

FOCUS ON 2013 Senonetwork Italia “Rischio eredo-famigliare di carcinoma mammario”

Road map per lo sviluppo di un programma di genetica oncologica senologica in Italia. Analisi dei bisogni.

Premessa

La problematica della gestione del rischio eredo-famigliare di tumore della mammella ha assunto negli ultimi anni una rilevanza sempre maggiore in relazione al crescere e al consolidarsi delle conoscenze sulle forme ereditarie associate a mutazioni dei geni BRCA, la cui identificazione e gestione viene attualmente considerata a livello internazionale come oggetto per la formulazione ed organizzazione di interventi di sanità pubblica.

Vi sono ancora molti punti controversi in questo settore e la complessità sta aumentando perché sono stati identificati numerosi altri geni responsabili di forme ereditarie di aumentato rischio di tumore della mammella.

Nel 2013 Senonetwork ha deciso di affrontare questo tema mediante lo strumento del FOCUS ON. I lavori si sono conclusi in occasione di un congresso svoltosi a Pavia nel maggio 2014.

Il presente documento riassume le raccomandazioni condivise dai componenti del gruppo di lavoro FOCUS ON i cui nominativi sono elencati in allegato (allegato 1).

Obiettivo del documento

Il presente documento propone un piano d'azione per lo sviluppo di un programma di genetica oncologica senologica in Italia basato sull'analisi dei bisogni e sulle evidenze scientifiche.

Il documento è indirizzato ai centri di senologia della rete Senonetwork e ai decisori delle politiche sanitarie nazionali/regionali con l'auspicio che nel breve periodo si riesca ad affrontare la problematica in modo organico tenendo conto dei molteplici livelli d'intervento necessari.

Il documento non propone raccomandazioni cliniche.

Stato dell'arte

I tumori della mammella associati ad una condizione di rischio ereditario sono una minoranza dei casi totali ma rappresentano almeno il 10% dei casi di tumore in età giovane o dei tumori "triplo-negativi". Nella maggior parte delle famiglie in cui può essere sospettata la presenza di una predisposizione ereditaria non si osservano mutazioni nei geni noti e la valutazione del rischio eredo-famigliare viene effettuata su base empirica nella singola donna in relazione alle caratteristiche della storia famigliare (numero e grado di parentela dei casi di tumore della mammella presenti nei consanguinei, età alla diagnosi, presenza di casi di tumore ovarico). Le indicazioni di sorveglianza e riduzione del rischio per le donne con familiarità che non rientrano nella categoria "rischio genetico" sono attualmente basate su decisioni empiriche, mentre sono in corso alcuni studi su questo tema.

La maggioranza dei tumori ereditari della mammella oggi riconoscibili sono dovuti a mutazioni dei geni BRCA (BRCA1 e BRCA2) che tuttavia renderebbero conto solo di circa un terzo dei casi ereditari. Donne portatrici di mutazione BRCA hanno un rischio di carcinoma mammario nella vita stimato attorno al 60%. Un aspetto molto importante da considerare è il fatto che le donne portatrici di mutazioni BRCA presentano anche un alto rischio di carcinoma dell'ovaio/tuba, più alto nelle donne con mutazione BRCA1 (circa 60% nella vita) rispetto alle donne con mutazione BRCA2 (circa 20% nella vita). Per quanto riguarda il rischio cumulativo di cancro, una donna portatrice di mutazione BRCA1 presenta un rischio di circa il 90% di sviluppare nella vita un tumore della mammella o dell'ovaio mentre per una donna portatrice di mutazione BRCA2 il rischio cumulativo è circa il 60%. Le stime di rischio BRCA-associato sopra riportate derivano dallo studio inglese EMBRACE, il più importante studio di coorte prospettico ad oggi pubblicato (Mavaddat N et al, JNCI 2013). E' importante ricordare che è necessario attendere altro tempo per avere delle stime robuste perché questi dati si basano ancora su poche osservazioni e poco tempo di osservazione. Inoltre, i risultati ottenuti sulla popolazione inglese non sono direttamente trasferibili ad altre popolazioni perché vi sono evidenze che il rischio BRCA-associato sia condizionato dal rischio di popolazione. Infine, è importante ricordare che abbiamo ancora conoscenze preliminari sui fattori, genetici e non, in grado di modulare il rischio BRCA-associato per cui non siamo in grado di fornire delle stime che tengano conto di queste variabili (che, ad esempio, potenzialmente potrebbero incidere in modo significativo sull'età di insorgenza della malattia).

