



All'incontro del gruppo di studio sui **TUMORI DELLA MAMMELLA** tenutosi in data **12 maggio 2015**

erano presenti i professionisti rappresentanti le seguenti Aziende:

A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

A.O.U. Maggiore della Carità Novara

A.O.U. S. Luigi Gonzaga Orbassano

A.O. SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo Alessandria

A.O. S. Croce e Carle Cuneo

ASL Alessandria

ASL Asti

ASL CN 1

ASL CN 2

ASL Novara

ASL VCO

ASL TO 1

ASL TO 2

ASL TO 4

ASL TO 5

AUSL Valle d'Aosta

IRCCS Candiolo

Ospedale Cottolengo

In data odierna si è svolto l'incontro del Gruppo di Studio Sul Carcinoma della mammella del Piemonte e della Valle d'Aosta con il seguente ordine del giorno:

1. Presentazione ed approvazione del documento di raccomandazione sulla determinazione dello stato menopausale in donne candidate ad ormonoterapia per il carcinoma della mammella.
2. Aggiornamento su "Mutazioni di BRCA 1/2; oltre l'identificazione del rischio eredo-familiare. Esiste un ruolo dello stato di BRCA 1/2 nella pianificazione di chirurgia, radioterapia e terapia medica?"

Per quanto riguarda il primo punto all'ordine del giorno è stata presentato il documento di raccomandazione discusso nel corso dell'incontro precedente, riguardante il percorso decisionale per la determinazione dello stato menopausale ai fini della scelta del trattamento ormonale adiuvante ottimale. Il documento è allegato al presente verbale. Prima della sua pubblicazione sul sito della Rete, si lascia in visione dei componenti del



Gruppo di Studio per 15 giorni a partire dalla data di ricezione di questo verbale al fine di raccogliere ulteriori commenti. Scaduto tale termine, il documento si riterrà concordato e potrà essere pubblicato.

Per quanto riguarda il secondo punto all'ordine del giorno, gli esperti interpellati hanno commentato e discusso con i presenti i dieci quesiti raccolti nel corso del sondaggio condotto nelle settimane precedenti e incentrate sulle problematiche della determinazione dello stato di BRCA1/2 e relative implicazioni cliniche. Segue un resoconto sintetico, basato sulle diapositive presentate nel corso dell'incontro che sono a disposizione degli interessati.

### **Quesiti e risposte sintetiche fornite dai partecipanti all'incontro**

**Domanda 1:** Quali sono le attuali raccomandazioni riguardo persone con accertata mutazione di BRCA1/2 in assenza di evidenze di malattia? (Programmi di screening e strategie di riduzione del rischio).

Risposta: Sorveglianza clinica, costituita da visita senologica semestrale e sorveglianza strumentale con mammografia, ecotomografia mammaria e RMN (sensibilità delle 3 metodiche combinate circa 95%). Inoltre sorveglianza con ecografia transvaginale e CA 125 ogni 6-12 mesi. Chirurgia profilattica: mastectomia profilattica bilaterale opzionale, ovariectomia profilattica intorno ai 40 anni ed ovariectomia dopo carcinoma della mammella BRCA1 o2 associato.

**Domanda 2:** Ci sono altri geni che si possono studiare e che sono associati al rischio di sviluppare carcinoma della mammella?

Risposta: oltre a BRCA1 e 2 è stato confermato il ruolo predisponente al carcinoma ovarico e mammario di mutazioni in almeno altri 16 geni, tra cui PALB2, CHECK2, RAD51C, RAD51D. Grazie alle tecniche di "next generation sequencing" e la riduzione dei costi dei test basati su queste tecniche, oggi è possibile analizzare simultaneamente pannelli di geni associati al rischio di carcinoma della mammella e dell'ovaio in modo routinario.

