi di chirurgia conservativa.

Nelle donne già affette da tumore mammario, il ruolo della chirurgia profilattica controlaterale vs chirurgia conservativa è stato valutato nell'ambito di diversi studi. Una metanalisi di 10 trials ha evidenziato che nelle donne con variante patogenetica nei geni *BRCA1* o *BRCA2* e sottoposte a chirurgia conservativa, il rischio di tumore ipsilaterale era più alto rispetto alle donne senza varianti patogenetiche accertate ad un follow-up mediano di ≥ 7 anni (RR 1.5 p= 0.003). Anche il rischio di tumore controlaterale, soprattutto se il primo tumore era insorto in giovane età, era incrementato (RR 3.56 95% CI 2.50-5.08, p<0.001).

In termini di sopravvivenza globale non ci sono invece sufficienti evidenze a sostegno dell'efficacia della mastectomia profilattica controlaterale. Heemskerk-Gerritsen et al. ha pubblicato nel 2015 uno studio condotto su più di 500 donne BRCA mutate ed affette da tumore mammario, sottoposte a sola chirurgia conservativa vs chirurgia profilattica controlaterale: ad un follow up di 15 anni l'analisi ha confermato un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza globale per le pazienti che avevano optato per la chirurgia profilattica controlaterale. Il beneficio si è dimostrato più evidente soprattutto nelle pazienti più giovani (<40 anni) ed a buona prognosi (grading 1-2, recettori ormonali positivi, non candidate a

chemioterapia adiuvante). Un ulteriore lavoro dimostra che mentre la MaRR, la RRSO e la mastectomia profilattica controlaterale sono sicuramente in grado di diminuire il rischio di tumore mammario ma la sola MaRR bilaterale non si associa a diminuito rischio di morte per tutte le cause.

Secondo i criteri Eusoma tale intervento dovrebbe garantire risultati eccellenti in almeno il 75% dei casi, asimmetrie in non più del 20%, complicazioni minori (infezioni, piccole aree di necrosi) e contratture capsulari in non più del 10%. L'indicazione alla biopsia del linfonodo sentinella non trova un consenso generale.

Da una parte sono dunque evidenti i vantaggi di una MaRR: efficacia nel ridurre in maniera permanente il rischio di tumore mammario, anche se non di azzerarlo, e nel ridurre di conseguenza l'ansia di ammalarsi, ed in taluni casi, miglioramento sul piano estetico di una situazione preesistente.

Vanno però portati all'attenzione della paziente anche i potenziali svantaggi: si tratta di una chirurgia maggiore, quindi drastica, traumatica ed irreversibile, l'esito cosmetico, anche se eseguita da chirurghi molto esperti ed abili, può deludere le aspettative in quanto può non consentire un ripristino completo della situazione originaria, possono insorgere in tempi precoci e/o tardivi alcune complicanze (ad es sovrainfezioni, la retrazione capsulare, l'insensibilità della zona, asimmetria, cicatrici evidenti), non sarà possibile l'allattamento dell'eventuale prole, potrebbe insorgere disagio psicologico e relazionale con il partner.

Bisogna sottolineare che esistono anche situazioni in cui la MaRR non è indicata: test genetico non informativo, test con presenza di varianti a significato incerto di classe 1,2,3 o test non disponibile; s. di Munchausen e disturbi psicologico/psichiatrici maggiori; rischio operatorio superiore ai benefici ottenibili; aspettative irrealistiche da parte della donna; prognosi della malattia.

In conseguenza di tali implicazioni un corretto approccio chirurgico è imprescindibile dalla condizione che le donne candidate prendano una decisione stabile e consapevole. A tal fine deve rendersi necessario un supporto psicologico e multidisciplinare adeguato, sia durante la fase decisionale che nei tempi successivi all'intervento, e potrebbe essere ragionevole fornire alla paziente un consenso informato che includa tutto quanto riportato in precedenza.

