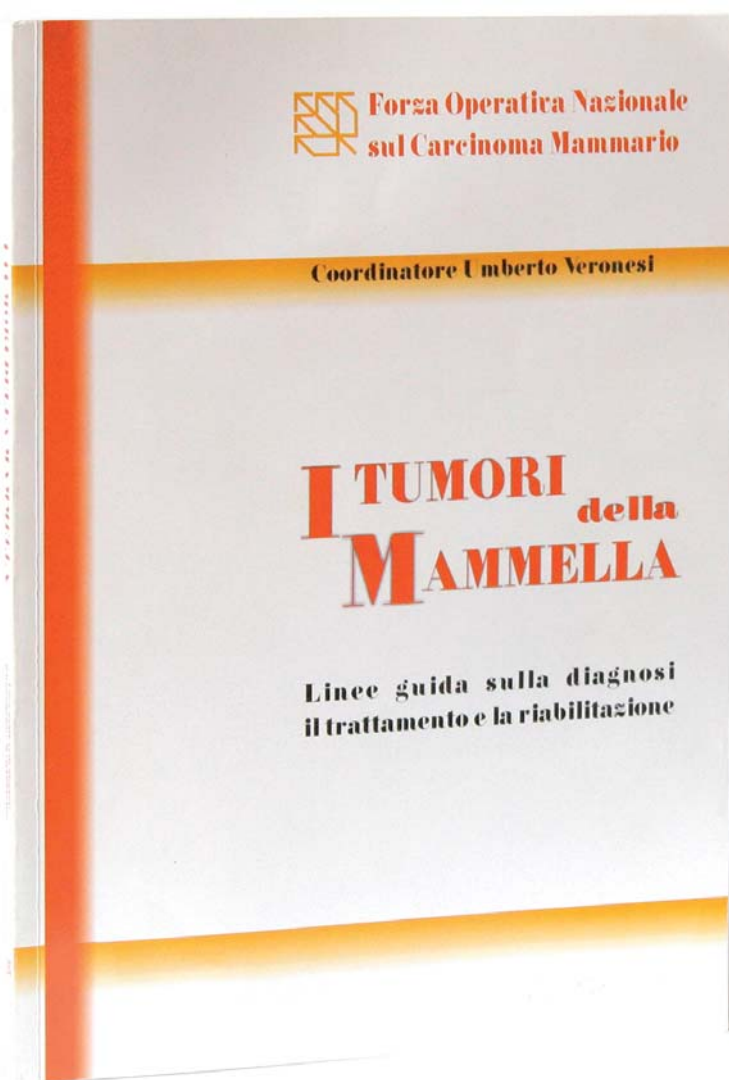


F.O.N.Ca.M.

FORZA OPERATIVA NAZIONALE SUL CARCINOMA MAMMARIO

Linee guida sulla diagnosi
Il trattamento e la riabilitazione



Aggiornamento 2008

**Sorveglianza e trattamento delle donne ad alto rischio
per carcinoma mammario familiare**

Linee guida F.O.N.Ca.M sorveglianza e trattamento delle donne ad alto rischio per carcinoma mammario familiare

L'aggiornamento delle Linee Guida FONCaM sulla diagnosi, la terapia e la riabilitazione del carcinoma mammario rappresenta uno sforzo importante e congiunto di molti specialisti che lavorano in senologia: non si tratta solo di riscrivere capitoli aggiungendo nuove scoperte o modificando termini probabilistici in certezza, ma di seguire l'andamento della ricerca e vagliare ciò che può e deve essere comunicato e ciò che invece ha la necessità di più tempo per raggiungere livelli accettabili di applicabilità. Si tratta, in sintesi, di aggiornare la propria conoscenza per essere in grado di giudicare la letteratura scientifica disponibile: conosciamo l'importanza delle linee guida, che fanno parte della documentazione maggiormente citata in ambito medico-legale, e ne percepiamo fortemente il bisogno di costante adeguamento alla realtà.

Presentiamo qui l'aggiornamento del capitolo sulla familiarità del carcinoma mammario: l'incidenza elevata della malattia e la sempre maggiore consapevolezza del problema da parte delle donne rendono imperativa una buona preparazione dei medici sull'argomento "genetica e familiarità". Le donne chiedono ogni giorno quanto conti una familiarità positiva, e cosa effettivamente sia la familiarità per tumore; chiedono anche, come è giusto che sia, cosa fare in caso di rischio familiare e personale elevato. Le linee guida devono porre le basi per una conoscenza scientifica equilibrata e documentata, che eviti le disparità di giudizio fra colleghi e metta nelle condizioni di fornire pareri il più possibile omogenei su tutto il territorio nazionale.

Gli strumenti che la scienza ci ha messo a disposizione negli anni recenti sono straordinariamente importanti: la nostra missione con le linee guida è rendere questi strumenti facilmente comprensibili a tutti e soprattutto disponibili per un uso realmente utile nei singoli casi. Un esempio è il test genetico per stabilire la presenza di eventuali mutazioni del DNA: abbiamo a disposizione gli strumenti, ma quando possiamo o dobbiamo usarli?

Ci auguriamo che questo aggiornamento del capitolo delle linee guida sulla familiarità chiarisca molti punti finora incerti, e crei l'occasione per ulteriori, futuri sviluppi della scienza.

Desidero quindi ringraziare i coordinatori del gruppo di lavoro Familiarità, Marco Greco e Rudy Conti, e tutti i Membri FONCaM che hanno collaborato per rendere possibile la stesura di questo documento.

Umberto Veronesi
Coordinatore Nazionale

Premessa

Il carcinoma della mammella è attualmente considerato una patologia multifattoriale. Sebbene la maggior parte dei casi di carcinoma mammario siano "sporadici", insorgono cioè in donne senza una significativa storia familiare per questa patologia, esiste tuttavia una minoranza di casi, pari al 15%, definiti "familiari" in cui tale patologia possiede una frequenza superiore a quella della popolazione generale. Nell'ambito dei casi famigliari, il 5-7% circa è considerato "ereditario" ovvero riconducibile alla presenza di mutazioni germinali, cioè trasmissibili, in geni che conferiscono un significativo rischio di sviluppo del carcinoma della mammella. Attualmente sono stati identificati due geni principali responsabili di tale suscettibilità, il gene BRCA1 e il gene BRCA2, che renderebbero conto di un terzo circa dei casi di carcinoma ereditario della mammella, mentre la restante quota di casi sarebbe legata alla presenza di mutazioni in geni diversi, peraltro ancora sconosciuti per la maggior parte. I geni BRCA1 e BRCA2 sono geni oncosoppressori, a trasmissione di tipo autosomico dominante e penetranza elevata. In altre parole un individuo, sia esso maschio o femmina, portatore di un'alterazione (mutazione) in uno di questi geni, possiede un rischio di trasmissione della mutazione stessa alla prole pari al 50% e indipendente dal sesso del nascituro. Inoltre donne portatrici di mutazioni in tali geni presentano un'elevata probabilità di sviluppare la malattia nell'arco della vita. Il rischio di sviluppare un carcinoma mammario per le donne portatrici di mu-

tazioni BRCA1 e BRCA2 è sostanzialmente sovrapponibile e attualmente stimato nell'ordine del 60% circa nel corso della vita. Inoltre mutazioni in tali geni conferiscono anche un rischio di carcinoma ovarico/tubarico, che per il gene BRCA1 è stimato nell'ordine del 40% circa, mentre per il BRCA2 tale rischio sarebbe inferiore e attualmente considerato dell'ordine del 20% nel corso della vita. Mutazioni nel gene BRCA2, e solo in rari casi nel gene BRCA1, sono inoltre responsabili di un rischio di tumore mammario maschile.

Il carcinoma mammario insorto in donne portatrici di mutazioni BRCA1 e BRCA2 presenta alta probabilità d'insorgenza in età precoce, di bilateralità, di multifocalità/multicentricità e, nelle forme legate al gene BRCA1, frequentemente si presenta come carcinoma duttale infiltrante scarsamente differenziato con alta attività proliferativa e recettori ormonali negativi. Il rischio di sviluppare un carcinoma mammario controlaterale per donne portatrici di mutazioni di BRCA1 e BRCA2 è superiore al 30% a dieci anni dal primo evento.

Alla luce di queste considerazioni, appare evidente l'importanza del riconoscimento delle pazienti e/o delle famiglie con sospetta predisposizione geneticamente determinata allo sviluppo della neoplasia mammaria e/o annessiale, la cui gestione può essere garantita solo nell'ambito di una multidisciplinarietà di assistenza medica, che preveda la continua collaborazione del Genetista Medico, del Genetista Molecolare, del Radiologo, del Clinico Senologo, dello Psicologo e comunque di tutti gli Specialisti coinvolti, al fine di affrontare nel modo più adeguato le problematiche non solo cliniche, ma anche relative alla qualità di vita degli individui predisposti.

