ROPI
RETE ONCOLOGICA PAZIENTI ITALIA

TEST GENOMICI E CARCINOMA MAMMARIO INVASIVO IN STADIO INIZIALE

QUADERNO INFORMATIVO PER LE PAZIENTI

A cura di:
Stefania Gori
e Lorena Incorvaia

Aprile 2021
versione 2

TEST GENOMICI E CARCINOMA MAMMARIO INVASIVO IN STADIO INIZIALE

QUADERNO INFORMATIVO PER LE PAZIENTI

A cura di:

Stefania Gori
Oncologia Medica – IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR)

Lorena Incorvaia
Oncologia Medica – Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica Avanzata – Università degli Studi di Palermo

SOMMARIO

Test genomici: di cosa stiamo parlando? 4

Terapia sistemica adiuvante: perché? 6

Terapia sistemica adiuvante nei tumori HR positivi e HER2 negativo 7

La chemioterapia adiuvante: è sempre necessaria? 8

I test genomici possono aiutare la scelta? 9

I test genomici: in quali pazienti? 9

In Italia, i test genomici sono rimborsati dal SSN? 10

Da dove vengono tutte queste informazioni 11

TEST GENOMICI: DI COSA STIAMO PARLANDO?

Stiamo parlando di **test genomici.** I **test genomici** valutano **gruppi di geni espressi** in uno specifico tessuto, studiandone le funzioni e come questi geni interagiscono tra loro. La genomica applicata ai tessuti tumorali permette di caratterizzare ancor meglio il tumore mammario e prevedere le sue probabilità di recidiva dopo una chirurgia e la sua risposta alle terapie. L'indagine genomica è utilizzata con sempre maggior frequenza per meglio comprendere la biologia del singolo tumore e identificare il miglior approccio terapeutico.

GENOMICA O GENETICA?

La genomica si differenzia dalla genetica. La **genetica** studia i geni e l'ereditarietà, ovvero la trasmissione dei geni da genitori a figli: specifici geni e alterazioni di specifici geni possono predisporre le persone a particolari malattie, tra le quali i tumori. La **genomica** si occupa in particolare dello studio della struttura del genoma, ovvero del patrimonio genetico di un essere vivente, delle informazioni in esso contenute e della sua funzione ed evoluzione.

CARCINOMA DELLA MAMMELLA

INCIDENZA

Si stima che nel 2020 siano stati diagnosticati in Italia circa 54.976 nuovi casi di carcinomi della mammella femminile. Non considerando i carcinomi cutanei, il carcinoma mammario è la neoplasia più diagnosticata nelle donne, in cui circa un tumore maligno ogni tre (30%) è un tumore mammario. Considerando le frequenze nelle varie fasce d'età, i tumori della mammella rappresentano il tumore più frequentemente diagnosticato tra le donne sia nella fascia d'età 0-49 anni (41%), sia nella classe d'età 50-69 anni (35%), sia in quella più anziana +70 anni (22%). L'incidenza è aumentata tra il 2008 e il 2016 in tutte le fasce d'età, ma l'incremento è più evidente nelle donne sotto i 50 anni d'età (+1,6% medio annuo).

MORTALITÀ

Anche per il 2017 il carcinoma mammario ha rappresentato la prima causa di morte per tumore nelle donne, con 12.995 decessi (fonte ISTAT) e rappresenta la prima causa di morte nelle diverse età della vita. La mortalità appare in calo in tutte le classi di età, attribuibile alla maggiore diffusione dei programmi di diagnosi precoce e quindi all'anticipazione diagnostica e anche ai progressi terapeutici. La riduzione dei tassi di mortalità standardizzata predetti per il 2020 rispetto a quelli osservati per il 2015, evidenziano una riduzione di oltre il 6% (dati AIRTUM).

SOPRAVVIVENZA

La sopravvivenza a 5 anni delle donne con tumore della mammella in Italia è pari all'87%.

PREVALENZA

Nel 2020, complessivamente in Italia vivono oltre 834.000 donne che hanno avuto una diagnosi di carcinoma mammario, pari al 43% di tutte le donne che convivono con una pregressa diagnosi di tumore e pari al 23% di tutti i casi prevalenti (uomini e donne). Tra queste donne, la diagnosi è stata formulata da meno di 2 anni nel 14% dei casi, tra 2 e 5 anni nel 15%, tra 5 e 10 anni nel 23%, oltre i 10 anni nel 46%.

