La mutazione BRCA

Data 19 maggio 2013
Categoria oncologia

Una breve sintesi su cos'è e cosa comporta la mutazione BRCA.

La recente notizia di cronaca che una nota attrice americana si è sottoposta a mastectomia bilaterale profilattica in quanto portatrice dell'oncogene BRCA 1 ci offre l'occasione per fare il punto sullo stato dell'arte.
In realtà si deve sottolineare che, nonostante il clamore mediatico, la scoperta degli oncogeni BRCA risale alla metà degli anni '90 del secolo scorso e da allora sono state descritte diverse varianti della mutazione.

Cosa sono gli oncogeni BRCA 1 e BRCA 2?

In una percentuale che va dal 5% al 10% dei casi di carcinoma mammario è presente una mutazione BRCA. Il BRCA 1 si trova nel cromosoma 17 e il BRCA 2 nel cromosoma 13.
La presenza di uno di questi due oncogeni comporta soprattutto un aumento del rischio di cancro mammario e ovarico, ma anche di altri tumori (pancreas, colon, prostata,etc.)
La mutazione è presente con maggiore frequenza in alcune popolazioni, come per esempio negli ebrei Ashkenazi e alcuni gruppi familiari del nord-Europa (Svezia, Danimarca, etc.).
Non è nota la frequenza della mutazione nella popolazione generale, a seconda degli studi viene stimata attorno a 1 caso ogni 1000-1500 donne.

Qual è il rischio neoplastico della mutazione?

I dati variano a seconda delle statistiche. Il rischio, durante la vita, di sviluppare un cancro mammario per le portatrici della mutazione è del 35-84%, mentre quello di sviluppare un cancro ovarico va dal 10% al 50%. Il rischio di cancro ovarico è maggiore nelle donne con l'oncogene BRCA 1 che nelle donne con l'oncogene BRCA 2.
Il sospetto che una donna possa essere portatrice dell'oncogene BRCA dovrebbe nascere in presenza di un'importante familiarità per cancro della mammella e/o cancro ovarico.

A chi deve essere consigliato il test genetico?

Le linee guida consigliano di sottoporre a test genetico le donne qualora sia presente una forte familiarità per cancro mammario e/o ovarico:

1) due parenti di primo grado con cancro mammario, uno dei quali diagnostico prima dei 50 anni
2) tre o più parenti di primo o secondo grado con cancro mammario diagnosticato a qualsiasi età
3) una combinazione di cancro mammario e ovarico nei parenti di primo o secondo grado
4) un parente di primo grado con cancro mammario bilaterale
5) due o più parenti di primo o secondo grado con cancro ovarico
6) un parente di primo o secondo grado con cancro mammario e ovarico
7) un parente maschio con diagnosi di cancro mammario
8) per le donne Ashkenazi un parente di primo grado con cancro mammario o ovarico oppure due parenti di secondo grado con cancro mammario o ovarico.

Va considerato anche che l'interpretazione del test non è semplice e dovrebbe essere demandata a medici specialisti della materia. In ogni caso il dato di laboratorio deve essere sempre esaminato alla luce della storia familiare della paziente.

Cosa consigliare alle donne portatrici della mutazione BRCA?

Nelle donne con la mutazione BRCA sono possibili le seguenti strategie:

a) follow up intensivo (per esempio RM mammaria èd ecografia ogni 6-12 mesi)
b) chemioprevenzione (per esempio con tamoxifene)
c) mastectomia bilaterale profilattica eventualmente associata a ovariectomia
d) una combinazione di queste scelte.

In realtà anche se esistono alcuni studi osservazionali che suggeriscono che la chirurgia profilattica è in grado di ridurre drasticamente lo sviluppo di neplasia mammaria e ovarica, non
esistono studi clinici randomizzati e controllati che abbiano paragonato tra loro le varie scelte disponibili.

A parere di chi scrive si dovrebbe fornire alla paziente un'informazione esauriente e completa sui rischi e sui benefici delle varie possibilità in modo che possa essere presa una decisione consapevole.
Così ci sarà qualche paziente che riesce a convivere con l'ansia continua di sottoporsi ogni 6-12 mesi ad un programma di sorveglianza speciale sapendo che per tutta la vita corre un rischio molto elevato di sviluppare una neoplasia, come ci sarà qualcun'altra che non riesce a convivere per decenni con una condizione psicologica di questo tipo e deciderà per una chirurgia profilattica a costo di mutilazioni molto importanti e non prive di rischi chirurgici.
Allo stato attuale delle conoscenze ci sembra che sia difficile dire di più, almeno finchè non saranno disponibili evidenze di buona qualità su quale sia il comportamento più efficace in termini di riduzione della mortalità e della morbilità.

RenatoRossi

Commento di Luca Puccetti

E' possibile anche utilizzare degli strumenti di orientamento al test genetico (costoso), ossia strumenti che, basandosi su algoritmi epidemiologico-statistici, possano stimare a priori la possibilità che un eventuale test genetico possa risultare positivo.

Alcuni tra i più noti sono:
BRCAPRO, Penn II, Myriad II, FHAT and BOADICEA

Usando le percentuali soglia convenzianalmente impiegate per ogni test, le sensibilità e le specificità di rilevare a priori una positività della mutazione BRCA sono risultate: BRCAPRO (0.75, 0.62), Manchester (0.58,0.71), Penn II (0.93,0.31), Myriad II (0.71,0.63), FHAT (0.70,0.63), IBIS (0.20,0.74), BOADICEA (0.70, 0.65). Le aree "under the receiver operating characteristic curves (AUCs) sono risultate vicine a 0,75 per i migliori test.

Fonte: Panchal S.M. et al: Selecting a BRCA risk assessment model for use in a familial cancer clinic
BMC Medical Genetics 2008, 9:116