

Rosario Falanga¹, Guido Lucchini¹, Andrea Piccinin¹, Clelia De Giacomi²

¹ Medici di Medicina Generale, SIMG Pordenone;

² Responsabile sorveglianza clinica per alto rischio genetico, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (PN)

Il management diagnostico-organizzativo delle famiglie ad alto rischio genetico per carcinoma mammario e ovarico

Introduzione

Pur essendo il cancro della mammella il tumore più frequente nella donna, solo un 5-10% ha una reale predisposizione familiare genetica, riconducibile alla presenza di mutazioni germinali, cioè trasmissibili, in geni che conferiscono un significativo rischio di sviluppo del carcinoma della mammella, per il resto la genesi è multifattoriale. Anche le neoplasie dell'ovaio nel 5-15% sono su base ereditaria.

Attualmente sono stati identificati due geni principali responsabili di tale suscettibilità, il gene BRCA1 (*Breast cancer 1, early onset*) che sta sul cromosoma 17 e il gene BRCA2 (*Breast cancer 2, early onset*) che sta sul cromosoma 13, che renderebbero conto di circa la metà dei casi di carcinoma ereditario della mammella e dell'ovaio, mentre la restante quota di casi sarebbe legata alla presenza di mutazioni in geni diversi, peraltro ancora sconosciuti, non ancora identificati BRCAx (soggetti sempre ad alto rischio con una probabile ma sconosciuta mutazione).

Il medico di medicina generale (MMG), spesso essendo il medico della famiglia, a conoscenza delle problematiche sanitarie dell'intero nucleo familiare e parenterale, che negli anni ha seguito e registrato nella sua cartella clinica computerizzata orientata per problemi le problematiche sanitarie dell'intera famiglia, risulta il professionista sanitario privile-

giato a individuare i pazienti geneticamente a rischio. In questi casi, una volta che il MMG dopo un'accurata anamnesi individua i soggetti ad alto rischio genetico, resi edotti il/la paziente raccogliendo il loro consenso consapevole e informato, può inviarli presso un numero limitato di istituzioni italiane, che sono attivamente coinvolte in programmi di ricerca sulla genetica molecolare del cancro.

Criteria suggeriti al fine di individuare le persone da inviare a consulenza genetica oncologica per sospetta predisposizione geneticamente determinata al carcinoma della mammella e/o degli annessi

- Insorgenza precoce (carcinoma mammella < 35 anni; carcinoma ovaio < 50).
- Insorgenza in una stessa paziente o presenza nella stessa famiglia, sia di tumore alla mammella che dell'ovaio.
- Tumore mammario maschile (caratteristico soprattutto della mutazione BRCA2).
- Elevato numero di parenti di primo e secondo grado affetti da carcinoma mammario od ovarico, tutti insorti nella stessa linea ereditaria (materna o paterna).

Test genetici per stabilire la presenza di eventuali mutazioni del DNA corrispondente ai geni BRCA1 e BRCA2

Si tratta di analisi molto complesse e sofisticate che dovrebbero essere eseguite soltanto presso centri di comprovata esperienza, dove si inizierà dapprima col valutare più approfonditamente il rischio specifico della persona con ricostruzione del "pedigree oncologico" e della probabilità di mutazione attraverso modelli statistici computerizzati (ad esempio, BRCAPRO); quindi, se sussistono i criteri di eleggibilità, si eseguirà il test genetico. L'analisi viene normalmente eseguita su un campione di DNA genomico, purificato da un prelievo di sangue periferico, previo consenso informato del paziente, per stabilire la presenza di eventuali mutazioni del DNA, corrispondenti ai geni BRCA1 e BRCA2.

Importante sottolineare che in una famiglia ad alto rischio, il primo soggetto a sottoporsi al test deve essere uno dei familiari con pregresso anamnestico tumorale; quindi, se è presente una delle mutazioni conosciute, si potrà estendere la ricerca anche ai parenti sani di primo grado.

L'esito nel primo familiare testato è disponibile solo dopo 6-12 mesi, molto meno invece per i parenti (circa un mese), in quanto si conosce già la sede dove cercare la mutazione in quella specifica famiglia.