Il riconoscimento di una situazione di rischio BRCA-associato può permettere l'assunzione di opzioni di riduzione del rischio e/o di sorveglianza intensificata allo scopo di ridurre la probabilità e/o le conseguenze dello sviluppo di cancro negli organi a rischio. Attualmente, le donne portatrici di mutazione BRCA devono valutare se (ed eventualmente quando) affrontare la mastectomia bilaterale per ottenere una significativa riduzione del rischio senologico (circa 90%) oppure affidarsi alla diagnostica senologica intensiva basata principalmente sulla risonanza magnetica per cercare di migliorare le proprie possibilità di guarigione se e quando la malattia si sviluppa. Non vi sono ancora stime robuste che consentano di effettuare una scelta basata su un bilancio(personale) dei pro e dei contro di ciascuna opzione che utilizzi dati solidi sulle

conseguenze prevedibili delle varie scelte se effettuate a varie età; in particolare, l'entità del guadagno in termini di riduzione di mortalità della chirurgia profilattica mammaria (a fronte del costo in termini fisici e psicologici di un intervento di mastectomia bilaterale) è ancora da definire. Inoltre, le donne portatrici di mutazione BRCA devono valutare quando (ed eventualmente come) affrontare la (istero) salpingo-ooforectomia bilaterale per ottenere una significativa riduzione del rischio ginecologico (circa 80%) e senologico (circa 50%) e della mortalità (circa 70%); tutto ciò considerato che la sorveglianza ginecologica attualmente disponibile – ecografia transvaginale e valutazione del marcatore CA 125 – non è efficace. Infine, dal 2013 in alcuni Paesi (ad esempio il Regno Unito) la farmaco prevenzione con SERM è stata proposta come opzione di riduzione del rischio di carcinoma della mammella nelle donne a rischio eredo-famigliare, incluse le donne portatrici di mutazione BRCA.

E' sempre stato dato molto peso agli aspetti etici, sociali e psicologici connessi alla consulenza genetica oncologica e al test genetico BRCA ed esistono molti studi su questi aspetti. In sintesi, l'impatto della consulenza genetica e/o del test genetico sulla qualità di vita sembra essere positivo nel breve termine per la maggior parte delle donne che vi si sottopongono. Tuttavia, i dati disponibili non coprono ancora molti aspetti e mancano dati a lungo termine; in particolare non abbiamo dati sull'impatto che la diagnosi genetica può avere quando avviene in età molto giovane. Molti studi sottolineano l'importanza dell'offerta di un supporto psicologico specialistico. Inoltre, gli studi disponibili sono stati condotti entro realtà in cui l'offerta del test genetico e la presa in carico post-test è avvenuta secondo protocolli basati sulla pratica della genetica medica anglosassone in cui la consulenza genetica (*genetic counselling*) ha caratteristiche simili al *counselling* sanitario, operando secondo modelli come il *reciprocal engagement* in cui viene dato molto valore alla relazione e al principio di non-direttività.

L'introduzione della genetica nella prevenzione dei tumori comuni come il cancro della mammella pone anche importanti problematiche di tipo organizzativo, essendo un intervento complesso paragonabile ad uno screening di popolazione. In vari Paesi (in particolare nel Regno Unito), sono stati sviluppati programmi pilota a partire dai primi anni 2000 per valutare vari possibili modelli che prevedono anche l'introduzione di nuove figure professionali (es. *genetic nurse* specializzate in oncologia).