Struttura delle linee guida

Lo scopo di queste linee guida è quello di fornire un indirizzo per la 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, per stabilire i criteri di sorveglianza da adottare, le misure di prevenzione e le modalità del trattamento nei casi di carcinoma conclamato.

In dettaglio il protocollo è stato suddiviso nei seguenti capitoli:

- la consulenza genetica: l'intento è di fornire ai medici gli elementi per selezionare i soggetti da inviare alla consulenza genetica e di illustrare sinteticamente le modalità della consulenza stessa;
- il test genetico: lo scopo è dare informazioni di base sulla metodologia del test e sull'interpretazione dei risultati;
- le misure di sorveglianza: indicare quali sono le metodiche di prevenzione secondaria più efficaci e come attuarle;
- la riduzione del rischio: illustrare le misure di riduzione del rischio sia di tipo medico che chirurgico;
- il trattamento del carcinoma mammario insorto nei soggetti mutati: analizzare e discutere le problematiche relative al trattamento del tumore mammario insorto nei portatori di mutazione o comunque ad alto rischio familiare;
- l'anatomia patologica: suggerire brevemente le modalità di trattamento più corrette dei pezzi operatori provenienti da interventi di chirurgia "profilattica";
- la consulenza psicologica: indicare le modalità più opportune per l'intervento dello psicologo.

Metodologia di lavoro

È stato costituito un panel di esperti rappresentativi di tutte le specialità prese in considerazione nel lavoro, ed ogni argomento specifico è stato affidato ad un responsabile di riconosciuta esperienza nello specifico settore, che fungeva da coordinatore del sottogruppo.

Periodicamente si sono tenute riunioni a cui hanno partecipato tutti i membri del gruppo: generalmente ogni incontro era dedicato ad uno specifico aspetto del carcinoma familiare, nel corso del quale il coordinatore illustrava lo stato dell'arte del problema ed esponeva le sue conclusioni che venivano poi discusse collegialmente sino ad arrivare ad una decisione condivisa. Nel corso della riunione successiva si rivalutavano le conclusioni prese precedentemente ed eventualmente si modificavano alla luce delle ultime osservazioni. Al termine di ogni capitolo le conclusioni delle discussioni del gruppo sono esposte in forma di raccomandazioni di tipo A (v. appendice);



sono altresì riportate le conclusioni che non hanno raggiunto l'unanimità del consenso all'interno del gruppo o basate su dati che non sono stati ritenuti sufficientemente solidi (raccomandazioni di tipo B e C). E' prevedibile un aggiornamento delle linee guida entro la fine del 2007.

Consulenza Genetica

La consulenza genetica costituisce un atto medico volto a identificare ed informare un paziente o un familiare a rischio di un quadro patologico che può essere ereditario, rispetto alle conseguenze della malattia, la probabilità di svilupparla e di trasmetterla, i modi che consentono di prevenirla o di migliorarne il decorso.

Nello specifico, la consulenza genetica rivolta agli individui con sospetta predisposizione geneticamente determinata al carcinoma della mammella e/o degli annessi mira a:

- diagnosticare l'eventuale presenza di una specifica predisposizione geneticamente determinata allo sviluppo di tali neoplasie
- offrire ai membri affetti e a rischio della famiglia l'esecuzione del test genetico, che confermi la diagnosi clinica di predisposizione e consenta di individuare i soggetti a rischio genetico aumentato
- informare la persona ed i suoi familiari circa il proprio rischio oncologico specifico e la probabilità di trasmissione di tale rischio
- proporre ai membri affetti e a rischio della famiglia un programma di follow-up multidisciplinare che consenta la diagnosi precoce delle neoplasie attese, così come le opzioni disponibili ai fini della riduzione del rischio, nonché eventuali specifici interventi terapeutici in caso di malattia. In generale la richiesta di una valutazione del rischio genetico oncologico può scaturire direttamente da soggetti sani o malati di tumore ovvero può partire da un medico che ne ravvisi la necessità avendo in cura un malato di tumore con storia familiare o personale potenzialmente riconducibile alla presenza di una forma di suscettibilità genetica allo sviluppo di neoplasie. Considerato che, le neoplasie riconducibili ad una predisposi-

zione geneticamente determinata rappresentano solo una minoranza di tutte le neoplasie, è auspicabile che vengano indirizzati al Genetista Medico per una consulenza genetica solo quegli individui che possano effettivamente beneficiare di una approfondita valutazione del rischio genetico di cancro.

Di seguito vengono pertanto riportati i criteri suggeriti al fine di individuare le persone e/o famiglie a cui consigliare l'esecuzione di una Consulenza Genetica per sospetta predisposizione geneticamente determinata al carcinoma della mammella e/o degli annessi.

Individui Affetti

Pazienti affetti o che abbiano sviluppato, indipendentemente dalla storia familiare :

- carcinoma della mammella < 36 anni
- ca. della mammella + ca. ovarico, stesso soggetto, a qualsiasi età
- carcinoma della mammella bilaterale < 50 anni
- carcinoma della mammella maschile, a qualsiasi età
- carcinoma ovarico (o tubarico) < 45 anni

Pazienti affetti o che abbiano sviluppato carcinoma della mammella < 50 anni più :

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

Pazienti affetti o che abbiano sviluppato carcinoma della mammella > 50 anni più :

- 2 familiari * affetti da carcinoma mammario a qualsiasi età

Pazienti affetti o che abbiano sviluppato carcinoma ovarico (o tubarico) più :

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

note:

1. considerare separatamente il ramo materno e paterno della famiglia
2. * in ciascuno dei due rami parentali, i familiari affetti devono essere parenti di I° grado tra loro, e/o di II° grado se appartenenti alla linea paterna

Individui sani con storia familiare compromendente:

Almeno 1 familiare affetto o che abbia sviluppato:

- carcinoma della mammella < 36 anni
- carcinoma della mammella + carcinoma ovarico, nello stesso soggetto, a qualsiasi età
- carcinoma della mammella bilaterale < 50 anni
- carcinoma della mammella maschile, a qualsiasi età
- carcinoma ovarico (o tubarico) < 45 anni

oppure :

- 2 familiari * affetti o che abbiano sviluppato carcinoma della mammella < 50 anni
- 1 familiare * affetto o che abbiano sviluppato carcinoma della mammella < 50 anni + 1 familiare * affetto o che abbia sviluppato carcinoma della mammella bilaterale a qualsiasi età
- 1 familiare * affetto o che abbia sviluppato carcinoma della mammella < 50 anni + 1 familiare * affetto o che abbia sviluppato carcinoma ovarico (o tubarico) a qualsiasi età
- 2 familiari * affetti o che abbiano sviluppato carcinoma ovarico (o tubarico) a qualsiasi età

oppure :

- 3 familiari * o che abbiano sviluppato carcinoma della mammella a qualsiasi età

note:

1. *considerare separatamente il ramo materno e paterno della famiglia*
2. ** in ciascuno dei due rami parentali, i familiari affetti devono essere parenti di I° grado tra loro, e/o di II° grado se appartenenti alla linea paterna*

E' importante considerare, come del resto già anticipato, che la predisposizione geneticamente determinata al carcinoma mammario può essere riconducibile, oltre ai geni BRCA1 e BRCA2, a geni attualmente non ancora identificati e genericamente definiti BRCAX, in una minoranza di casi, anche ad altri geni noti diversi dai geni BRCA. Tali geni oltre a conferire un aumento di rischio per il carcinoma mammario, possono predisporre anche all'insorgenza di altri tumori specifici

(come ad esempio sarcomi e neoplasie cerebrali per il gene TP53, ecc.). Pertanto una precisa raccolta del dato anamnestico è fondamentale per un'adeguata selezione degli individui a rischio da inviare al Genetista Medico per il necessario approfondimento.

La consulenza genetica è quindi volta all'identificazione e alla gestione degli individui ad aumentato rischio genetico.

Per un corretto inquadramento diagnostico, è necessario innanzitutto raccogliere una dettagliata anamnesi familiare (possibilmente su quattro generazioni e per entrambi i rami, materno e paterno, della famiglia) e personale, con acquisizione della documentazione clinica, di tutti gli affetti della famiglia o perlomeno dei casi più significativi. La disponibilità di informazioni precise e documentate appare cruciale al fine di un'appropriata valutazione.