Non vi sono attualmente motivazioni che

giustificano l'esecuzione di test genetici per BRCA1 e BRCA2 prima dei 18 anni di età. È pertanto opportuno attendere che i figli raggiungano la maggiore età, in modo che siano essi stessi a poter decidere autonomamente e consapevolmente se sottoporsi o meno alle analisi genetiche.

Criteri di eleggibilità per test genetico (BRCA1-2)

- Due o più parenti di I grado con cancro della mammella insorto prima dei 50 anni.
- Due o più parenti di I grado con cancro della mammella bilaterale insorto a qualsiasi età.
- Due o più parenti di I grado di cui uno con cancro mammario bilaterale e uno con cancro della mammella insorto prima dei 50 anni.
- Tre o più parenti di I grado con cancro della mammella insorto a qualsiasi età.
- Due parenti di I grado, uno con cancro della mammella insorto prima dei 50 anni e l'altro con cancro dell'ovaio insorto a qualsiasi età (Fig. 1).
- Due parenti di I grado con cancro dell'ovaio insorto a qualsiasi età.
- Casi sporadici (ovvero senza apparente familiarità) di uomini con cancro della mammella.
- Casi sporadici (senza apparente familiarità) di donne con cancro della mammella e dell'ovaio concomitante.

- Casi sporadici (senza apparente familiarità) di donne con cancro della mammella insorto prima dei 30 anni di età. (N.B.: si intendono parenti di I grado: genitori, figli, fratelli, e sorelle. Si intendono parenti di II grado: nonni, zii, nipoti).

Aspetti psicologici: percezione del rischio e impatto emotivo del test genetico

Innanzitutto per non creare angoscia e per aiutare ad affrontare correttamente questa possibile eredità, bisogna far precedere il test genetico da un counselling oncologico individuale, di coppia e/o familiare, far capire che avere una mutazione di questo tipo non significa ereditare il cancro, ma solo un meccanismo di difesa alterato. Infatti i geni BRCA1-2 sono geni onco-soppressori a trasmissione di tipo autosomico dominante. Pertanto 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% indipendente dal sesso del nascituro. Normalmente questi geni servono proprio a riaggiustare le rotture del DNA; quindi una loro mutazione con conseguente non funzionamento, aumenta solo il rischio per la cellula di trasformarsi in cancerosa, non avendo più questo meccanismo di riparazione. Si stima che nell'arco della vita un portatore

di BRCA1 o 2 abbia un 60-80% di probabilità di sviluppare un carcinoma mammario (contro il 10% dei soggetti non mutati); rischio importante anche di sviluppare un carcinoma dell'ovaio soprattutto in un portatore di BRCA1 (40-45%), minore per i BRCA2 attorno al 20%.

Anche i soggetti maschi portatori di tali mutazioni (in particolare i BRCA2) presentano un lieve incremento nell'incidenza di tumore mammario, ma è minimo rispetto alle donne per il numero esiguo di cellule mammarie normalmente presenti nell'uomo.

È invece aumentato il rischio di un tumore alla prostata e con comparsa più precoce rispetto alla popolazione generale. In entrambi i sessi di queste famiglie, sono altresì aumentati i rischi per ca del colon, del pancreas, del distretto orofaringeo e melanoma.

Alla luce di queste considerazioni, appare evidente l'importanza del riconoscimento dei 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 collaborazione del MMG, dell'oncologo, del genetista, dello psicologo, del chirurgo, del radiologo, al fine di affrontare nel modo più adeguato le problematiche cliniche psicologiche degli individui predisposti.