Aspetti critici e prospettive emergenti

L'aspetto critico fondamentale della genetica oncologica senologica è il fatto che nelle singole realtà operative coinvolte in un percorso senologico le donne con una condizione (nota o da identificare) di predisposizione ereditaria rappresentano una frazione molto piccola dei casi gestiti quotidianamente. Per poter sviluppare conoscenze sulla problematica è quindi necessario lo sforzo condiviso di molti centri che mettano in comune le loro esperienze e conducano studi, retrospettivi e prospettici, a livello nazionale ed internazionale. Parimenti, è necessario scegliere modelli organizzativi che consentano di gestire in modo efficace (ed efficiente) il percorso così da assicurare un triage ottimale a tutte le donne ed una presa in carico esperta alle poche donne che ne hanno bisogno.

Un altro aspetto critico da considerare è che la genetica sta vivendo un momento di grande evoluzione tecnologica che consente di esaminare vaste porzioni o addirittura l'intero genoma in un numero molto grande (decine di migliaia) di individui a costi sempre minori. Il grande investimento tecnologico sta portando all'identificazione di innumerevoli potenziali geni associati ad un aumento di rischio di cancro e una delle ipotesi (molto discussa) alla base di questi studi è quella di riuscire a utilizzare i marcatori genetici per definire profili di rischio in tutta la popolazione. Uno dei settori in cui l'evoluzione tecnologica sta già portando cambiamenti nella pratica clinica è quello delle forme di predisposizione ereditaria ai tumori della mammella perché sono già in commercio test che consentono l'analisi in parallelo di 25 o più geni coinvolti in forme note di predisposizione (es. oltre ai geni BRCA, geni associati ad un alto rischio di tumore mammario sono p53, PTEN, STKB11, PALB2). Per molti di questi geni disponiamo però di informazioni molto limitate relativamente al rischio di cancro associato (entità, spettro di cancri). Da un punto di vista di sanità pubblica la criticità sta quindi nel governare in modo efficace l'introduzione di nuovi test applicando con rigore i principi dell'Health Technology Assessment.

A livello internazionale sono nati consorzi collaborativi di ricerca per affrontare le domande sulla modulazione del rischio di cancro conferito da mutazioni in un gene da parte di altri fattori genetici (CIMBA) e sull'interpretazione del significato delle singole varianti genetiche presenti nei geni in grado di conferire un alto rischio di cancro (ENIGMA). Queste iniziative si sono concentrate fino ad ora sui geni BRCA ma in questa fase stanno nascendo proposte collaborative che hanno l'ambizione di creare reti in grado di generare studi sui nuovi geni in via di identificazione.

Limitando le considerazioni alle problematiche assistenziali BRCA-associate, possono essere segnalati i seguenti aspetti critici: a) per quanto riguarda il triage, le stime sulla probabilità di mutazione sono non del tutto soddisfacenti e lo sviluppo di nuovi strumenti per l'accesso alla valutazione genetica è auspicabile; b) l'ampliamento dei criteri di accesso al test genetico reso possibile dalla disponibilità di test genetici a costi minori (grazie all'introduzione delle nuove tecnologie di sequenziamento) pone importanti problemi dal punto di vista interpretativo (sia per quanto riguarda il significato clinico delle varianti genetiche identificate che per quanto riguarda le stime di rischio di cancro); c) come sopra ricordato, anche le stime sul rischio di cancro e sull'impatto dei diversi tipi di interventi di prevenzione sono poco robuste ed è necessario attendere i risultati degli studi prospettici di coorte sulle donne portatrici di mutazione BRCA che sono in corso in alcuni Paesi; d) all'interno di ciascun intervento di prevenzione esistono poi importanti questioni aperte da valutare in trial clinici ad hoc (strategie di chirurgia profilattica, etc.).

