

GENETICA



I geni BRCA sono anche noti come "geni Jolie". Il motivo è legato all'attrice Angelina Jolie, che ha scoperto nel 2013 di essere portatrice di una mutazione su BRCA1, e ha deciso di sottoporsi a doppia mastectomia preventiva

Conoscere e gestire le pazienti con mutazioni BRCA

Le mutazioni potenzialmente dannose dei geni BRCA1/2 sono associate ad un aumentato rischio di carcinoma della mammella, dell'ovaio, delle tuba e dei tumori primitivi del peritoneo (1-6). In Italia, anche per il 2016 il carcinoma mammario ha rappresentato la prima causa di tumore e la prima causa di morte per tumore nelle donne, con oltre 12mila decessi (7). Per quanto riguarda il tumore dell'ovaio nel nostro paese, sono attesi nel 2019, 5.300 nuovi casi. Nel 2016 i decessi per tumore dell'ovaio in Italia sono stati 3.260, sopravvivenza a 5 anni è pari al 40% e a 10 anni è pari al 31% (7)



VITO TROJANO

Coordinatore gruppo di lavoro Giss ginecologia oncologica Sigo e Past President Aogoi

NELLA POPOLAZIONE GENERALE, le mutazioni BRCA1/2 si verificano in circa 1 donna su 300-500 e rappresentano dal 5% al 10% dei casi di cancro al seno e il 15% dei casi di cancro ovarico. (8-11). La prevalenza di varianti patogenetiche sale al 17-20% nelle pazienti con carcinoma ovarico sieroso (12,13), al 23-25% se di alto grado (14) e al 30-40% se la malattia è platino-sensibile. Le mutazioni nei geni BRCA1/2 aumentano il rischio di cancro al seno dal 45% al 65% entro i 70 anni di età. Il rischio di cancro alle ovaie, alle tuba e al peritoneo aumenta al 39% per le mutazioni BRCA1 e dal 10% al 17% per le mutazioni BRCA2 (15,16).

La valutazione del rischio genetico e il test di mutazione BRCA1/2 è un processo a più fasi che inizia con l'identificazione di pazienti con storie familiari o personali di cancro al seno, alle ovaie, alle tuba o al peritoneo o in famiglie con membri con BRCA1/2 note. Queste mutazioni, mostrano un modello di ereditarietà autosomica dominante nella famiglia della madre o del padre. Quando si acquisiscono informazioni mediche e anamnestiche dai pazienti, i medici dovrebbero chie-

dere informazioni sui tipi specifici di cancro, siti del cancro primario, età alla diagnosi, quali membri della famiglia sono stati colpiti e la presenza di più tipi di cancro primario nello stesso individuo.

Le pazienti a rischio di mutazioni BRCA1/2 devono essere valutate da parte di medici adeguatamente formati sia per la consulenza genetica, sia per l'esecuzione del test genetico, sia per la consulenza post test sui risultati.

L'Uspstf nelle sue raccomandazioni pubblicate nel 2019 conclude che beneficiano sia della valutazione del rischio per la presenza di mutazioni BRCA1/2, sia del test genetico per tale mutazioni che dell'uso di interventi di riduzione del rischio esclusivamente le donne la cui storia familiare e/o personale è associata a un aumento del rischio della presenza di mutazioni nei geni BRCA1/2, ma non quelle donne che non presentano questa associazione (17).

Le linee guida dell'American College of Medical Genetics and Genomics, aggiornate nel 2015, raccomandano una nuova terminologia standard per la segnalazione delle mutazioni BRCA1/2 identi-

ificate dai test genetici. Questi includono un sistema terminologico a 5 livelli che utilizza i termini "patogeno", "probabile patogeno", "significato incerto", "probabilmente benigno" e "benigno" (18).

In generale, l'assistenza alle donne con mutazioni dannose BRCA1/2 consiste in una varietà di interventi per ridurre il rischio futuro di cancro, sottolineando lo screening intensivo, la farmacoprevenzione e la mastectomia e salpingo-ovariectomia bilaterale. La mastectomia bilaterale è stata associata a una riduzione dell'incidenza del cancro al seno dal 90% al 100% e alla mortalità per cancro al seno dall'81% al 100%. L'ovariectomia è stata associata a una riduzione dell'incidenza del cancro ovarico dall'81% al 100%.