FATTORI DI RISCHIO

Il rischio di ammalare di carcinoma della mammella aumenta con l'aumentare dell'età, con una probabilità di sviluppo di cancro al seno del 2,4% fino a 49 anni (1 donna su 40), del 5,5% tra 50 e 69 anni (1 donna su 20) e del 4,7% tra 70 e 84 (1 donna su 25). Questa associazione con l'età potrebbe essere legata al continuo e progressivo stimolo proliferativo endocrino che subisce l'epitelio mammario nel corso degli anni, unito al progressivo danneggiamento del DNA e all'accumularsi di alterazioni epigenetiche con alterazione dell'equilibrio di espressione tra oncogeni e geni soppressori. La curva di incidenza cresce esponenzialmente sino agli anni della menopausa (intorno a 50-55 anni) e poi rallenta con un plateau dopo la menopausa, per poi riprendere a salire dopo i 60 anni: tale andamento è legato sia alla storia endocrinologica della donna sia alla presenza e alla copertura dei programmi di screening mammografico.

- Fattori riproduttivi: una lunga durata del periodo fertile, con un menarca precoce e una menopausa tardiva e quindi una più lunga esposizione dell'epitelio ghiandolare agli stimoli proliferativi degli estrogeni ovarici; la nulliparità, una prima gravidanza a termine dopo i 30 anni, il mancato allattamento al seno.

- Fattori ormonali: incremento del rischio nelle donne che assumono terapia ormonale sostitutiva durante la menopausa, specie se basata su estroprogestinici sintetici ad attività androgenica; aumentato rischio nelle donne che assumono contraccettivi orali.

- Fattori dietetici e metabolici: l'elevato consumo di alcol e di grassi animali e il basso consumo di fibre vegetali sembrerebbero essere associati ad aumentato rischio di carcinoma

mammario. Stanno inoltre assumendo importanza la dieta e quei comportamenti che conducono all'insorgenza di obesità in post-menopausa e sindrome metabolica. L'obesità è un fattore di rischio riconosciuto, probabilmente legato all'eccesso di tessuto adiposo che in post-menopausa rappresenta la principale fonte di sintesi di estrogeni circolanti, con conseguente eccessivo stimolo ormonale sulla ghiandola mammaria. La sindrome metabolica, caratterizzata dalla presenza di almeno tre dei seguenti fattori: obesità addominale, alterato metabolismo glicidico (diabete o prediabete), elevati livelli dei lipidi (colesterolo e/o trigliceridi) e ipertensione arteriosa, aumenta il rischio di malattie cardiovascolari ma anche di carcinoma mammario. Si suppone che nei soggetti con sindrome metabolica esista una resistenza all'insulina a cui l'organismo reagisce aumentando i livelli di insulina. L'insulina agisce sul recettore di membrana del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1R), attivando le vie del segnale intracellulare fondamentali per la crescita neoplastica. La sindrome metabolica poggia su una predisposizione genetica, ma al suo sviluppo contribuiscono in maniera chiara stili di vita basati su scarsa attività fisica e diete ipercaloriche, ricche di grassi e carboidrati semplici. Ne consegue che, agendo su questi fattori di rischio modificabili attraverso una regolare attività fisica quotidiana abbinata a una dieta equilibrata (tipo mediterranea), si potrebbe ridurre il rischio di sviluppo di carcinoma mammario migliorando l'assetto metabolico e ormonale della donna.

- Pregressa radioterapia (a livello toracico e specialmente se prima dei 30 anni d'età).
- Precedenti displasie o neoplasie mammarie.
- Familiarità ed ereditarietà: anche se la maggior parte di carcinomi mammari sono forme sporadiche, il 5-7% risulta essere legato a fattori ereditari, 1/4 dei quali determinati dalla mutazione di due geni, *BRCA 1* e/o *BRCA 2*. Nelle donne portatrici di mutazioni del gene *BRCA 1* il rischio di ammalarsi nel corso della vita di carcinoma mammario è pari al 65% e nelle donne con mutazioni del gene *BRCA 2* è pari al 40%.