**Domanda 3:** Esiste un ruolo per il testing di BRCA1/2 nei tumori non ereditari?

Risposta: in assenza di una storia familiare (o sporadico), oggi si ritengono eleggibili per la ricerca delle mutazioni di BRCA1/2 donne con le seguenti caratteristiche (tra parentesi, la probabilità di trovare una mutazione di BRCA1/2):

a) Tumore della mammella insorto in età  $\leq 35$  anni (circa 10%)



- b) Tumore della mammella a fenotipo triplo-negativo insorto in età  $\leq 50$  anni (circa 10%)
- c) Tumore sieroso pelvico di alto grado (circa 15%)
- d) Tumore della mammella e dell'ovaio (circa 33%)
- e) Tumore della mammella maschile (circa 10% se insorto in età inferiore a 50-60 anni)

**Domanda 4:** Esiste un razionale nel valutare BRCA1/2 nei tumori triplo-negativi?

Risposta: vedi punto b della risposta alla domanda 3

**Domanda 5:** Esiste una “mappa” nazionale dei centri che effettuano la determinazione di BRCA1/2 e quali sono le tempistiche a cui si tende per completare l'intero iter?

Risposta: Grazie al diffondersi di test basati sulle nuove tecniche di sequenziamento del DNA, la possibilità di testare BRCA1/2 si sta rapidamente ampliando a livello Nazionale. Attualmente, le tempistiche si stanno significativamente accorciando in relazione al ruolo predittivo delle mutazioni di BRCA1/2 nei confronti della risposta agli inibitori di PARP. Per quanto riguarda il tumore ovarico BRCA-mutato, gli inibitori la terapia con parp-inibitori è di imminente registrazione nel trattamento di II linea delle pazienti con malattia platino sensibile. E' auspicabile ottenere l'esito del test in tempi clinicamente utili (entro 3 mesi, ma idealmente anche in meno tempo).

**Domanda 6:** Conoscere lo stato di BRCA1/2 può influenzare la chirurgia di un tumore primitivo operabile? Di una recidiva locale? Di un secondo tumore primitivo omo- o contro-laterale?

Risposta: sì perché permetterebbe di discutere l'opzione della mastectomia in ciascuna delle situazioni elencate, includendo anche la chirurgia profilattica controlaterale, soprattutto in caso di effettuazione di mastectomia per il tumore primitivo.

**Domanda 7:** Esiste un razionale per testare il BRCA1/2 in previsione di una terapia con platinoidi per la malattia operabile e/o per la malattia metastatica?

Risposta: le evidenze attuali suggeriscono che l'aggiunta di un platinoide nel trattamento neoadiuvante potrebbe essere raccomandata in caso di accertata mutazione di BRCA1/2 allo scopo di aumentare il tasso di remissioni complete patologiche (pCR). Tuttavia, in questo setting, non è noto se l'aumento del tasso di pCR



sia associato ad un vantaggio di sopravvivenza. Per quanto riguarda la malattia metastatica, attualmente la scelta del platinoide non è associata in modo stringente alla disponibilità del risultato del test di BRCA1/2

**Domanda 8:** I PARP inibitori saranno utilizzati solo nel carcinoma della mammella BRCA1/2 mutato?

Risposta: è ipotizzabile un possibile futuro uso dei PARP-inibitori nel carcinoma della mammella non BRCA-mutato quando siano comunque presenti indicatori di instabilità cromosomica e di deficit dei meccanismi di ricombinazione omologa (HRD, vedi sopra).

**Domanda 9:** Che cosa si intende per homologous recombination scar?

Risposta: Per homologous recombination scar o homologous recombination deficiency (HRD) si intende una condizione causata dall'inefficienza dei meccanismi di riparazione del DNA. Rispetto all'identificazione di mutazioni in singoli geni potenzialmente implicati nei meccanismi di riparazione del DNA (BRCA1/2, PALB2, eccetera), HRD misura un fenomeno cui possono concorrere alterazioni della funzione di questi geni anche in assenza di mutazioni inattivanti (es, alterazioni epigenetiche con conseguente perdita della funzione con gene intatto). Alcuni studi recenti mettono in correlazione l'HRD con la suscettibilità ai platinoidei ed agli inibitori di PARP in molte patologie, incluso il carcinoma della mammella ed il carcinoma ovarico.

**Domanda 10:** E' realistico pensare di mettere a punto un percorso uniforme di approccio al BRCA1/2 testing nell'ambito della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle D'Aosta?

Questa tematica è stata discussa al termine delle presentazioni da tutti i partecipanti alla riunione.

Sarà cura della segreteria alcuni giorni prima del prossimo incontro, previsto in data **14 luglio 2015**, **inviare una comunicazione con conferma del luogo e dell'OdG.**