Attualmente, tutte le linee guida consigliano il test di predisposizione genetica BRCA1/2 in tutte le pazienti con diagnosi di carcinoma dell'ovaio (escludendo i tumori mucinosi e i tumori borderline) [19,20]. Le pazienti con tumore ovarico e evidenza di varianti patogene BRCA1/2 nel tumore possono trarre beneficio dalla terapia con inibitori di PARPi (poli ADP-ribosio polimerasi) (21-24). La terapia con PARPi migliora la prognosi nei pazienti con carcinoma dell'ovaio, sensibili al platino ed è più efficace nei tumori con difetto della capacità di riparazione del Dna, in particolare difetti BRCA1/2. Si stima che il 18% -24% dei pazienti con carcinoma dell'ovaio, abbia una variante patogena BRCA1/2 nel tumore, spesso nel contesto di una variante BRCA1/2 germinale ereditata. Si stima che dei pazienti con una variante del tumore BRCA1/2, il 54% -74% rappre-



sentì difetti ereditari e il 27% -46% difetti somatici presenti solo nel tumore. [21-24] Poiché un test BRCA1/2 sul tessuto tumorale rileva sia le varianti ereditarie che somatiche, le nuove linee guida consigliano un test BRCA1/2 del Dna tumorale in tutte le pazienti con tumore ovarico di nuova diagnosi.

Questo approccio ha tre caratteristiche chiave. In primo luogo, rileva molti più pazienti che sono eleggibili per la terapia PARPi rispetto ai test di predisposizione genetica convenzionali del Dna dal sangue. Gli individui possono successivamente decidere se continuare con il test per una variante BRCA1/2 ereditabile. In secondo luogo, il test del Dna del tumore serve efficacemente come pre-screening per adattare la consulenza genetica alle portatrici di una variante patogena ereditaria. In terzo luogo, lo stato BRCA1/2 del tumore è disponibile subito dopo la diagnosi di tumore ovarico, il che è vantaggioso ora che il trattamento di mantenimento con PARPi dopo la chemioterapia di prima linea si è dimostrato efficace (25).

Sulla base di queste evidenze, si ribadisce la raccomandazione di proporre l'invio al test BRCA sin dal momento della prima diagnosi di carcinoma epiteliale ovarico non mucinoso e non borderline, di carcinoma delle tuba o di carcinoma peritoneale primitivo. La proposta di esecuzione del test BRCA al momento della diagnosi deve avvenire fornendo una adeguata informazione su tutti gli aspetti collegati ai possibili risultati del test e rispettando i tempi decisionali della paziente. Negli Stati Uniti, dove il test BRCA è universale per tutte le pazienti affette da tumore ovarico già da qualche anno, gli epidemiologi hanno stimato che le strategie di riduzione del rischio (mediche o chirurgiche) attuate sulle parenti sane positive al test preventivo, potrebbero portare ad una riduzione dell'incidenza del carcinoma ovarico del 40% in 10 anni (26). Questo risultato, in un tumore che ancora oggi non riconosce metodiche di screening e di prevenzione semplici ed efficaci, è di straordinaria importanza.

La presa in carico delle donne con tumore ovarico e portatrici di mutazione BRCA deve prevedere un approccio bio-psicosociale, che tenga conto dell'impatto della diagnosi e dei trattamenti sulla sfera fisica e psico-emotiva di ciascuna donna affetta da tumore ovarico, così come delle implicazioni psicologiche della problematica erodofamiliare e del coinvolgimento dei familiari sani, a rischio, nel percorso decisionale.

Il test BRCA a fini prognostici e predittivi di risposta alle terapie può essere prescritto dal genetista, dall'oncologo e dal ginecologo con competenze oncologiche, che diventano responsabili anche di informare adeguatamente la paziente sugli aspetti genetici collegati ai risultati e la scelta di comunicare o meno l'esito del test ad altri familiari. Le informazioni da dare alla paziente dovranno riguardare i potenziali benefici in termini prognostici e terapeutici, insieme alla possibilità di rilevare per se stessi la eventuale condizione di alto rischio di sviluppare un altro tumore e per i propri familiari di accedere ad analisi in grado di accertare la presenza di una predisposizione alla insorgenza di tumori. I tempi e le modalità di acquisizione del consenso all'esecuzione del test genetico dovranno essere rispettosi delle volontà della paziente, con disponibilità ad approfondire tutti i diversi aspetti prima della decisione. Appaiono necessari dei Pdta in cui vengano indicate, in modo chiaro per le pazienti ed i loro familiari, le funzioni e le responsabilità dell'équipe ginecologica e oncologica, del laboratorio per l'esecuzione del test genetico somatico e germinale e dell'équipe di genetica clinica oncologica, nelle varie fasi del percorso individuato.