Completata la valutazione anamnestica, viene offerta la possibilità di esecuzione di un'analisi genetica per la ricerca di mutazioni germinali nei geni BRCA in base ai criteri di eleggibilità propri di ciascun Centro. L'indicazione all'esecuzione del test genetico deve essere sempre posta dal Genetista Medico e dovrebbe essere offerta all'individuo affetto (o in caso di impossibilità all'individuo asintomatico a più alta probabilità di mutazione, cioè con grado di parentela più prossimo) quando il rischio stimato di essere portatore di una mutazione nei geni BRCA1 e BRCA2 sia pari almeno al 10%.

La stima di tale rischio è di competenza del Genetista Medico e si basa sulla valutazione dell'anamnesi oncologica personale e familiare. Sono inoltre attualmente disponibili modelli di calcolo statistico che possono essere d'aiuto nella valutazione della probabilità di mutazione nei geni BRCA1 e BRCA2, ma il cui utilizzo non può comunque sostituirsi all'esecuzione della consulenza genetica.

L'esecuzione dell'analisi genetica prevede la firma del consenso informato, sottolineando che per la "peculiarità" dei risultati derivanti da queste analisi è fondamentale che la persona sia messa nelle condizioni di operare una scelta autonoma e consapevole. La presenza di una predisposizione geneticamente determinata, confermata o meno dall'analisi genetica,



rappresenta infatti un evento psicologicamente impegnativo, ed è quindi è importante che sia garantita la possibilità di avvalersi di un supporto psicologico qualora si ravvisino situazioni di necessità.

Alla luce del risultato dell'analisi genetica e della sua interpretazione, viene quindi formulato uno specifico rischio oncologico sulla base del quale viene indicato un appropriato programma di sorveglianza clinico-strumentale volto alla diagnosi precoce delle neoplasie attese, e vengono discusse le possibilità di riduzione del rischio e le eventuali opzioni terapeutiche.

Nei casi in cui l'individuo abbia scelto di non effettuare il test genetico, la formulazione del rischio oncologico viene operata sulla base della valutazione di predisposizione formulata a priori.

La consulenza genetica prevede anche la stesura e consegna di un referto firmato dal Genetista che riporti i dati anamnestici personali e famigliari rilevanti, la valutazione del rischio di predisposizione, l'eventuale risultato e interpretazione delle analisi genetiche eseguite, la stima del rischio genetico oncologico, il programma di sorveglianza clinico-strumentale consigliato, così come eventuali misure di riduzione del rischio. Pertanto, sebbene la valutazione, l'identificazione e la gestione degli individui ad aumentato rischio genetico rappresentino un elemento imprescindibile nell'attuale pratica oncologica, la delicatezza e la complessità dell'argomento rendono fondamentale una gestione multidisciplinare e in grado di assicurare una adeguata integrazione delle nuove conoscenze nella pratica clinica.

Le presenti linee guida riguardano:

- i soggetti portatori di mutazioni patogeniche nei geni BRCA1 e BRCA2
- i familiari di 1° grado di tali soggetti ma che non si siano sottoposti al test genetico (rischio di mutazione pari al 50%)
- i soggetti ad alto rischio genetico definiti in base alla probabilità pari o superiore al 50% di essere portatori di una mutazione patogena e in cui non sia stato eseguito il test o il test non abbia permesso di identificare alcuna mutazione nei geni BRCA1 e BRCA2. Tale probabilità di mutazione scaturisce

dalla valutazione complessiva del Genetista basata sui criteri di eleggibilità al test adottati e validati nei singoli Centri, i modelli di stima del rischio di cui sopra, e della storia oncologica personale e familiare.

RACCOMANDAZIONI TIPO [A]

1° - Tutti gli individui considerati, sulla base dei criteri proposti, a rischio familiare devono essere indirizzati alla consulenza genetica.

2° - A tutti gli individui con un rischio pari o superiore al 10% di essere portatori di una mutazione nei geni BRCA1 e BRCA2, deve essere proposto il test genetico; la decisione di sottoporsi al test deve essere una libera, consapevole e informata scelta del paziente.

3° - A prescindere dalla decisione di sottoporsi al test, deve essere comunque offerta una sorveglianza appropriata a tutti gli individui appartenenti a famiglie valutate a rischio.

Test Genetico

1. Definizione

Per test genetico si intende l'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.

2. Tipologia e finalità dei test genetici in oncologia

Esistono vari tipi di test genetici. Nelle forme di predisposizione ereditaria al cancro i test genetici possono essere distinti in:

- a) test diagnostici: consentono di effettuare una diagnosi o di confermare, in una persona affetta, un sospetto clinico, nel caso specifico l'eziologia genetica della patologia tumorale;
- b) test predittivi: consentono di individuare la presenza di una alterazione genetica associata ad un aumentato rischio di sviluppare una determinata patologia in soggetti ancora asintomatici.

È importante sottolineare che i soggetti che risultano positivi a questo tipo di test hanno una probabilità di contrarre la ma-

lattia più elevata di quella della popolazione generale, ma non sono necessariamente destinati ad ammalarsi.

3. Accesso al test e comunicazione del risultato

A causa della loro complessità (vedi appendice) e delle implicazioni di carattere clinico, psico-sociale ed etico ad essi associate, al momento attuale è opinione generale 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, che nel nostro caso sono state illustrate nella sezione precedente.

I soggetti che si sottopongono ai test genetici devono ricevere una adeguata consulenza pre-test nel corso della quale vengono illustrati il significato, i limiti e le conseguenze del test stesso e quindi firmare il consenso informato, e una consulenza post-test in cui i risultati delle analisi vengono comunicati e discussi.

4. Procedure, finalità e metodi di analisi

I test per la identificazione delle alterazione genetiche responsabili di un rischio ereditario di cancro mammario consistono nella ricerca di mutazioni costitutive, ovvero nella identificazione di specifiche varianti alleliche nei geni noti associati a tale rischio, principalmente BRCA1 e BRCA2. L'analisi viene normalmente eseguita su un campione di DNA genomico purificato da un prelievo di sangue periferico.

I test genetici hanno finalità differenti a seconda che vengano eseguiti su soggetti appartenenti a famiglie in cui la presenza di una mutazione predisponente non sia stata precedentemente indagata o sia già nota.

Nel primo caso, è preferibile che l'esaminando (proband o caso-indice), sia il soggetto che nella famiglia ha sviluppato la malattia in età più precoce (se disponibile), allo scopo di massimizzare la probabilità di ottenere un risultato positivo (vedi punto 7).

Tuttavia, qualora ciò non sia possibile, possono essere presi in considerazione altri membri della famiglia, inclusi i soggetti asintomatici. In questo caso, il valore soglia di probabilità a priori di mutazione deve essere pari ad almeno il doppio di

quello utilizzato nei soggetti con malattia (=20%).

Attualmente, nelle forme di predisposizione ereditaria al cancro l'analisi sui probandi, ovvero la ricerca di mutazioni ignote, viene generalmente eseguita analizzando tutte le porzioni codificanti (esoni), ovvero quelle che contengono le informazioni per la sintesi proteica, e le sequenze nucleotidiche immediatamente adiacenti del (i) gene (i) in analisi, allo scopo di individuare eventuali alterazioni in grado di modificare la struttura, e, conseguentemente la funzione, dei corrispondenti prodotti proteici.

Le analisi genetiche nei membri di famiglie con mutazione precedentemente identificata (ovvero collaterali di probandi risultati positivi al test) vengono generalmente eseguite analizzando la specifica regione genica in cui la mutazione è localizzata, per verificarne la presenza o l'assenza.

5. Requisiti del test e del laboratorio

Sono attualmente disponibili diverse tecniche analitiche che possono essere impiegate per la ricerca di mutazioni in campioni di DNA. Ovviamente, è opportuno che solo quelle dotate di elevata sensibilità (virtualmente 100%) vengano impiegate in ambito diagnostico (vedi appendice). Inoltre, è necessario considerare che ogni singola metodica è in grado di evidenziare alcuni tipi di mutazioni, ma non altri.

L'adozione combinata di più metodiche complementari risulta pertanto assai utile per minimizzare la possibilità di falsi negativi.

I requisiti generali delle strutture che eseguono i test genetici nelle forme di predisposizione ereditaria al cancro sono quelli previsti dalle vigenti legislazioni (nazionale e regionali) in ambito di regolamentazione dei Servizi di Medicina di Laboratorio, ed in particolare dei Laboratori di Genetica Medica, cui si rimanda per le specifiche indicazioni riguardanti l'organizzazione del laboratorio in termini di spazi, attrezzature e personale, la gestione della documentazione relativa ai protocolli operativi, gli indicatori di efficienza, i controlli di qualità, il trattamento dei dati sensibili, ecc. in questo ambito, è importante sottolineare come sia certamente auspicabile che i laboratori che eseguono i test genetici in ambito oncologico



mantengano stretti rapporti di collaborazione con i laboratori di ricerca, in considerazione delle diverse problematiche che risultano tuttora aperte in questo particolare settore della medicina. Questo tipo di interazione, infatti, risulta cruciale per permettere l'avanzamento delle conoscenze nel settore e, conseguentemente, implementare l'utilità clinica, in particolare in termini di predittività, dei test genetici.