11.2 RRSO

Le donne portatrici di varianti patogenetiche nei geni *BRCA1* e *BRCA2* hanno un rischio molto più elevato nel corso della vita di sviluppare un tumore ovarico/tubarico rispetto alla popolazione generale. L'istotipo più presente nelle pazienti mutate è il carcinoma sieroso ad alto grado, che rappresenta uno dei tumori più aggressivi dell'ovaio. Il rischio per tumore ovarico può arrivare a circa il 60% nelle pazienti con varianti patogenetiche nel gene *BRCA1* e al 20% nel gene *BRCA2*. Poiché non vi sono ad oggi nuovi strumenti tecnici o marcatori biomolecolari che possano identificare un tumore ovarico ai primi stadi è fondamentale discutere, nell'ambito di un programma di prevenzione, l'intervento di RRSO, che può comportare una riduzione del rischio di tumore dal 95 al 98%. Non è possibile abbattere completamente il rischio di tumore poiché isole di tessuto ovarico possono essere presenti nella riflessione peritoneale. Inoltre, se eseguito in età premenopausale, riduce il rischio di tumore mammario di circa la metà. Questa riduzione del rischio è simile sia per varianti patogenetiche nel gene *BRCA1* che nel gene *BRCA2*. Di contro, la RRSO comporta importanti implicazioni dal punto di vista riproduttivo ed ormonale, come la sterilità e la menopausa precoce. A tal proposito alcune Strutture offrono il servizio di crioconservare degli ovociti. Sono inoltre in

corso protocolli di studio che prevedono un primo intervento di salpingectomia (è stato infatti dimostrato che i tumori annessiali nelle pazienti BRCA mutate hanno origine nelle tube) e successivamente di ovariectomia, al fine di ritardare l'entrata in menopausa.

Per tali ragioni è importante soppesare rischi e benefici, discutere con la paziente e fornirle tutti gli elementi necessari per attuare una scelta finale consapevole.

Qualsiasi lesione ovarica sospetta deve essere caratterizzata secondo i criteri IOTA. Infatti, durante l'esecuzione di annessiectomie profilattiche, sono stati identificati sia carcinomi ovarici/tubarici in situ, sia di tipo invasivo.

Sebbene ci siano alcuni studi recenti che hanno evidenziato la presenza di tumori sierosi ad alto grado dell'endometrio nelle pazienti con varianti patogenetiche nel gene *BRCA1*, tale dato non è stato ancora verificato. Pertanto, non sussistono indicazioni all'intervento di isterectomia profilattica in tali pazienti.

11.3 Farmacoprevenzione

A. Razionale e composti attivi

Sin dalla fine degli anni 70 diverse molecole, naturali e sintetiche, sono state utilizzate nell'ambito di protocolli clinici sperimentali per valutarne l'efficacia, in termini di prevenzione, in particolari sottogruppi di pazienti: individui sani ad alto rischio di sviluppare un tumore nel corso della vita, soggetti con lesioni precancerose, pazienti a rischio di sviluppare un secondo tumore durante il follow up di una pregressa neoplasia. Un particolare target in questo settore è rappresentato dai soggetti sani ad alto rischio familiare, per i quali la possibilità di usufruire di tali molecole può effettivamente costituire una valida strategia preventiva. È noto dalla letteratura che i tumori mammari correlati a varianti patogenetiche nel gene *BRCA1* sono per circa il 90% non endocrino responsivi; al contrario i tumori mammari correlati a varianti patogenetiche nel gene *BRCA2* sono per l'80% ormonosensibili. In considerazione di tale dato alcuni studi di farmacoprevenzione hanno valutato l'effetto protettivo di diverse molecole definite SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators), quali il tamoxifene e il raloxifene per la prevenzione del tumore mammario. Una metanalisi pubblicata da Cuzick *et al.* nel 2013 ha analizzato i dati di 9 studi randomizzati che hanno comparato l'assunzione di un SERM versus placebo in donne non affette da tumore mammario, confermando una riduzione globale del 38% d'incidenza di questa neoplasia (maggiormente evidente nei primi 5 anni) a fronte di un significativo rialzo del rischio di eventi tromboembolici [Odds Ratio 1.73 (95%CI 1.47 e 2.05)].