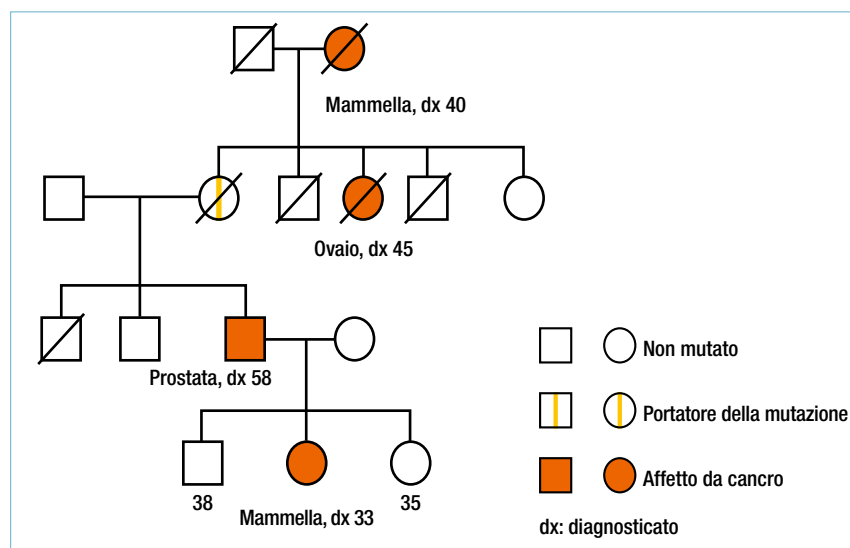
Infine è importante sottolineare con questi pazienti che il cancro è sempre causato da molteplici fattori, quindi la maggiore predisposizione genetica da sola non è sufficiente per dare origine al tumore, per la formazione del quale sono importanti anche contingenze ambientali e stili di vita (Tabb. I, II).

Quali sono i benefici del test per chi ha già avuto un tumore?

- Conoscere più esattamente il proprio rischio genetico, quali sono gli ulteriori rischi che può comportare la mutazione oltre alla patologia pregressa, quali altri organi sono a rischio, che sorveglianza clinico-strumentale è opportuno fare oltre ai normali follow-up oncologici.
- Se è presente una delle mutazioni conosciute (BRCA1-2), dare la possibilità ai propri familiari (figli, fratelli, genitori) di

FIGURA 1.

Esempio di famiglia con elevato rischio genetico per tumori della mammella e/o dell'ovaio.



conoscere il proprio stato genetico, ovvero potranno sapere se loro hanno ereditato la stessa mutazione (50% di probabilità).

- Aderire a protocolli nazionali di prevenzione primaria e secondaria per l'alto rischio.

Sorveglianza dei soggetti ad alto rischio

Non si può generalizzare eccessivamente, in quanto va modulato sul soggetto in base al tipo di mutazione, all'età, allo stile di vita (es: età del menarca, età menopausa, assunzione precoce < 18 anni della pillola, obesità, ecc.). I controlli vanno calibrati anche in relazione alla struttura personale della ghiandola mammaria (densità mammaria). In linea di massima la sorveglianza nei soggetti ad alto rischio verte su:

Prevenzione primaria

- *Corretti stili di vita:* (controllo del peso, costante attività fisica, corretta alimentazione, contraccettivi orali solo dopo i 20 anni).
- *Farmacoprevenzione:* tamoxifene, antiaromatasi, studi controllati (IEO – S462/109) con fenretinide (4-HPR), quest'ultimo efficace su giovani donne sane, con mutazione accertata o con probabilità di mutazione > 20% (Figg. 2, 3).
- *Chirurgia profilattica:* possibilità in casi ben selezionati e fortemente voluta anche dalla paziente, sia per la mammella (mastectomia di riduzione del rischio, MaRR) con una riduzione del rischio del 90% (perché potrebbe permanere residuo di tessuto mammario dopo l'intervento) e del 95% se associata all'ovariectomia (Studio PROSE). Chirurgia profilattica anche per l'ovaio (annessiectomia bilaterale comprensiva di tube sino all'inserzione sull'utero) dai 40 anni in su e una volta terminato il desiderio di prole, con riduzione del rischio del 98%. L'intervento sulle ovaie pertanto ha in realtà anche una funzione di riduzione del rischio nei riguardi del carcinoma mammario. La consulenza psicologica deve essere sempre proposta nella fase decisionale e deve essere possibile anche nei tempi successivi all'intervento.

TABELLA I.

Carcinoma mammario.

Fattori di rischio	Fattori protettivi
<ul style="list-style-type: none"> • Nulliparità • Menarca precoce • Menopausa tardiva • Obesità (in post-menopausa) • Familiarità • Contraccettivi orali (< 20 anni) • Terapia ormonale in menopausa 	<ul style="list-style-type: none"> • Età precoce alla 1^a gravidanza (< 30 anni) • Allattamento • Numero elevato di gravidanze • Dieta ipocalorica, a basso contenuto di grassi saturi, zuccheri raffinati e alcool e ricca di frutta e verdura soprattutto crucifere (cavoli, broccoli, rape) • Attività fisica (30' die)

TABELLA II.