La situazione italiana

In Italia, l'inserimento della genetica oncologica in senologia è avvenuto 'spontaneamente' in assenza di linee guida nazionali. In questo scenario, l'offerta di consulenza genetica oncologica e test genetici è stata portata avanti principalmente da strutture di oncologia o di genetica (spesso collegate a Università o Istituti di Ricerca) e la presa in carico dei soggetti a riconosciuto rischio genetico di tumore della mammella ha coinvolto i vari professionisti della senologia (e ginecologia) secondo modalità diverse a seconda del contesto locale.

Di fatto, la valutazione del rischio eredo-famigliare di tumore della mammella viene offerta dal sistema sanitario nazionale in modo eterogeneo per forma e contenuti e spesso senza integrazione tra le varie fasi del percorso; in (quasi) tutte le Regioni esistono uno o più centri che effettuano la consulenza genetica e uno o più laboratori che effettuano i test genetici (collegati o meno alla struttura che offre la consulenza genetica). Alcune Regioni hanno deliberato il test BRCA nel tariffario delle prestazioni, altre hanno elaborato linee guida cliniche; una sola regione, l'Emilia-Romagna, ha ad oggi affrontato la problematica deliberando un programma organizzato (DGR n. 220/2011 e Circolare attuativa n. 21/2011 divenuto attivo a partire dal 2012) completamente esente dal pagamento di tariffe o ticket sanitario (appendice 2).

Dal punto di vista della ricerca, diversi centri italiani partecipano ai consorzi internazionali CIMBA e ENIGMA ed alcuni hanno anche prodotto studi propri e/o partecipato a studi collaborativi italiani su vari aspetti della problematica. Al contrario di quanto avvenuto in altri Paesi, non è però stato costituito un gruppo collaborativo permanente (in grado ad esempio di portare avanti uno studio di coorte prospettico).

A livello istituzionale, nel marzo 2013 la Conferenza Stato-Regioni ha approvato un documento di indirizzo sulla genomica di sanità pubblica che definisce le azioni prioritarie di sistema per trasferire in sanità pubblica le conoscenze e le tecnologie utili per l'analisi del genoma per il miglioramento della salute della popolazione. In detto accordo si conviene anche che il Centro nazionale per la prevenzione ed il controllo delle malattie contribuisce al sostegno della genomica in sanità pubblica prevedendo specifiche aree di intervento all'interno dei programmi annuali di attività, a sostegno delle attività previste nel documento (es. survey dedicate alla conoscenza della situazione esistente, stesura di linee guida sui percorsi clinico-assistenziali).

Per quanto riguarda le società scientifiche, nel 2013 AIOM e SIGU hanno stilato un documento congiunto sulla consulenza genetica e test genetici in oncologia in cui vengono espresse considerazioni su aspetti qualificanti e critici del percorso di consulenza genetica oncologica con lo scopo di offrire un documento di riferimento utile agli oncologi, ai genetisti e agli altri professionisti della salute. Il documento contiene inoltre valutazioni e proposte dirette ai decisori delle politiche sanitarie e della ricerca.

Il recente Piano Nazionale Prevenzione 2014-2018 contiene uno specifico riferimento alla problematica [pag. 26 "nell'ambito della strategia di sviluppo degli screening organizzati si intende sviluppare un percorso organizzato per la prevenzione del tumore della mammella su base

genetica (mutazioni del BRCA1 e BRCA2) con caratteristiche di integrazione e complementarietà al percorso di screening già in essere per la prevenzione del tumore della mammella”]. Alle Regioni viene richiesto di adottare indirizzi regionali programmatori e la successiva adozione dei percorsi in tutte le Aziende entro il 2018.

Azioni prioritarie

Il gruppo di lavoro FOCUS ON di Senonetwork condivide gli obiettivi nazionali prioritari nel settore della genetica oncologica contenuti nel documento AIOM-SIGU 2013 che vengono di seguito riportati e commentati. Si auspica che ognuno di essi diventi un’azione prioritaria di un futuro piano per lo sviluppo della genetica oncologica senologica.

