

ALBERTA FERRARI, contributo originale

SSD Senologia, Fondazione IRRCS Policlinico San Matteo, Pavia

Mutazione BRCA e carcinoma mammario

La presenza di una variante patogenetica a carico dei geni BRCA1 o BRCA2 conferisce a una donna un alto rischio di sviluppare un carcinoma mammario (CM) - 60% circa - e un carcinoma ovarico (CO) – 60% BRCA1, 20% BRCA2. Questa stima media del rischio può variare moltissimo in funzione della variante, della popolazione, di fattori epigenetici ancora poco noti: è attuale oggetto di ricerca l'individualizzazione del rischio di ogni soggetto.

I CM ereditari (5-7% del totale) sono molto differenti da quelli sporadici. Interessano prevalentemente **donne giovani** (25-50 anni), in piena progettualità di studio o professionale, di coppia e della fertilità: ragazze senza figli, donne in gravidanza o madri di bimbi piccoli. Ogni aspetto di queste giovani vite viene sconvolto dalla malattia con danni e costi socio-sanitari elevatissimi.

Anche la biologia dei CM BRCA-associati è differente: si caratterizza per **un'elevata aggressività** e velocità di crescita. In particolare i tumori associati a BRCA1 sono prevalentemente "triplo negativi", caratterizzati da un'elevata mortalità su cui poco incide anche una diagnosi precoce.

La prognosi dei CM BRCA-associati è quindi più grave (1), con sopravvivenza inferiore rispetto al CM sporadico. In merito a quest'ultimo, nonostante l'aumento di sopravvivenza a 5 anni registrato costantemente negli ultimi decenni (2), la mortalità rimane non trascurabile: infatti screening e nuove terapie hanno aumentato la sopravvivenza libera da malattia, incidendo meno tuttavia sulla mortalità a lungo termine. Se si tiene conto che almeno il 5% di CM sporadici si presenta già metastatico e circa il 20-30% lo diventa negli anni successivi, ben **1/4 di donne che sviluppano un CM invasivo ne moriranno**, perché ad oggi il CM metastatico può essere "cronicizzato" per qualche anno (sopravvivenza media di 3 anni) ma non guarito. **Il carcinoma giovanile e quello associato a mutazione BRCA, in particolare BRCA1, hanno una prognosi peggiore, dunque un rischio di morte** non quantificabile esattamente ma intorno al **25-40%** (il dato italiano non è calcolabile per assenza di un Registro/Osservatorio BRCA).

Il killer in BRCA non è quindi solo il CO: sebbene esso abbia prognosi peggiore, è verosimile che altrettante o più donne con mutazione BRCA muoiano di CM perché: a) "arriva prima", in età più giovanile; b) ha una prognosi severa (e se si muore di CM non si arriva a sviluppare un eventuale CO); c) il rischio di CM è globalmente maggiore del rischio di CO (a causa della minor incidenza in BRCA2). Al momento non sono disponibili nella pratica clinica nuove cure per il CM in grado di incidere sulla sopravvivenza come sta avvenendo nel CO, quindi **è ancora più imperativo intervenire prima, per attuare sulle donne sane una riduzione del rischio (RR) oncologico.** Questo può avvenire secondo le più robuste evidenze e linee-guida internazionali attraverso

L'identificazione sistematica delle carrier BRCA e una appropriata presa in carico con counselling multidisciplinare per individuare una personale strategia di prevenzione del rischio sia di CM che di CO, valutando tra diverse opzioni: asportazione delle ghiandole mammarie sane e/o delle tube/ovaie (mastectomia e annessiectomia profilattica o di RR, un approccio ad elevato impatto psico-sociale che rappresenta tuttavia la modalità più efficace di prevenzione primaria, riducendo del 90% il rischio di sviluppare CM e CO); farmacoprevenzione (attualmente in ambito di studi clinici in Italia), percorsi di sorveglianza stretta senologica con risonanza magnetica annuale quale strategia di diagnosi precoce di un CM nel tentativo (in corso di verifica) di ridurre la mortalità, ma non l'incidenza della malattia. Fattori epigenetici personali e ambientali sono in corso di studio.