6. Modalità di refertazione

Oltre ai dati utili per la identificazione del soggetto in analisi e del laboratorio che ha eseguito il test, i referti delle analisi genetiche debbono 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);
- 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;
- descrizione, laddove possibile, del significato funzionale della alterazione identificata (vedi punto 7).

7. Interpretazione del risultato

A. Test sui probandi

Un test su un probando (ovvero la ricerca di una mutazione in un gene non precedentemente caratterizzato nella famiglia di provenienza dell'esaminando: test diagnostico) può considerarsi positivo quando identifica la presenza di variazioni rispetto alla sequenza genica di riferimento.

Tuttavia, va precisato che un test genetico positivo può avere significati diversi in relazione alla natura della variante allelica individuata.

Tali varianti possono essere distinte come segue.

- *Mutazioni francamente patogeniche*, rappresentate dalle alterazioni che introducono siti precoci di terminazione della sintesi proteica (cosiddette mutazioni nonsense o frameshift), dalle mutazioni che causano alterazioni nei meccanismi di processamento (splicing) dell' RNA messaggero e dalle delezioni/duplicazioni di uno o più esoni o dell'intero gene.

Queste alterazioni danno generalmente luogo a prodotti proteici incompleti o instabili e, conseguentemente, non più funzionalmente attivi.

Rientrano altresì in questa categoria le mutazioni che causano la sostituzione di un singolo aminoacido (mutazioni missense), il cui effetto sulla funzionalità della proteina sia stato sperimentalmente verificato e/o per le quali siano disponibili dati genetici ed epidemiologici che ne dimostrino l'associazione con un significativo aumento di rischio di cancro.

- *Mutazioni a significato incerto*, costituite dalle varianti nucleotidiche il cui effetto sulla funzionalità delle corrispondenti proteine non è immediatamente inferibile dalla natura delle mutazioni stesse e per le quali non sono disponibili dati sperimentali o genetico-epidemiologici.

Rientrano in questa categoria, ad esempio, le mutazioni missense per le quali non sono disponibili saggi funzionali in grado di verificarne il significato biologico ed alcune sostituzioni nucleotidiche nelle regioni geniche non codificanti (introni e sequenze regolatrici).

- *Mutazioni a scarso o nullo significato clinico*. Si tratta di varianti alleliche molto rare che sono state identificate in soggetti con evidenza di predisposizione ereditaria, ma per le quali esistono evidenze sperimentali e/o genetico-epidemiologici che escludono una associazione con un significativo aumento di rischio.

- *Polimorfismi*. Si tratta di varianti alleliche frequenti nella popolazione generale e che sono l'espressione della variabilità genetica individuale, ma non hanno alcun effetto fenotipico. È importante tenere presente che, ai fini della identificazione di una predisposizione ereditaria, solo nel primo caso il risultato del test genetico può considerarsi informativo, in quanto identifica una lesione molecolare che, per le sue caratteristiche, può essere associata con certezza (o con probabilità molto

elevata) ad un rischio ereditario. Nei soggetti affetti, questa informazione permette di confermare l'origine eziologica della patologia e risulta utile per determinare l'eventuale presenza, nei collaterali del soggetto analizzato, di individui a rischio di malattia (vedi sotto).

Negli altri casi, così come nel caso di un test negativo, ovvero quando non si evidenziano differenze rispetto alle sequenze geniche di riferimento, il risultato deve considerarsi non informativo. Questo non solo nel caso in cui non è possibile attribuire un significato clinico certo alla mutazione identificata, ma anche nelle altre situazioni sopra descritte, in quanto non è generalmente possibile escludere l'esistenza di mutazioni in altri geni di predisposizione, al momento non indagabili in quanto non ancora identificati.

B. Test sui collaterali.

Sebbene vi sia certamente un interesse di ricerca nel verificare la segregazione con il fenotipo-malattia delle varianti alleliche a significato incerto, in un contesto diagnostico è opportuno limitare il test sui collaterali alle sole famiglie in cui si stata individuata la presenza di mutazioni francamente patogene (test predittivo).

Nei membri affetti di tali famiglie un test positivo, ovvero che identifica la presenza della specifica mutazione analizzata, ha valore di conferma della eziologia genetica della patologia, mentre nei soggetti sani permette di accertare la presenza di un aumentato rischio di cancro. In questo modo, questi ultimi potranno essere indirizzati agli opportuni programmi di prevenzione e/o sorveglianza.

Per contro, un test negativo, ovvero quando viene accertata l'assenza della mutazione precedentemente identificata nel probando, permette di attribuire ai soggetti analizzati un rischio paragonabile a quello della popolazione generale, e quindi di esentarli dai programmi di cui sopra, con evidenti benefici sia a livello psicologico individuale, sia in termini di risparmio sulla spesa sanitaria.

Infine, va ricordato che in alcuni casi è possibile che membri affetti di famiglie con mutazione accertata risultino negativi al test per quella particolare mutazione. Ciò si riscontra in

particolare per quelle patologie tumorali, come il carcinoma mammario, che sono relativamente frequenti nella popolazione ed è attribuibile, nella maggioranza dei casi, alla presenza di cosiddette fenocopie, ovvero di individui in cui lo sviluppo della malattia è indipendente dalla predisposizione ereditaria presente nella famiglia.

Per maggiori dettagli si vedano le "Linee-guida per le attività di genetica medica" emanate dalla Conferenza Stato-Regioni (www.governo.it/backoffice/allegati/22925-2077.pdf)

The Entrez Nucleotides database at the National Center for Biotechnology Information (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=Nucleotide)

Nomenclature for the description of human variation (www.hgvs.org/mutnomen/)

RACCOMANDAZIONI TIPO [A]

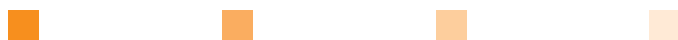
1° - L'esecuzione del test è subordinata all'esecuzione di una consulenza genetica; la consulenza genetica non deve essere direttiva nei confronti dell'esecuzione dell'analisi genetica

2° - Il test deve essere preceduto da una consulenza in cui vengono esposti il significato, i limiti e le conseguenze del test e seguito da una consulenza (possibilmente multidisciplinare) in cui i risultati vengono comunicati e discussi e vengono illustrate le possibilità di sorveglianza e di riduzione del rischio.

3° - Il test deve essere effettuato su un soggetto affetto da malattia; l'estensione ai collaterali sani verrà proposta solo nel caso di verificata mutazione nel probando.

Qualora, in una determinata famiglia, non vi sia la possibilità di analizzare soggetti affetti, l'analisi può essere effettuata a partire da un soggetto asintomatico, sulla base delle stime a priori di mutazione.

4° - I soggetti con un test predittivo negativo (ovvero coloro che non hanno ereditato la mutazione presente in altri membri della loro famiglia) devono comunque seguire i normali programmi di screening previsti per la popolazione generale, rapportati all'età.



Misure di Sorveglianza

Pur in assenza di sicure evidenze scientifiche sul vantaggio delle misure di sorveglianza nei soggetti ad alto rischio, è altresì vero che, dove proposti, i programmi di sorveglianza intensiva sono in genere meglio accettati delle misure di chemioprevenzione o di chirurgia profilattica. Nell'impostare un protocollo di sorveglianza per i soggetti ad alto rischio familiare si devono tenere comunque in considerazione alcuni punti essenziali:

- l'età di insorgenza è spostata verso le classi più giovani (generalmente premenopausali), proprio ove i programmi di screening per la popolazione generale sono di difficile attuazione;
- il rischio all'esposizione a radiazioni ionizzanti è maggiore nella popolazione più giovane e i soggetti portatori di mutazione potrebbero avere anche una maggiore suscettibilità a causa della ipotizzata minor capacità di riparare i danni cellulari radioindotti;

- la riconosciuta scarsa sensibilità della mammografia nelle mammelle "dense", tipiche dell'età giovanile;
- le caratteristiche morfobiologiche dei tumori BRCA: alta velocità di crescita con frequente riscontro di tumori intervallari nei normali programmi di sorveglianza ed elevata percentuale di metastasi linfonodali anche nel caso di tumori T1. Per tutti questi motivi, si ritiene che i soggetti ad alto rischio familiare necessitino di un protocollo di sorveglianza intensivo, anche prendendo in considerazione la proposta di procedure diagnostiche più costose in termini sia "economici" sia di "rischio", inteso come aumento dei falsi positivi.