1. Creazione di un Osservatorio Nazionale che raccolga informazioni sulle attività di CGO al fine di poter realizzare valutazioni sulle attività assistenziali in essere attraverso dati prospettici su scala nazionale.

Attualmente non vi è la possibilità di effettuare alcuna valutazione su scala nazionale o di raffrontare esperienze regionali sull’offerta di prestazioni collegate alla valutazione e gestione del rischio eredo-famigliare di tumore della mammella (e ovaio), con l’eccezione della RER in cui è attivo un programma organizzato. L’assenza di forme specifiche di monitoraggio pregiudica ogni tipo di programmazione e di valutazione della qualità dei servizi offerti. L’esperienza dell’Osservatorio Nazionale Screening insegna che le attività di valutazione e confronto nazionali sono di estrema importanza nel miglioramento della qualità dei servizi offerti.

Si propone che l’organo istituzionale di competenza (CCM, o altra istituzione individuata dal Ministero della Salute) identifichi una commissione per l’avvio tempestivo di un osservatorio sulla problematica del rischio eredo-famigliare di tumore della mammella (e ovaio).

2.Sviluppo di Linee Guida Nazionali che definiscano i criteri di appropriatezza della CGO, dei test genetici di suscettibilità allo sviluppo di tumori e dei programmi di gestione clinica dei soggetti ad alto rischio.

Il tema dello sviluppo di raccomandazioni cliniche è caro a Senonetwork. Si ritiene tuttavia che le linee guida nazionali sulla valutazione e gestione del rischio eredo-famigliare del tumore della mammella debbano essere prodotte con un processo di alta qualità metodologica, promosso da un’istituzione garante coinvolgendo tutti gli *stakeholders*, ed essere basate sulle più recenti evidenze (il che implica anche la possibilità di aggiornamento appropriato nel tempo).

Si propone che l'organo istituzionale di competenza (AGENAS, ISS o altra istituzione individuata dal Ministero della Salute) si faccia carico di un progetto di sviluppo di linee guida nazionali sulla valutazione e gestione del rischio eredo-famigliare di tumore della mammella (e ovaio). Tale progetto deve assicurare la possibilità di aggiornamento periodico e tempestivo delle linee guida.

3. Sviluppo ed implementazione di modelli assistenziali che includano:

- ***l'identificazione di idonee modalità di collaborazione multi-disciplinare tra i Medici specialisti coinvolti nel percorso assistenziale della CGO, comprese eventuali riconfigurazioni di ruoli e responsabilità a seconda del contesto in cui i singoli professionisti si trovano ad operare (in particolare in relazione ai diversi livelli di complessità della valutazione del rischio eredo-famigliare e alla tipologia delle strutture);***
- ***un piano coordinato di informazione e formazione sui tumori ereditari (pubblico, medici di medicina generale);***
- ***l'individuazione di modalità nazionali per promuovere l'adesione ai programmi di prevenzione anche attraverso l'inserimento dei soggetti sani con dimostrato alto rischio genetico di cancro nell'elenco delle situazioni per cui è prevista l'esenzione dall'onere della partecipazione alla spesa sanitaria.***
- ***la realizzazione di una rete di centri che assicurino un'assistenza di alto livello che comprenda il tempestivo passaggio delle conoscenze dalla ricerca all'assistenza.***

Per quanto riguarda i modelli assistenziali, Senonetwork ritiene che le priorità sopra descritte vadano realizzate attraverso lo sviluppo e l'implementazione di modelli regionali o sovra-regionali a partire dall'esperienza acquisita. In particolare, si ritiene che il modello RER attualmente in corso di validazione/implementazione rappresenti un importante punto di partenza/confronto per la realizzazione di una rete assistenziale nazionale.