Nei casi in cui un CM mammario BRCA-associato si è già sviluppato, è difficile avere un'idea della portata del problema in Italia. Si possono solo estrapolare alcuni dati orientativi: nel 2016 i nuovi casi di CM sono stati in Italia 50.200 (1) e, secondo le fonti ISTAT, **ogni anno muoiono per CM circa 12.000 donne, 1000 al mese**. È noto che i CM eredo-familiari rappresentano il 5-7% del totale: applicando tale proporzione i **CM ereditari nel 2016 sarebbero circa 3.120. Di questi, il 30% circa (1000 casi) è riferibile a una mutazione BRCA**, il resto a mutazioni più rare o non ancora note (in cui però sono doverosi interventi di sorveglianza). Peraltro questo numero di CM BRCA-associato non tiene conto dei frequenti **secondi e terzi CM** che si sviluppano quando la donna supera il primo evento oncologico. Infatti in una donna con mutazione patogenetica il rischio rimane elevato finché c'è l'organo "bersaglio": se al primo tumore non si effettua una mastectomia bilaterale il rischio di secondo CM fino a 70 anni è molto elevato: 83% per BRCA1, 62% per BRCA2 (3) anche se si esprime solitamente nei primi 10 anni.

L'esperienza personale monoistituzionale presso il mio Ente conferma questi dati: su 66 donne sottoposte a 95 mastectomie RR solo 17 donne (25,7%) hanno effettuato l'intervento bilaterale da sane: in 3/4 dei casi l'intervento profilattico è avvenuto in donne con CM in atto o pregresso. E nel **48% delle mastectomie RR differite le donne avevano già sviluppato un secondo o terzo CM**, spesso a causa del rifiuto del chirurgo in altri Enti di effettuare una mastectomia bilaterale immediata anche quando apertamente richiesta dalla donna, intervento che avrebbe evitato i CM successivi con i rispettivi trattamenti, nonché il rischio di morte associato ad ogni nuovo CM.

Seppur estrapolata e sottostimata (in assenza e in attesa di dati nazionali di popolazione), la stima di un sottogruppo estremamente selezionato di oltre 1000 CM BRCA-associati/anno rimane paragonabile al numero totale di tumori in altre sedi, quali linfoma di Hodgkin (1000), tessuti molli (900), mesotelioma (400), osso (300) etc. ed è **paragonabile al numero ipotetico di CO BRCA-associati** (15-20% di 5200: circa 1000). I CM e CO associati a BRCA sono pertanto una **condizione non rara ma molto peculiare** e meritevole di ricevere l'attenzione dovuta a neoplasie con caratteristiche uniche.

Non è possibile nemmeno ipotizzare quante donne muoiono ogni anno per CM-BRCA associato; certo è che **se le donne a rischio venissero messe in sicurezza con adeguate politiche sanitarie molte di queste morti potrebbero essere evitate**, il che dovrebbe eticamente imporre la necessità urgente di intervenire secondo quanto chiesto nel Documento **"Call to Action"** che oggi consegniamo formalmente alle mani Istituzionali.

Oltre alla prevenzione e alla diagnosi precoce è importante gestire in modo appropriato la cura di un CM-BRCA associato quando ormai si è sviluppato. Se in una donna affetta da CM sussistono i criteri per effettuare il test genetico (se non noto), **è fondamentale che possa accedervi senza colpevoli ritardi per sapere se il CM è BRCA-associato**. L'impatto di questa informazione è molteplice: a) per il trattamento chirurgico si apre l'opzione di una mastectomia bilaterale, oncologica dal lato affetto e preventiva in quello sano; b) per la terapia medica può essere valutato in diversi setting l'utilizzo del platino, cui questi tumori sono sensibili e, nei casi avanzati, l'accesso a studi clinici con PARP-inibitori che hanno iniziato a dimostrare un iniziale di vantaggio nel contenere la progressione di malattia (4); c) il riconoscimento di mutazione nel caso indice consente di identificare tempestivamente familiari positivi per consentire interventi di RR.

In conclusione: nelle patologie BRCA correlate, in particolare CM e CO, **la scienza da tempo ha dato indicazioni chiare**, seppure incomplete e in progressiva evoluzione, per la corretta gestione di un alto rischio identificabile. **La gestione di queste evidenze scientifiche è compito irrimandabile delle politiche sanitarie**, come previsto anche dal PNP 2014-2018, affinché un intervento di governance clinica di alta qualità sul territorio italiano contrasti le gravi criticità attualmente presenti e argini almeno quelle morti che ad oggi, con una appropriata gestione del percorso BRCA per donne sane e con CM/CO BRCA associati, sarebbero già evitabili.

Riferimenti bibliografici:

1. Z Baretta, S Mocellin, E Goldin. Effect of *BRCA* germline mutations on breast cancer prognosis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Oct; 95(40): e4975.
2. AIOM-AIRTUM: i numeri del cancro in Italia, 2016.
3. Mavaddat N, Peock S, Frost D et al; EMBRACE. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Jun 5;105(11):812-22.
4. M Robson, SA Im, E Senkus et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a BRCA germline mutation. *N Engl J Med* 2017; 377:523-533