A questo proposito, in tempi recenti, la letteratura ha presentato i risultati di una ampia serie di studi effettuati su soggetti a rischio e controllati mediante la RM: citiamo per brevità solo lo studio multicentrico del gruppo olandese pubblicato nel 2004 sul NEJM e quello italiano condotto dall'Istituto Superiore di Sanità.

In base a questi risultati la RM ha dimostrato essere un esame insostituibile nei programmi di sorveglianza dei soggetti ad alto rischio familiare.

Il protocollo di sorveglianza proposto è il seguente:

Fra i 25 anni e i 35 anni ;

- visita clinica semestrale
- ecografia mammaria semestrale
- RM annuale
- Mammografia annuale (>30 anni) a bassissima dose = dose ghiandolare media complessiva (per mammelle standard) <4 mGy (= solo oblique), a giudizio del Radiologo

Fra i 35 e i 50 anni :

- visita clinica semestrale
- ecografia annuale (semestrale se "seni densi" alla mammografia)
- mammografia annuale a bassa dose = dose ghiandolare media complessiva (per mammella standard) <8 mGy
- RM annuale

Al di sopra dei 50 anni:

- visita clinica semestrale
- mammografia annuale standard
- ecografia mammaria (a giudizio del Radiologo)
- RM annuale

RACCOMANDAZIONI TIPO [A]

1° - La sorveglianza deve iniziare entro l'età di 25 anni ed in ogni caso 10 anni prima dell'età d'insorgenza del carcinoma mammario ad esordio più precoce nella famiglia (e comunque non prima dei 18 anni)

2° - La sorveglianza deve prevedere, sia in età premenopausale che postmenopausale, l'impiego della RM

3° - Sino a 35 anni di età la mammografia deve prevedere una dose ghiandolare media complessiva inferiore a 4 mGy

4° - Per tutti i soggetti, a partire dai 30-35 anni, deve essere prevista una regolare consulenza ginecologica per la sorveglianza ovarica.

RACCOMANDAZIONI TIPO [B]

1° - L'inizio del programma di sorveglianza con controllo clinico-ecografico può essere anticipato a 20 anni

2° - Le indagini strumentali a cadenza annuale possono essere eseguite contemporaneamente o in alternativa sfasate di 6 mesi.

Prevenzione Primaria

La prevenzione primaria del carcinoma mammario nei soggetti ad alto rischio familiare può essere ottenuta mediante linee di intervento che possono considerarsi complementari: la farmacoprevenzione e la chirurgia profilattica o, meglio definita chirurgia di “riduzione del rischio”.

Misure Chirurgiche di Riduzione del Rischio

La chirurgia di riduzione del rischio (profilattica) è senz'altro la misura più efficace nel ridurre il rischio di tumore e consente un approccio combinato per la prevenzione del carcinoma ovarico e tubarico e mammario.

Annessiectomia

Come già anticipato, le donne portatrici di mutazione deleteria nei geni BRCA hanno un alto rischio di sviluppare un carcinoma ovarico, in particolare per le mutazioni BRCA1 e, pertanto nell'ambito di una strategia preventiva per questi soggetti, si deve sempre considerare questo aspetto. Ma l'intervento sulle ovaie ha in realtà anche una funzione di riduzione del rischio nei riguardi del carcinoma mammario. A questo proposito disponiamo di una serie di lavori, quali quelli di Rebbeck, di Kauff e di Eisen che concordano nell'attribuire all'annessiectomia un'alta capacità di protezione sia nei riguardi del tumore ovarico che mammario.

La grandezza della riduzione del rischio nei riguardi del tumore mammario appare essere pari al 50%, ma l'efficacia dell'annessiectomia in termini di prevenzione mammaria si manifesta solo se essa viene effettuata in età premenopausale e, particolarmente prima dei 40 anni di età.

Interessante notare come l'efficacia dell'annessiectomia, relativamente al tumore mammario, si manifesti in particolare nelle mutazioni di tipo BRCA1, nonostante i tumori che insorgono in questa popolazione siano prevalentemente privi di recettori ormonali.

La durata della protezione sembrerebbe limitata ad un perio-

do di 15 anni dall'intervento.

Nei confronti del tumore annessiale la riduzione del rischio potrebbe arrivare fino al 98%: ricordiamo infatti che isole di tessuto ovarico possono essere presenti nella riflessione peritoneale, e questo giustifica l'impossibilità dell'eliminazione totale del rischio. Dal punto di vista tecnico è indispensabile sottolineare che l'asportazione deve di necessità comprendere completamente anche le tube.

RACCOMANDAZIONI TIPO [A]

1° - L'annessiectomia profilattica deve essere proposta a tutte le donne portatrici di mutazioni BRCA1 e BRCA2.

2° - L'intervento dovrebbe essere considerato a partire dall'età di 35-40 anni, e comunque dopo avere completato il desiderio di prole.

3° - L'asportazione chirurgica deve comprendere le ovaie e le tube sino al loro impianto nell'utero.

4° - In considerazione del rischio residuo, il dosaggio del CA125 deve comunque continuare ad essere effettuato anche dopo annessiectomia

RACCOMANDAZIONI TIPO [B]

1° - In considerazione della impossibilità di una diagnosi precoce l'annessiectomia profilattica può essere proposta anche alle donne ad alto rischio con storia familiare positiva per tumore annessiale.

Mastectomia

La mastectomia bilaterale profilattica, meglio definibile come “mastectomia di riduzione del rischio” (MaRR), ha sempre avuto un ruolo controverso per molteplici ragioni quali: motivazioni psicosociali, insufficienza di prove circa la sua reale efficacia e per la ormai raggiunta consapevolezza che la maggior parte delle neoplasie mammarie è oggi curabile con interventi di chirurgia conservativa.

In tempi recenti sono però apparsi nella letteratura alcuni lavori, i più importanti quelli di Hartmann, di Meijers-Heijboer e soprattutto di Rebbeck (studio PROSE), che oltre essere il



più recente appare anche il meglio strutturato, che hanno evidenziato nelle donne mutate sottoposte a mastectomia una evidente riduzione del rischio riguardo il carcinoma mammario; in dettaglio la riduzione dopo mastectomia bilaterale è del 90% e addirittura del 95% se abbinata o preceduta dall'ovariectomia.

La mastectomia (MaRR) appare quindi essere il mezzo più efficace per ridurre il rischio del tumore mammario, conferendo inoltre una protezione permanente, e il rimedio più efficace contro la "paura" (ansia).

D'altra parte vanno però sottolineati anche gli aspetti negativi di questa chirurgia; in particolare si tratta di una procedura drastica e traumatica, dall'esito cosmetico generalmente discutibile, che non annulla completamente il rischio e soprattutto dalle conseguenze irreversibili. Pertanto per un corretto approccio si dovranno raggiungere precisi obiettivi:

- avere la certezza che solo donne ad alto rischio vengano sottoposte alla mastectomia;
- avere la certezza che le donne candidate prendano una decisione stabile e consapevole;
- avere la garanzia che gli atti chirurgici ed il risultato cosmetico siano i migliori ottenibili.

Il processo metodologico atto all'ottenimento degli obiettivi dovrà obbligatoriamente prevedere i seguenti passi:

- esecuzione preliminare del test genetico;
- consulenza della candidata con un team multidisciplinare che comprenda un genetista clinico, un chirurgo ed uno psicologo che fornisca un supporto anche dopo la chirurgia;
- formulazione di un consenso che contenga una chiara ed esaustiva informazione soprattutto sugli effetti negativi della chirurgia;
- la necessità di eseguire l'intervento solo in Centri che seguano protocolli specifici noti ed approvati dal comitato scientifico ed etico e che dispongano di chirurghi specialisti che operino abitualmente in equipe con chirurghi plastici o che abbiano competenza certificata in chirurgia plastica.

RACCOMANDAZIONI TIPO [A]

- 1° - La mastectomia profilattica deve essere sempre considerata un'opzione di intervento da offrire alle donne con mutazione in un'età preferibilmente compresa tra 30 e 50 anni
- 2° - La consulenza psicologica deve essere sempre prevista nella fase decisionale e deve essere possibile anche nei tempi successivi all'intervento
- 3° - La chirurgia deve essere effettuata da equipe che comprendano un chirurgo ricostruttivo o, quantomeno chirurghi con comprovata esperienza in questo campo.

RACCOMANDAZIONI TIPO [B]

- 1° - Tra la richiesta della candidata ed il momento della chirurgia deve intercorrere un periodo di tempo di 4-6 mesi, al termine del quale verrà sottoposta ad una nuova consulenza definitiva.