1. Tamoxifene: Il tamoxifene, farmaco ben conosciuto per il trattamento adiuvante dei tumori ormonoresponsivi, è stato ampiamente studiato anche in altre tipologie di pazienti, come ad esempio le donne sane ad alto rischio e le pazienti con carcinoma intraduttale (DCIS, ductal carcinoma in situ). Quattro studi di fase III hanno riportato i risultati più significativi: NSABP P-1, Royal Marsden, Studio Italiano di Prevenzione con Tamoxifene ed IBIS 1. Il primo studio ha portato nel 1998 alla registrazione da parte dell'FDA del tamoxifene come farmaco di prevenzione nelle donne classificate ad alto rischio tramite il modello di Gail. Lo studio ha confermato, infatti, una riduzione di rischio di tumore mammario invasivo del 49% ($p < .00001$), di tumore non invasivo del 50% ($p < .002$) ed in generale dei tumori ormonoresponsivi del 69%. Non è stata evidenziata alcuna significativa diminuzione d'incidenza dei tumori non ormonosensibili. Di contro, il farmaco ha provocato, soprattutto nelle donne in post menopausa, un'aumentata incidenza di carcinomi dell'endometrio e di eventi tromboembolici. In merito al secondo trial sono stati pubblicati i dati ad un follow up mediano di 20 anni: essi non hanno dimostrato una riduzione significativa del rischio di

tumore mammario durante la fase di trattamento, bensì in fase post-terapia. Parallelamente lo studio italiano, che ha randomizzato donne sane isterectomizzate a tamoxifene vs placebo, ha confermato nei due gruppi, ad un follow up mediano di 11 anni, un'incidenza simile di tumore mammario nelle pazienti sottoposte ad ovariectomia bilaterale e nelle donne a basso rischio di neoplasia ormonosensibile, mentre ha riportato una riduzione d'incidenza nelle donne ad alto rischio sottoposte a tamoxifene (RR 0.24, 95%CI 0.10-0.59). Anche in questo trial il gruppo di pazienti sottoposte a tamoxifene ha sviluppato più frequentemente effetti collaterali (vampate di calore, disturbi genito/urinari, ipertrigliceridemia, eventi tromboembolici ed aritmie cardiache) rispetto al gruppo placebo. Infine, lo studio IBIS 1, ad un follow up mediano di 8 anni, ha confermato un effetto preventivo di tamoxifene costante nel tempo. Oggi vi è dunque prova che il tamoxifen è in grado di ridurre il rischio di sviluppare un tumore mammario ormonoresponsivo. In Italia, le evidenze riportate non sono però state considerate sufficientemente significative per indicare il farmaco a scopo preventivo.

2. Raloxifene: i primi studi che hanno valutato l'impiego del raloxifene come farmaco preventivo nei confronti del tumore mammario sono stati il MORE (Cauley et al. 2001) ed il successivo CORE (Martino et al 2004): entrambi, ad un follow up di 8 anni, hanno confermato nel gruppo di trattamento una riduzione d'incidenza del tumore mammario invasivo del 66% (HR 0.34, 95% CI 0.22-0.50) e delle forme ormonosensibili del 76% (HR 0.24, 95% CI 0.15-0.40). Successivamente lo studio STAR (Vogel et al. 2006), un ampio trial di prevenzione primaria in donne in postmenopausa ad alto rischio secondo il modello di Gail o per precedente carcinoma lobulare in situ, ha confrontato l'assunzione di tamoxifene versus raloxifene. A 6 anni di follow up mediano il trial ha evidenziato un'efficacia minore e meno durata del raloxifene nella prevenzione dei tumori mammari invasivi, ma con uno spettro di tossicità inferiore, in termini soprattutto di neoplasie uterine ed episodi tromboembolici.

Nel 2013 il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in Gran Bretagna ha pertanto incluso nelle linee guida l'utilizzo per 5 anni di tamoxifene come farmaco preventivo nelle donne sane di qualsiasi età ma ad alto rischio di tumore mammario e/o di raloxifene nelle medesime pazienti in post menopausa.

Oltre ai SERMs altre molecole sono state impiegate e sono tuttora oggetto di studio in trials di farmacoprevenzione. Gli inibitori dell'aromatasi, ad esempio, largamente utilizzati nel trattamento delle pazienti già affette da tumore mammario, sono stati valutati in due importanti studi di farmacoprevenzione nelle donne ad alto rischio in postmenopausa, il MAP.3 (Goss et al 2011) e l' IBIS II (Cuzick et al 2008): il primo ha confermato una riduzione del rischio di incidenza annuale del 65% a fronte di uno spettro di tossicità accettabile, il secondo, tuttora in corso, ha già mostrato, dopo una mediana di follow up di 5 anni, un'incidenza di tumore mammario del 2% nel gruppo anastrozolo versus 4% nel gruppo placebo (HR 0.47, 95% CI 0.32, 0.68: $p < 0.0001$). Gli effetti collaterali, in particolare a carico dell'apparato muscoloscheletrico e vascolare, si sono presentati più frequentemente nel gruppo sottoposto a terapia.