Si propone che, successivamente allo sviluppo di linee guida nazionali, l'organo istituzionale di competenza (AGENAS, ISS o altra istituzione individuata dal Ministero della Salute) promuova la preparazione di procedure operative standard nazionali/regionali all'interno di programmi strutturati (valutativi e possibilmente di ricerca) per la valutazione e gestione del rischio eredo-famigliare di tumore della mammella (e ovaio).

4. Promozione della Ricerca Clinica attraverso l'avvio di programmi di ricerca di alto livello, collegati a (o promotori di) iniziative internazionali nel settore dei tumori ereditari.

In un momento di rapido accumulo di conoscenze sul genoma umano e sulle implicazioni per la salute della sua variabilità a livello individuale/di popolazione, si ritiene che sia importante creare in Italia iniziative di ricerca di alto livello, ovvero con obiettivi di frontiera e/o a lungo termine, nel settore dei tumori ereditari della mammella/ovaio con il duplice scopo di rendere disponibili ai centri italiani strumenti vicini alle nuove conoscenze e di creare nuove conoscenze attraverso l'applicazione dei nuovi strumenti all'interno di studi clinici.

Si propone che l'organo istituzionale di competenza (CCM o altra istituzione individuata dal Ministero della Salute) identifichi un network italiano di centri di eccellenza in grado di garantire prestazioni di alto livello, in particolare centri in grado di essere competitivi a livello internazionale sul fronte della ricerca traslazionale e clinica.

Considerazioni finali

Si ritiene che la problematica del rischio eredo-famigliare di tumore della mammella (e ovaio) debba essere considerata come un modello entro cui cominciare ad affrontare concretamente in Italia le sfide poste dall'introduzione della genomica nella sanità pubblica (i.e. nella prevenzione oncologica nel caso in questione).

I presupposti normativi e di assetto del sistema sono già contenuti nel Piano Nazionale Prevenzione (Medicina Predittiva) e nel documento specifico che individua le linee di indirizzo sulla genomica in sanità pubblica approvato dalla Conferenza Stato-Regioni nel 2013.

Occorre passare al più presto ad azioni che incidano concretamente sulle attività offerte dal SSN.

Preoccupa il fatto che l'attuale situazione di "non governo" lascia troppo spesso le donne che affrontano questo percorso in balia di se stesse, con grandi disparità di opportunità a seconda del centro a cui si rivolgono.

In relazione alla gravità dei danni potenziali che interventi sanitari non corretti possono produrre sulle donne sane e giovani che si rivolgono/vengono indirizzate alla consulenza genetica, un impegno nazionale su questi temi diventa un imperativo etico per un SSN che offra tali servizi.

Si propone che il gruppo di coordinamento inter-istituzionale individuato dall'Accordo Stato-Regioni 2013 sulla genomica in sanità pubblica (punto 3.1) promuova un programma strategico nazionale sulla genetica oncologica senologica che metta in essere le azioni prioritarie sopra elencate in modo coordinato, coinvolgendo tutti gli stakeholders ed in particolare rappresentanti dei cittadini/pazienti.

Fonti

1. Familial breast cancer: classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer NICE 2013 (www.nice.org.uk/guidance/CG164)
2. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement DRAFTUSPSTF 2013 (Draft for public consultation <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspsbrgen.htm>)
3. Cancer genetic risk assessment for individuals at risk of familial breast cancer (Review).Hilgart JS, Coles B, Iredale R. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15;2:CD003721. doi: 10.1002/14651858.CD003721.pub3.
4. Network Italiano per la Genomica in Sanità Pubblica (GENISAP) (http://istituti.unicatt.it/igiene_2042.html)
5. Documento AIOM – SIGU sulla consulenza genetica e test genetici in oncologia (<http://www.sigu.net/> ; <http://www.aiom.it/>)

Appendice 1. Lista dei componenti del gruppo FOCUS ON

Appendice 2. Il progetto RER sul tumore della mammella eredo-famigliare