RACCOMANDAZIONI TIPO [C]

- 1° - L'asportazione del complesso areola-capezzolo non è obbligatoria

Farmacoprevenzione

A - Razionale e composti attivi

La prevenzione farmacologica dei tumori è un'area emergente dell'oncologia che si rivolge ad individui sani ad alto rischio di sviluppare un tumore nel tempo, soggetti con lesioni precancerose e pazienti a rischio di sviluppare un secondo tumore. Essa prevede l'uso di composti di origine sintetica o naturale allo scopo di ridurre o annullare tali rischi.

Attualmente la pratica clinica si avvale già dei risultati ottenuti da numerosi studi su farmaci e accurati metodi di valutazione del rischio. Un buon numero di molecole ha dimostrato di avere un effetto clinicamente rilevante su vari organi (mammella, colon-retto, prostata, distretto cervico-facciale), spesso coprendo tutti gli aspetti della prevenzione (primaria, secondaria e terziaria).

La farmacoprevenzione è un campo relativamente nuovo

nell'ambito dell'oncologia clinica, ma rappresenta un approccio efficace per ridurre l'incidenza del cancro.

Questo è un ulteriore esempio di ciò che è già successo per altre discipline mediche, come la cardiologia dove ormai è consuetudine trattare soggetti ad alto rischio per malattie cardiovascolari prima che si manifestino i sintomi della patologia, il che porta ad un'evidente riduzione della mortalità.

Una simile strategia può essere adottata per la prevenzione di tumori in soggetti con condizioni di rischio elevato per il carcinoma mammario: un particolare target è rappresentato dai soggetti ad alto rischio familiare, per i quali esiste un numero crescente di composti che potrebbero essere in grado di ridurre tale rischio.

Gli studi clinici che hanno valutato l'efficacia del Tamoxifen hanno provato che questo farmaco – il più studiato dei SERMs (selective estrogen receptor modulators) - può essere impiegato a tutti i livelli di prevenzione: donne sane ad alto rischio, pazienti con carcinoma intraduttale (DCIS, ductal carcinoma in situ) e pazienti che hanno già avuto un carcinoma invasivo. Complessivamente gli studi sul Tamoxifen hanno dimostrato una riduzione del 38% (95% IC 28-46) dell'incidenza di tumore mammario. Non vi è effetto sui tumori che non esprimono recettori per gli estrogeni (HR 1.22 [0.89-1.67]), ma sui tumori ER-positivi la riduzione è del 48% (36-58; $p < 0.0001$). L'età apparentemente non influisce sull'efficacia del Tamoxifen, mentre i suoi effetti indesiderati appaiono dipendenti dallo stato endocrino, potendosi manifestare per lo più nelle donne in postmenopausa. L'incidenza di tumori endometriali è aumentata in tutti gli studi di prevenzione con Tamoxifen (RR 2.4 [1.5-4.0]) e negli studi di terapia adiuvante (RR 3.4 [1.8-6.4]), così come gli eventi tromboembolici (RR 1.9 [1.4-2.6])

Oggi vi è dunque prova che il Tamoxifen è in grado di dimezzare il rischio di sviluppare un tumore mammario ormonore-sponsivo (ER-positivo). Da tempo negli USA, dopo i risultati degli studi NSABP-B24 e NSABP-P1, l'uso del Tamoxifen è approvato dalla FDA per il trattamento delle pazienti affette da DCIS e nelle donne ad alto rischio sec. il modello di Gail, e potrebbe trovare quindi spazio anche come misura farma-

cologica di riduzione del rischio nei soggetti ad alto rischio familiare.

Nuovi approcci sono però indispensabili per affrontare il problema dei tumori mammari non ormonoresponsivi e per ridurre gli effetti collaterali legati alle dosi standard di Tamoxifen. Inoltre vanno sicuramente approfonditi gli studi su altri farmaci potenzialmente preventivi come il Raloxifene, gli inibitori dell'aromatasi e molti altri.

Un approccio semplice ed economico per mantenere i benefici e ridurre i rischi del Tamoxifen può essere il basso dosaggio. Studi recenti di fase II hanno dimostrato che anche dosi di 5mg/die o meno sono in grado di influenzare un ampio spettro di marcatori di cancerogenesi mammaria (inclusendo marcatori di proliferazione cellulare come Ki-67%, IGF-I, IGFBP-3, estrogeni, densità mammografica) e di rischio cardiovascolare (es. la proteina C-reattiva ultrasensibile) e non comportano un aumento della comparsa di lesioni proliferative dell'endometrio e di eventi tromboembolici. Una volta verificato completamente e con un follow-up più ampio l'effetto protettivo sulla mammella, avremo un solido razionale per un impiego più ampio del farmaco a basse dosi in popolazioni ad alto rischio, con un netto miglioramento del bilancio complessivo rischio-beneficio.

Il Raloxifene è un altro SERM che si usa comunemente per il trattamento dell'osteoporosi. Nello studio MORE, il raloxifene ha dimostrato una riduzione consistente del 62% di carcinoma infiltrante in donne in postmenopausa in un periodo di 4 anni (RR 0.38; IC 0.24-0.58).

Il Raloxifene ha avuto un marcato effetto sui tumori con recettori positivi, riducendo l'incidenza del 72% (RR 0.28; IC 0.17-0.46), ma non ha avuto effetto sull'incidenza dei tumori con recettori negativi. L'effetto del raloxifene per 5 anni, confrontato con il Tamoxifen 20 mg/die, è stato valutato nello studio STAR, 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.

Un totale di oltre 19000 soggetti è stato reclutato per verificare la non-inferiorità del raloxifene nei confronti del Tamoxifen. L'obiettivo principale era l'incidenza di tumore mammario.



I risultati sono stati recentemente pubblicati ed emerge sostanzialmente, nelle donne in postmenopausa, una riduzione del rischio di carcinoma mammario del 50% (escluse le forme in situ) analoga a quella ottenibile con il Tamoxifen, ma con minori effetti collaterali.

Quindi il Raloxifene potrebbe rappresentare a questo punto un'efficace alternativa per le donne postmenopausali ad alto rischio familiare. Un'altra via attualmente oggetto di studio è rappresentata dall'impiego della Fenretinide, un analogo della vitamina A.

E' stato completato un trial di fase III in 2972 pazienti con una storia di carcinoma mammario in stadio I, randomizzate a fenretinide 200 mg/die versus nessun trattamento per 5 anni. L'endpoint principale era la comparsa di tumore controlaterale. L'analisi dopo una mediana di 8 anni aveva già dimostrato che la fenretinide riduceva significativamente il tasso di recidive locali nelle donne in premenopausa ma non nelle donne in postmenopausa. Si è osservato un significativo trend di riduzione anche del carcinoma ovario nel braccio fenretinide.

Sono appena stati pubblicati i risultati dello studio dopo un follow-up di 15 anni. I dati relativi a oltre 1700 pazienti confermano l'efficacia in premenopausa, ma non in postmenopausa. Le pazienti non ancora in menopausa trattate con fenretinide hanno avuto una riduzione del 38% di incidenza di secondo tumore.

Questa riduzione è stata del 50% nelle donne sotto i 40 anni e riguarda sia i tumori ER-positivi che quelli ER-negativi. Appare dunque un effetto duraturo della fenretinide, anche dopo 10 anni dal termine del trattamento, particolarmente promettente per la prevenzione.

E' chiaro il potenziale protettivo di questa molecola per le donne in premenopausa e abbiamo fondate ragioni di credere che lo sia anche per il tumore dell'ovaio: sono comunque necessarie ulteriori conferme e per questo si sta programmando uno studio di prevenzione con fenretinide nelle donne giovani ad alto rischio, anche in considerazione del rischio teratogeno del composto, e quindi della necessità dell'impiego di contraccezione. E' comunque importante sottolineare che i

risultati ottenuti nelle donne della popolazione, o comunque con rischio stimato diversamente da quello proposto in questo documento, non sono direttamente trasponibili alla categoria di donne oggetto delle presenti linee guida in quanto tale categoria potrebbe avere una risposta differente dato il diverso background genetico.

B - Possibilità di trattamento medico nei soggetti a maggior rischio per carcinoma ereditario-familiare

Come già anticipato, le strategie volte alla prevenzione oncologica nei soggetti ad alto rischio ereditario-familiare, comprendono i programmi di sorveglianza, le modificazioni dello stile di vita (specie della dieta e dell'esercizio fisico), la farmacoprevenzione e la profilassi chirurgica.

Va sottolineato che tutte queste sono da considerarsi per lo più strategie complementari e non alternative, sebbene allo stato attuale le opzioni chirurgiche rappresentino ancora le misure in grado di garantire la più elevata percentuale riduzione del rischio.