Un'altra molecola di potenziale interesse nella chemioprevenzione del tumore mammario è la fenretinide, o N-(4-idrossifenil) retinamide (4-HPR), un retinoide sintetico che tende a concentrarsi in maniera elettiva proprio a livello della ghiandola mammaria. A partire dagli anni '80 Veronesi *et al.* hanno condotto uno studio di fase III in 2972 pazienti con una storia di tumore mammario (stadio I), non sottoposte a trattamenti medici adiuvanti, randomizzate a fenretinide 200 mg/die per 5 anni versus osservazione. L'analisi, ad un follow up mediano di 8 anni, ha dimostrato, nelle donne in terapia ed in età premenopausale, una riduzione significativa sia di recidive locali che di incidenza di carcinoma ovarico. I

risultati, ad un follow-up di 15 anni, hanno poi confermato l'efficacia del farmaco in premenopausa, con una riduzione globale del 38% di incidenza di secondo tumore, più evidente nelle donne sotto i 40 anni (riduzione del 50%), sia per i tumori ER-positivi che gli ER-negativi. I principali limiti all'impiego in chemioprevenzione di tale farmaco rimangono comunque la tossicità [soprattutto a livello muco-cutaneo (secchezza e desquamazione), epatico (alterazioni enzimatiche), biochimico (ipertrigliceridemia) e visivo (ritardo dell'adattamento alla visione notturna)] e la necessità di assumere contemporaneamente un contraccettivo per il potenziale effetto teratogeno. Nel 2011 è stato avviato uno studio clinico di fase III randomizzato tra fenretinide 200 mg/die per 5 anni versus placebo nelle donne comprese nella fascia di età dai 20 ai 46 anni, ad alto rischio genetico o BRCA mutate ma il trial è stato interrotto precocemente nel 2016 per arruolamento insufficiente. In conclusione, in considerazione della mancanza di dati certi circa l'efficacia, l'utilizzo della fenretinide come farmaco di prevenzione non è attualmente indicato dalle principali linee guida internazionali.

L'uso dei contraccettivi orali viene indicato in diversi studi come protettivo nei confronti dello sviluppo di tumore ovarico nelle pazienti con varianti patogenetiche nei geni BRCA. Dati contrastanti sono invece emersi per quanto riguarda l'insorgenza di tumore mammario, soprattutto in rapporto all'età di inizio dell'assunzione.

Va sottolineato comunque che, al di là dei risultati incoraggianti di questi studi, la chemioprevenzione non può essere attualmente considerata un'alternativa alla prevenzione primaria ma piuttosto un suo complemento.

12. LA TERAPIA MEDICA NELLE PAZIENTI AFFETTE CON VARIANTI PATOGENETICHE NEI GENI BRCA

Il trattamento delle pazienti affette da tumore mammario correlato alla presenza di varianti patogenetiche non differisce, ad oggi, da quello adottato nelle pazienti della popolazione generale. La maggior parte dei tumori *BRCA1* correlati presenta un quadro abbastanza tipico, caratterizzato da un alto grading, dalla negatività dei recettori estro-progestinici e dalla assenza di amplificazione *c-erb2*. Queste caratteristiche definiscono in genere tumori d'aggressività spiccata. Tuttavia, allo stato attuale, la prognosi di questi tumori non appare significativamente peggiore rispetto a quelli sporadici, e pertanto non è indicato un comportamento terapeutico più aggressivo basato solo sulla presenza di un alto rischio familiare.

12.1 PARP inibitori e chemioterapia con platino derivati.

Da qualche anno sono in fase di studio i Poli ADP-ribosio polimerasi (PARP) Inibitori, molecole che sfruttano l'incapacità delle cellule con mutazione nei geni del riparo del DNA a correggere i danni indotti da chemioterapici, in particolare i derivati del platino.