Carcinoma ovarico.

Fattori di rischio	Fattori protettivi
<ul style="list-style-type: none"> • Nulliparità • Menarca precoce • Menopausa tardiva • Obesità in età adulta • Terapia ormonale in menopausa • Familiarità • Carne/insaccati 	<ul style="list-style-type: none"> • N. gravidanze (≥ 4 vs. 1) • Allattamento • Contraccettivi orali • Attività fisica • Pesce

La chirurgia della mammella deve essere preferibilmente eseguita in un centro di comprovata esperienza oncologica per la necessità di un'équipe comprensiva di chirurgo senologo e di un chirurgo plastico dedicati alla problematica e di un'anatomia patologica che conoscendo gli aspetti BRCA correlati, esami con sezioni adeguate i tessuti sani asportati per evidenziare i possibili cancri occulti.

Prevenzione secondaria

Raccomandazioni per la sorveglianza su soggetti a rischio vengono suggerite dalle linee guida della Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario (F.O.N.Ca.M). Anticipazione diagnostica che per le mutate inizia già a 25 anni o comunque 10 anni prima del caso di tumore più precocemente insorto in quella famiglia (ad esempio, se una madre si è ammalata a 30 anni, la figlia è opportuno inizi già a 20 anni i controlli senologici), causa l'esordio di tumore dimostratosi sempre più anticipato nelle generazioni successive. Il protocollo di sorveglianza proposto da noi prevede:

- *prima dei 25 anni:* visita clinica + Eco mammelle semestrale;

- *fra i 25 e i 34 anni:* visita clinica + Eco mammelle semestrale + RMN mammelle annuale con mezzo di contrasto con gadolinio (la RX mammografia è preferibile iniziarla dai 35 anni in poi; solo per necessità radiologiche può essere eseguita prima con una sola proiezione e dose < 4 mGy);
- *fra i 35 anni e i 54 anni:* visita clinica + Eco mammelle semestrale + RMN mammelle annuale con m.d.c. con gadolinio + RX mammografia annuale (le indagini strumentali a cadenza annuale possono essere eseguite contemporaneamente o in alternativa sfasate di 6 mesi);
- *fra i 55 anni e i 69 anni:* visita clinica + Eco mammelle semestrale + RX mammografia annuale;
- *dopo i 70 anni* è sufficiente la visita clinica + RX mammografia ogni 2 anni;
- visite ginecologiche annuali/semestrali (a seconda della mutazione e dell'età) con Eco trans-vaginale e controllo del Ca 125 (dosaggio da proseguire anche dopo eventuale ovariectomia, in quanto isole di tessuto ovarico possono essere presenti nella riflessione peritoneale, e questo giustifica l'impossibilità dell'eliminazione totale del rischio);

FIGURA 2.

Soggetti ad alto rischio per il carcinoma mammario familiare-ereditario (non affetti) (da Linee guida F.O.N.Ca.M., 2008).