E' fondamentale che l'approccio tipicamente multidisciplinare necessario in questo ambito sia sempre mantenuto nel tempo e le strategie preventive modulate sulla base del profilo di rischio individuale, dell'età, dell'attitudine del soggetto a rischio e dei suoi consanguinei.

Va sottolineato come in un campo di conoscenze ancora relativamente "giovane" come quello della prevenzione e della genetica dei tumori tutte le indicazioni di sorveglianza diagnostica e di riduzione del rischio siano suscettibili di cambiamento nel tempo sulla base dei dati della ricerca, la quale va sempre fortemente privilegiata e incentivata: sia quella molecolare, sia quella clinica su metodiche innovative per l'anticipazione diagnostica e il monitoraggio e su farmaci più selettivi e con bilancio rischio-beneficio sempre più favorevole.

La farmacoprevenzione con SERMs è da considerarsi proponibile, anche al di fuori di studi clinici controllati, nei soggetti con mutazione BRCA2, data la loro maggiore suscettibilità per tumori ormonoresponsivi, e nei casi ad alto rischio pre- e post-menopausali senza accertata mutazione patogenetica. In particolare è applicabile il Tamoxifen, data l'evidenza di una

riduzione di rischio che arriva al 50% e la tossicità estremamente bassa nelle donne premenopausali. E' in corso la dimostrazione dell'applicabilità di dosi più basse del Tamoxifen (5mg/die o meno).

Il Tamoxifen può essere affiancato dall'uso di contraccettivi orali dopo i 35 anni di età: l'uso dei contraccettivi andrà valutato di volta in volta sulla base del tipo di rischio, tenendo presente che il rischio mammario da uso prolungato potrebbe essere un pò più accentuato nelle carriers rispetto alla popolazione generale.

Questo potrebbe essere in qualche modo controbilanciato dall'effetto protettivo dei contraccettivi orali sul rischio di carcinoma ovarico, come confermato dalla maggior parte degli studi. In postmenopausa l'uso di Tamoxifen o di raloxifene andrà valutato sulla base del rischio complessivo (oncologico, vascolare, scheletrico, neurologico), tenendo presente che entrambi riducono il rischio di tumore ER-positivo del 50%.

In caso di annessiectomia profilattica, se questa viene effettuata prima della menopausa fisiologica, può essere non controindicato un periodo di HRT (Hormone Replacement Therapy, terapia ormonale sostitutiva), tenendo presente che essa non sembra attenuare l'effetto protettivo dell'annessiectomia. In questi casi si dovrebbe privilegiare la scelta di regimi a basso dosaggio di estrogeni.

Un approccio con SERMs non sembra invece al momento proponibile nelle donne con mutazione BRCA1. Questo soprattutto per l'osservazione in questi soggetti di tumori per la maggior parte non-ormonoresponsivi. Va tuttavia ricordato che vi è un numero di studi caso-controllo anche recenti che evidenziano viceversa il beneficio dell'uso di Tamoxifen anche nelle BRCA1 carriers, possibilmente spiegabile con i meccanismi d'azione del farmaco non-ER mediati.

In questi soggetti può essere maggiormente giustificato l'uso di contraccettivi orali dopo i 25 anni circa per la protezione dell'ovaio, in alternativa o in attesa della eventuale scelta dell'annessiectomia.

Nell'ambito di studi clinici controllati, i seguenti farmaci sono possibili alternative e potrebbero diventare nei prossimi anni degli strumenti di prevenzione molto validi. Inibitori

dell'aromatasi e in particolare l'anastrozolo: sono disponibili due trials clinici di fase III, uno internazionale (studio IBIS II) e l'altro americano (NSABP B-35), che verificheranno l'efficacia preventiva dell'anastrozolo nei soggetti postmenopausali ad alto rischio o con DCIS. Lo studio IBIS II è condotto attualmente anche in Italia da 13 unità operative.

L'uso extra-trial dell'anastrozolo a finalità preventive non è ancora raccomandato.

Retinoidi: Il retinoide che ha dimostrato la più elevata capacità preventiva, in particolare nelle donne giovani, a fronte di una tossicità modesta, è la fenretinide (4-HPR). L'effetto protettivo riguarda sia tumori ER-positivi che ER-negativi e si manifesta tanto più quanto più è giovane il soggetto.

Questo, accoppiato ad un trend di protezione dell'ovaio, ne fa un composto potenzialmente ben applicabile nella prevenzione delle donne ad alto rischio, con mutazione e non. E' in programma l'attivazione di un trial confermativo che coinvolgerà i maggiori centri specialistici italiani.

Nelle TABELLE 1 e 2 è sintetizzato lo schema di trattamento proponibile nei soggetti ad alto rischio.

RACCOMANDAZIONI tipo [B]

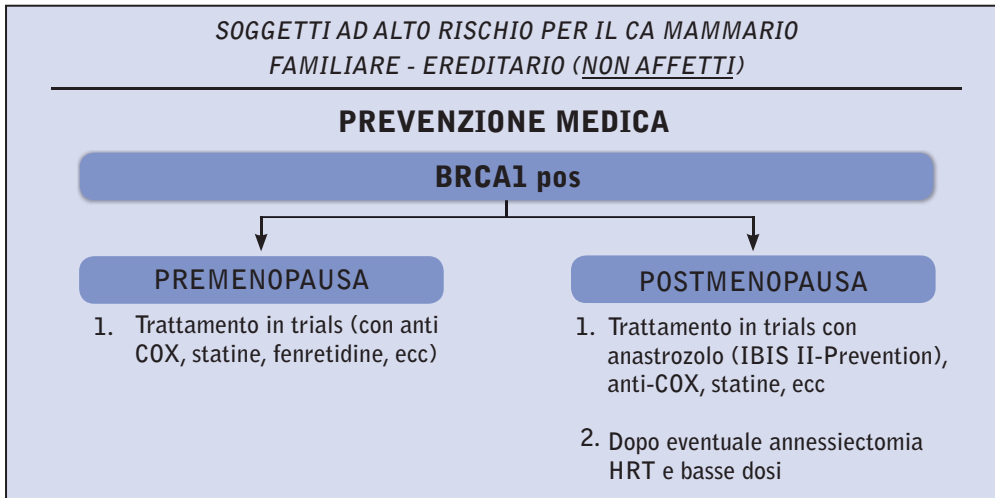
1° - A tutte le donne può essere offerta l'opportunità di partecipare a trials di farmacoprevenzione.

2° - Dall'età di 30-35 anni può essere considerato l'impiego di anticoncezionali.

3° - Nei soggetti con mutazione BRCA2 nota può essere proposto l'impiego del Tamoxifen. Il trattamento dei soggetti ad alto rischio familiare lascia aperta la questione se le terapie debbano differire da quelle normalmente adottate nei soggetti non a rischio.

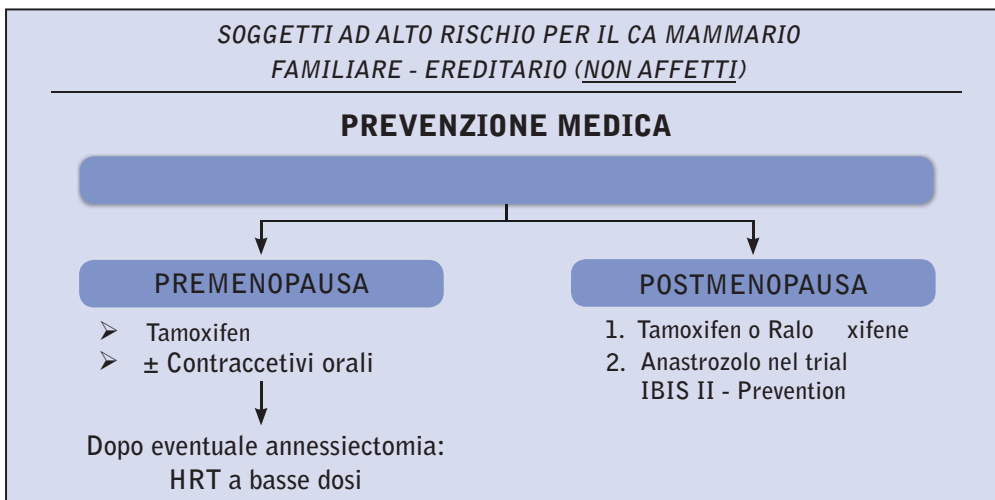
Dal punto di vista morfo-biologico la maggior parte dei tumori insorti nelle donne portatrici di mutazione BRCA1 presenta un quadro abbastanza tipico, caratterizzato da un alto grading, dalla negatività dei recettori estro-progestinici e dalla assenza di amplificazione c-erb2; inoltre un'altra caratteristica rimarchevole è l'elevata frequenza con cui si riscontra l'istotipo midollare, in particolare nelle donne più giovani.