Tra questi, l'Olaparib è stato recentemente approvato dall'AIFA come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, *BRCA*-mutato (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), che rispondono (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino. Pertanto, in tale situazione, se il test genetico è chiesto in prima istanza per fini terapeutici, è importante considerare che l'eventuale positività ha ripercussioni anche sui familiari.

L'efficacia dei PARP inibitori nel tumore mammario è invece ancora in fase di studio. Sembrerebbe avere efficacia maggiore nei tumori tripli negativi, indipendentemente dalla presenza della mutazione BRCA. Tuttavia, sebbene ben tollerati dal paziente, non sono ancora noti gli effetti collaterali a lungo termine di questi farmaci.

Negli ultimi anni è stato evidenziato come l'utilizzo di chemioterapia in fase neoadiuvante con platino derivati possa incrementare il tasso di risposta patologica completa in pazienti BRCA mutati.

13. IL RUOLO DELLO PSICOLOGO NELLA CGO

Un risultato positivo al test genetico porta l'individuo ad essere maggiormente consapevole della propria condizione di rischio e ciò può condizionare il suo equilibrio psicologico e la propria progettualità. Le problematiche che possono emergere nelle persone che ricevono una comunicazione di rischio genetico di cancro sono:

- la preoccupazione di ammalarsi di cancro o di riammalarsi
- la paura degli esami diagnostici
- il timore di poter trasmettere o aver trasmesso ai propri figli la mutazione responsabile della comparsa della malattia
- il senso di responsabilità verso il partner coinvolto
- la difficoltà di progettare il proprio futuro

Tali reazioni sono strettamente correlate al contenuto della comunicazione ricevuta ma anche al tipo di personalità ed alla percezione del rischio individuale. In altri termini, l'evenienza del rischio comporta la necessità di elaborare adeguatamente le informazioni ricevute per consentire la messa in atto di comportamenti il più possibile adattivi di fronte all'incertezza generata dalla diagnosi stessa.

Il counselling psicologico è la tecnica di intervento che meglio si presta a fornire un'accurata e chiara informazione garantendo un sostegno psicologico adeguato alla persona. Ha lo scopo di:

- favorire una buona relazione tra l'equipe curante e il paziente, affinché vengano fortificati il valore personale di quest'ultimo indipendentemente dal vissuto di essere malati, il senso di controllo sugli eventi di vita e l'autonomia decisionale
- creare le condizioni affinché l'individuo possa utilizzare l'informazione genetica in modo personalmente significativo, riducendo lo stress psicologico e aumentando il senso di controllo personale
- favorire un'integrazione dell'informazione genetica nella propria storia personale e familiare e nelle scelte individuali.

Durante l'intero percorso di consulenza genetica ed oncologica è importante favorire l'espressione di pensieri, paure e vissuti personali relativi alle tematiche trattate. Aprire una dimensione di ascolto, tranquillizzando l'individuo rispetto alla normalità delle sue reazioni, gli permette di comprendere i significati personali che la situazione assume per se stesso, definire più chiaramente i suoi vissuti e gli eventi che lo preoccupano maggiormente, ripristinando gradualmente il senso di controllo sulla propria vita.

Durante la consulenza pre-test la presenza dello psicologo fornisce un sostegno utile nel processo di informazione e comunicazione, infatti è importante che il paziente comprenda pienamente il significato di ciò che viene proposto. I temi trattati (malattia, salute, procreazione, morte) hanno una forte valenza emotiva e possono avere significative ripercussioni a livello psicologico che possono impedire una totale comprensione dei contenuti stessi. È fondamentale fornire elementi utili ad una migliore conoscenza delle procedure diagnostiche e terapeutiche, informare sulle varie opzioni esistenti, discutere e analizzare i significati e le conseguenze che ciascuna delle opzioni possibili può avere per l'individuo e/o la famiglia. Inoltre il counselling psicologico, successivo alla consulenza pre-test, può rendersi necessario quando la decisione di sottoporsi o meno al test può risultare difficile (ad esempio in soggetti giovani).

Nella **fase di restituzione post test** è importante che la persona venga aiutata ad avere una percezione realistica della sua situazione di rischio, a mettere in atto strategie di adattamento adeguate al fine di pianificare la propria vita tenendo conto delle informazioni ricevute e dei cambiamenti che si possono rendere necessari.