Un aiuto prezioso in questa direzione viene offerto dalla pubblicazione delle Raccomandazioni sui test genetici BRCA 1 e BRCA 2, realizzate dal gruppo di lavoro GISS Ginecologia Oncologica, su mandato Sigo, Aogoi, Agui, Agite che ci possono guidare in modo chiaro e semplice nella identificazione e la gestione della paziente con tumore ovarico, portatrice di mutazione BRCA 1/2.

BIBLIOGRAFIA

- Brody LC, Biesecker BB. Breast cancer susceptibility genes: BRCA1 and BRCA2. *Medicine (Baltimore)*. 1998;77(3):208-226. doi: 10.1097/00005792-199805000-00006
- Mersch J, Jackson MA, Park M, et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer*. 2015;121(2):269-275. doi:10.1002/cncr.29041
- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994; 266(5182):66-71. doi:10.1126/science.7545954
- Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(23):2339-2347. doi:10.1056/NEJMra012284
- Sherman ME, Piedmonte M, Mai PL, et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: primary results from Gynecologic Oncology Group trial GOG-0199. *J Clin Oncol*. 2014;32(29):3275-3283. doi: 10.1200/JCO.2013.54.1987
- Norquist BM, Garcia RL, Allison KH, et al. The molecular pathogenesis of hereditary ovarian carcinoma: alterations in the tubal epithelium of women with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer*. 2010;116(22):5261-5271. doi: 10.1002/cncr.25439
- I numeri del cancro in Italia 2019 Aiom-Artum. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/09/2019_Numeri_Cancro-operatori-web.pdf
- Antoniou AC, Gayther SA, Stratton JF, Ponder BA, Easton DF. Risk models for familial ovarian and breast cancer. *Genet Epidemiol*. 2000;18(2):173-190. doi:10.1002/(SICI)1098-2272(200002)18:23.0.CO;2-R
- Anglian Breast Cancer Study Group. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. *Br J Cancer*. 2000;83(10):1301-1308. doi:10.1054/bjoc.2000.1407
- Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G, et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. *Br J Cancer*. 2002;86(1):76-83. doi: 10.1038/sj.bjc.6600008
- Peto J, Collins N, Barfoot R, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(11):943-949. doi:10.1093/jnci/91.11.943
- Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30:2654-63
- Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011; 474: 609-15
- Rust K, Spiliopoulou P, Tang CY, et al. Routine germline BRCA1 and BRCA2 testing in ovarian carcinoma patients: analysis of the Scottish real life experience. *BJOG*. 2018 Feb 20
- Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003;72(5): 1117-1130. doi:10.1086/375033
- Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11): 1329-1333. doi:10.1200/JCO.2006.09.1066
- Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer US Preventive Services Task Force Recommendation Statement US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019;322(7):652-665. doi:10.1001/jama.2019.10987
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30
- National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian (Version 1.2018 - October 3, 2017). 2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf. Accessed March 20, 2018.
- Arts-de Jong M, de Bock GH, van Asperen CJ, Mourits MJ, de Hullu JA, Kets CM. Germline BRCA1/2 mutation testing is indicated in every patient with epithelial ovarian cancer: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2016;61:137-145.
- de Jonge MM, Ruano D, van Eijk R, et al. Validation and implementation of BRCA1/2 variant screening in ovarian tumor tissue. *J Mol Diagn*. 2018;20(5):600-611.
- Hennessy BT, Timms KM, Carey MS, et al. Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(22):3570-3576.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011;474(7353):609-615.
- Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2014;20(3):764-775.
- Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495-2505.
- Bayraktar S, Arun B. BRCA mutation genetic testing implications in the United States. *Breast*. 2017 Feb;31:224-232.