Tutte queste caratteristiche definiscono in genere tumori



dall'aggressività spiccata. Peraltro, ad oggi, la prognosi di queste neoplasie non appare significativamente peggiore rispetto alle neoplasie sporadiche, e pertanto non è attualmente giustificato un comportamento terapeutico più aggressivo basato solo sulla presenza di un alto rischio familiare. I casi BRCA2 invece non presentano in genere caratteristiche peculiari rispetto agli sporadici.

Nell'ambito del trattamento chirurgico il quesito fondamentale è, invece, se la chirurgia conservativa, ove attuabile, possa



essere proposta con ragionevole sicurezza anche nelle donne ad alto rischio familiare. La risposta che possiamo dedurre dalla letteratura, in particolare considerando i lavori più recenti (quali quelli di Robson, Hafty; Seynaeve e Kirova) non è univoca: infatti a fronte di casistiche che non evidenziano significative differenze in termini di recidiva locale (o 2° tumore ipsilaterale) tra i soggetti a rischio e la popolazione generale, ne abbiamo altre (tra cui citiamo

l'esperienza dell'INT non ancora pubblicata su 119 casi di chirurgia conservativa in donne portatrici di mutazione), che segnalano invece una frequenza di recidiva del 20 -25% a 10 anni, pari quindi a circa il doppio dell'atteso. Esiste invece un accordo pressochè completo sull'elevato rischio di tumore controlaterale, che si manifesta nel 35-40% di tutti i casi già trattati in precedenza per ca mammario. Si capisce quindi quale importanza abbia la riduzione del rischio del tumore controlaterale per una donna ad alto rischio ed affetta da carcinoma quando si pianifica un programma terapeutico.

Tale programma dovrà necessariamente comprendere tutte le misure di riduzione del rischio, già illustrate in precedenza, e rivolte a diminuire la probabilità di comparsa di una neoplasia controlaterale.

RACCOMANDAZIONI TIPO [A]

I° - La chirurgia conservativa non deve essere negata solo sulla base del rischio familiare.

2° - In caso di mastectomia terapeutica monolaterale, è opportuno proporre anche una chirurgia di riduzione del rischio controlaterale alle donne ad alto rischio.

3° Se non viene attuata una misura chirurgica di riduzione del rischio, devono essere proposte tutte le altre misure di tipo "preventivo".

Consulenza Psicologica

Premessa

Un risultato positivo al test genetico non rappresenta una diagnosi di cancro ma il venire a conoscenza della propria condizione di rischio può comunque condizionare l'equilibrio psicologico e la progettualità di un individuo.

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.

La letteratura descrive la presenza di alcune problematiche che caratterizzano la condizione psicologica delle persone che hanno ricevuto una comunicazione di rischio genetico di cancro:

- la preoccupazione di ammalarsi di cancro
- 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.

Quale intervento

Il counselling sembra essere la tecnica di intervento che meglio si presta a fornire un'accurata e chiara informazione garantendo un sostegno psicologico adeguato alla persona. A seconda delle problematiche presentate dalla situazione possono venire privilegiate le seguenti componenti:

- informative quando è necessario fornire elementi utili ad una

migliore conoscenza delle procedure diagnostiche e terapeutiche nella fase precedente e successiva al test;

- cognitive per favorire la messa in atto di strategie di adattamento adeguate, soprattutto nella fase successiva al test in cui la persona viene aiutata ad avere una percezione realistica della sua situazione di rischio e a pianificare la propria vita tenendo conto delle informazioni ricevute e dei cambiamenti che si possono rendere necessari legati per esempio ai controlli clinici periodici;

- catartiche per permettere l'espressione di pensieri, paure e vissuti, nella comprensione dei significati personali che la situazione assume per la persona, aprendo una dimensione di ascolto, di accettazione e di rispetto anche dei suoi silenzi e tranquillizzandola rispetto alla normalità delle sue reazioni;

- di supporto emozionale nei momenti di crisi emotiva per aiutare la persona a ripristinare il senso di controllo della situazione attraverso una definizione più chiara dei vissuti della persona e degli eventi che hanno scatenato la crisi stessa.

Sebbene tendenzialmente gli interventi di counseling avvengano individualmente il coinvolgimento dell'intera famiglia o la coppia è spesso inevitabile. Per questo motivo è, a volte, indicato attivare un intervento di counseling familiare o di coppia. Sono specificità del counseling familiare quell'insieme di problemi che possono riguardare:

- la decisione di adottare un figlio, o comunque di non avere un figlio, per non trasmettere la mutazione responsabile della comparsa della malattia;
- l'emergere di difficoltà relazionali tra la persona ed il proprio partner legate al senso di responsabilità e di colpa, ed anche al cambiamento della propria immagine;
- l'emergere di pregresse difficili dinamiche familiari tra i componenti delle famiglie appartenenti allo stesso albero genealogico.

Quando prevedere un intervento psicologico

1. Intervento di counselling psicologico strutturato (inserito nel percorso di counselling genetico) rivolto a specifiche situazioni cliniche:

- decisioni relative a interventi preventivi particolarmente



mutilanti (mastectomia bilaterale) con l'obiettivo di valutare i seguenti aspetti:

- percezione del rischio di ammalarsi
- impatto e significato della proposta terapeutica (intervento chirurgico)
- aspettative
- capacità di adattamento
- analisi delle risorse personali e sociali
- soggetti che hanno subito numerosi lutti all'interno della famiglia a causa della natura genetica della patologia.
- soggetti giovani e comunque quando la decisione di sottoporsi o meno al test può risultare difficile

Intervento di counselling psicologico al bisogno (su richiesta della persona).

Ruolo dello psicologo

Formazione del personale: la gestione di comunicazioni ad alto contenuto emotivo può richiedere al medico un maggiore impegno comunicativo per il quale potrebbe essere necessaria una formazione specifica.

Clinica: counselling psicologico individuale o familiare.

Ricerca: analisi della percezione del rischio, studio di modelli di comunicazione e di intervento nell'ambito del rischio genetico, reazioni psicologiche e modalità di adattamento.

Note per il corretto trattamento dei pezzi operatori da chirurgia profilattica

Mammella

L'esame del tessuto mammario ottenuto a seguito di chirurgia profilattica comprende l'orientamento del pezzo operatorio, la identificazione dei quattro quadranti (eventualmente tracciando sulla cute, se presente, 2 linee ad incrociarsi) ed il taglio sequenziale in sezioni parallele di 4-5 mm di spessore del parenchima mammario.

Ogni area microscopicamente sospetta o dura al tatto deve essere campionata, fissata in formalina, inclusa in paraffina

ed esaminata microscopicamente. In assenza di aree abnormi devono essere fatti prelievi random dai quattro quadranti e dalla regione sottoareolare.

Se il capezzolo è incluso nel campione operatorio questo deve essere esaminato interamente allestendo e poi esaminando al microscopio una sezione trasversale comprendente la base del capezzolo e multiple sezioni parallele del capezzolo.

Ovaie-annessi

Le tube e le ovaie prodotte di salpingo-ouferectomia profilattica devono essere fissate in formalina per 1-2 ore. La porzione distale della tuba (fimbria) deve essere amputata e tagliata sagittalmente in 4 sezioni che devono essere esaminate al microscopio. L'intero ovaio ed il resto della tuba devono essere sezionati a intervalli di 2-3 mm e tutte le sezioni devono essere esaminate al microscopio.

AUTORI CAPITOLO FAMILIARITÀ

Baratelli Giorgio - Gravedona, Barile Monica - Milano, Bergonzi Silvana - Milano, Berrino Franco - Milano, Bohm Silvia - Milano, Bonanni Bernardo - Milano, Borreani Claudia - Milano, Carcangiu Maria Luisa - Milano, Conti Alberto R. - Milano, Di Mauro Maria Gaetana - Milano, Ferranti Claudio - Milano, Ferraris Cristina - Milano, Gangeri Laura - Milano, Gennaro Massimiliano - Milano, Greco Marco - Milano, La Ferla Giuseppe - Roma, Macellari Giorgio - Piacenza, Manoukian Siranoush - Milano, Martelli Gabriele - Milano, Panizza Pietro - Milano, Peissel Bernard - Milano, Radice Paolo - Milano, Renne Maria - Catanzaro, Sardanelli Francesco - S. Donato M. Se, Scaperrotta Gianfranco - Milano, Spatti Giambattista - Milano, Tabloni Samantha - Milano, Tomao Silverio - Roma, Trecate Giovanna - Milano, Vergnaghi Daniele - Milano, Zambetti Milvia - Milano.