Generalmente è stato riscontrato che:

- un test negativo si associa a riduzione di ansia-distress;
- un test positivo si associa a elevati livelli di ansia-distress, ma solo nel breve termine (1-2 anni), quindi i livelli si normalizzano; un perdurare di livelli alti si registra in soggetti già afflitti da problemi psicologici o psichiatrici;
- la MaRR è il mezzo più efficace per ridurre l'ansia-distress.

Il counselling psicologico può rendersi necessario:

- quando l'individuo è coinvolto in complessi processi decisionali che riguardano specifici aspetti della malattia genetica, quali le scelte di prevenzione (in particolare modo quando l'individuo opta per interventi preventivi mutilanti), le scelte riproduttive in situazioni di rischio o la scelta di condividere o meno con altri familiari la propria condizione di rischio. Il counselling psicologico ha l'obiettivo di valutare la percezione del rischio di ammalarsi, l'impatto emotivo della proposta terapeutica (intervento chirurgico), le aspettative, la capacità di adattamento, l'analisi delle risorse personali e sociali.
- in soggetti che hanno subito numerosi lutti all'interno della famiglia a causa della natura genetica della patologia

Sebbene tendenzialmente gli interventi di counselling avvengano individualmente, è possibile attivare un intervento che coinvolga la coppia o l'intera famiglia, quando emergono problematiche come:

- la decisione di procreare o di adottare un figlio
- le difficoltà relazionali tra la persona ed il proprio partner legate al senso di responsabilità e di colpa ed anche al cambiamento della propria immagine
- le pregresse difficili dinamiche familiari tra i componenti delle famiglie appartenenti allo stesso albero genealogico, che impediscono il passaggio dell'informazione genetica
- Infine, il ruolo dello psicologo può essere utile anche nella formazione del personale; infatti il medico che gestisce comunicazioni ad alto contenuto emotivo potrebbe necessitare di una formazione specifica.

14. TAKE HOME MESSAGES

- L'esecuzione del test è subordinata alla CGO che non deve essere direttiva nei confronti dell'esecuzione dell'analisi genetica
- Il caso indice deve essere l'individuo a più alto rischio genetico nella famiglia
- Il laboratorio deve fornire l'interpretazione clinica del test genetico
- La gestione del risultato dell'analisi genetica deve essere affidata ad un'equipe multidisciplinare composta da specialisti con competenze integrate
- Solo il test genetico che evidenzia una variante patogenetica implica un protocollo di sorveglianza intensivo e la discussione di misure di chirurgia profilattica a livello mammario ed ovarico
- Il test indeterminato o indicativo di VUS implica un protocollo di sorveglianza basato sull'anamnesi oncologica personale e familiare
- La chirurgia profilattica è la misura più efficace nel ridurre il rischio di insorgenza di tumore mammario/ovarico/tubarico
- La farmaco prevenzione non può essere attualmente considerata un'alternativa alla prevenzione primaria ma piuttosto un suo complemento.

Infine, è bene ricordare che l'organizzazione dei Centri in cui viene effettuata la CGO è variabile da Regione a Regione ed anche all'interno della stessa Regione. Ciò dipende dall'organizzazione della sanità locale e dalle risorse disponibili. Vi sono infatti regioni come l'Emilia-Romagna in cui tutto il percorso per lo screening del tumore della mammella è definito a livello regionale e le pazienti ad alto rischio non devono pagare il test genetico né gli accertamenti clinico-strumentali successivi. Anche in Lombardia, da poco tempo, le pazienti che risultano portatrici di varianti patogenetiche hanno ottenuto l'esenzione dal ticket sanitario. Da sottolineare che dal 2015 è stato introdotto il codice di esenzione D99 che consente l'accesso gratuito al percorso di sorveglianza per le donne sane ma ad alto rischio perché portatrici di mutazione nei geni BRCA.

Sarebbe pertanto auspicabile che con questo documento venissero comprese e rese esplicite tutte le problematiche relative agli individui con varianti genetiche, in modo da avere la possibilità di intervenire, oltre che sulle problematiche umane, psicologiche, genetiche e gestionali di tali soggetti, anche sulle risorse economiche da indirizzare ai tumori mammari ereditari.

PERCORSO PAZIENTE CON SOSPETTA EREDITARIETÀ PER CARCINOMA MAMMARIO.