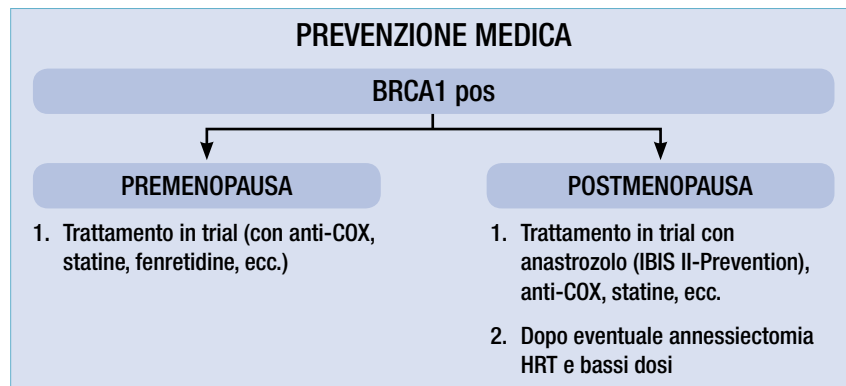
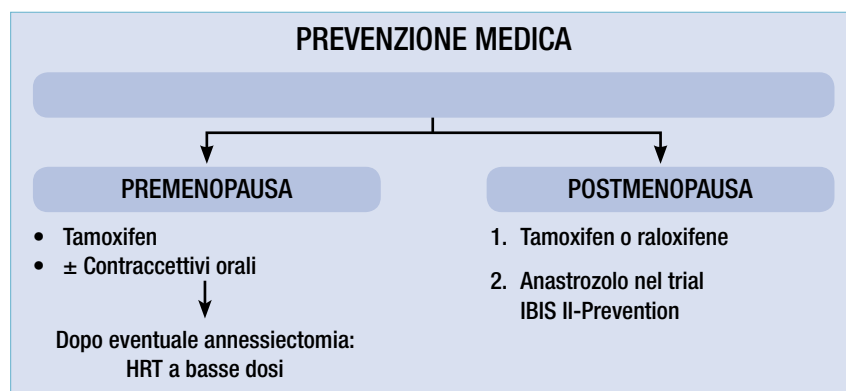


FIGURA 3.

Soggetti ad alto rischio per il carcinoma mammario familiare-ereditario (non affetti) (da Linee guida F.O.N.Ca.M., 2008).



Bibliografia di riferimento

Linee guida F.O.N.Ca.M. sorveglianza e trattamento delle donne ad alto rischio per carcinoma mammario familiare. Attualità in senologia 2008;(53):28-44.

Veronesi A, de Giacomi C, Magri MD, et al. Familial breast cancer: characteristics and outcome of BRCA1-2 positive and negative cases. BMC Cancer 2005;5:70.

Miolo G, Canzonieri V, De Giacomi C, et al. Selecting for BRCA1 testing using a combination of homogeneous selection criteria and

immunohistochemical characteristics of breast cancers. BMC Cancer 2009;9:360.

Morrison PJ, Hodgson SV, Haites NE. Familial breast and ovarian cancer. Genetics, screening and management. Cambridge, UK: Cambridge University Press 2002.

Sardanelli F, Podo F, D'Agnolo G, et al. Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): interim results. Radiology 2007;242:698-715.

Miolo G, Puppa LD, Santarosa M, et al. Phenotypic features and genetic characterization

- in particolare per i soggetti BRCA1-2 è consigliabile l'ispezione annuale dei nevi cutanei e dell'orofaringe, anticipare a 40 anni il controllo colonscopico (o almeno la ricerca del sangue occulto nelle feci), così come bisogna iniziare a 40 anni i controlli della prostata nei maschi mutati.

Conclusioni

Dato che i geni BRCA1 e BRCA2 sono stati scoperti in epoca relativamente recente (1994-95), strategie di prevenzione e sorveglianza sono in continua revisione e miglioramento.

È bene comunque sottolineare che non conosciamo a tutt'oggi quale sia la reale efficacia di programmi di sorveglianza ravvicinati nel ridurre la morbilità e la mortalità per questi tumori in donne a rischio.

Informazioni più precise deriveranno in un prossimo futuro dai risultati di ricerca e da specifici trial clinici, anche con il contributo dei data base della Medicina Generale.

È auspicabile nel setting della Medicina Generale lo sviluppo di un algoritmo computerizzato basato su numerosi fattori (età, storia familiare e personale, consumo di alcol, fumo e sintomi sospetti) con un buon potere predittivo per discriminare e identificare i pazienti a maggior rischio.

of male breast cancer families: identification of two recurrent BRCA2 mutations in north-east of Italy. BMC Cancer 2006;6:156.

Podo F, Sardanelli F, Canese R, et al. The Italian multi-centre project on evaluation of MRI and other imaging modalities in early detection of breast cancer in subjects at high genetic risk. J Exp Clin Cancer Res 2002;21(Suppl 3):115-24.

Aretini P, D'Andrea E, Pasini B, et al. Different expressivity of BRCA1 and BRCA2: analysis of 179 Italian pedigrees with identified mutation. Breast Cancer Res Treat 2003;81:71-9.