TERAPIA SISTEMICA ADIUVANTE: PERCHÉ?

La maggior parte dei carcinomi mammari, grazie allo screening, alla maggior consapevolezza delle donne e, quindi, al ricorso a esami diagnostici in caso di sospetto clinico, viene diagnosticata in fase iniziale, quando il trattamento chirurgico può essere più spesso conservativo e la terapia adottata più efficace, permettendo di ottenere sopravvivenze a 5 anni molto elevate. Il trattamento loco-regionale standard delle forme iniziali è costituito solitamente dalla chirurgia conservativa associata alla radioterapia o, più raramente, dalla mastectomia. Dopo la chirurgia, vista la significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ottenibile con la somministrazione di una **terapia sistemica adiuvante** (ormonoterapia, poli-chemioterapia, terapia a bersaglio molecolare), questa viene presa in considerazione valutando nella singola paziente il rischio di ripresa della malattia in base alle caratteristiche biologiche del tumore e valutando l'entità del beneficio prevedibile rispetto alle eventuali

tossicità della terapia, alle preferenze della paziente, alla presenza di eventuali comorbidità e all'aspettativa di vita.

TERAPIA SISTEMICA ADIUVANTE NEI TUMORI HR POSITIVI E HER2 NEGATIVO

Circa il 75-80% dei carcinomi mammari operati in fase iniziale sono recettori ormonali positivi: **circa il 70% sono recettori ormonali positivi e HER2-negativi**. In questo gruppo di neoplasie, il rischio di ripresa di malattia raggiunge un picco a 2 anni dalla chirurgia e poi si riduce progressivamente, con un altro picco intorno al quinto anno: la metà delle riprese di malattia si verifica entro i 5 anni dalla chirurgia, l'altra metà dopo il quinto anno. La scelta delle terapia sistemica adiuvante può essere:

- ormonoterapia

oppure

- chemioterapia seguita da ormonoterapia.

La scelta del tipo di terapia sistemica adiuvante (solo ormonoterapia adiuvante oppure chemioterapia seguita da ormonoterapia adiuvante) avviene anche in questi casi tenendo conto di vari fattori prognostici (che indicano il rischio di ripresa di malattia a 10 anni) e predittivi (che indicano la possibilità di risposta alla terapia) e valutando inoltre

TERAPIA SISTEMICA ADIUVANTE

La terapia sistemica adiuvante nei tumori mammari con recettori ormonali positivi e HER2-negativopuò essere la sola ormonoterapia oppure chemioterapia seguita da ormonoterapia. Questa terapia che si effettua dopo la chirurgia radicale e che ha lo scopo di eradicare eventuali micrometastasi occulte.

FATTORI PROGNOSTICI

I fattori prognostici che vengono valutati nel carcinoma mammario in fase iniziale sono:

- **DIAMETRO DEL TUMORE (componente infiltrante);**
- **STATO E NUMERO DI LINFONODI METASTATICI;**
- **ISTOLOGIA (NST; lobulare; mucinoso, tubulare, papillare; midollare, adenoido-cistico, apocrino);**
- **GRADO ISTOLOGICO;**
- **ATTIVITA' PROLIFERATIVA (Ki67/MIB-1);**
- **STATO DEI RECETTORI ORMONALI E LIVELLO DI ESPRESSIONE DEI RECETTORI ORMONALI;**
- **STATO DI HER-2;**
- **INVASIONE VASCOLARE;**
- **ETÀ DELLA PAZIENTE**
- **SOTTOGRUPPI MOLECOLARI: Luminali A, Luminali B, HER2, basal-like**
- **PROFILI GENOMICI, se disponibili**

(modificata da: Linea Guida Neoplasie della mammella- AIOM 2020)

l'entità del beneficio (in termini di riduzione assoluta e proporzionale del rischio di ripresa di malattia) prevedibile con l'applicazione di un certo tipo di terapia, le tossicità, le preferenze della paziente, le malattie concomitanti e l'aspettativa di vita della paziente. La terapia ormonale adiuvante viene sempre presa in considerazione nei carcinomi mammari con recettori ormonali positivi (recettori per gli estrogeni e/o per il progesterone) positivi, cioè uguali o superiori all'1% (ER ≥1% e/o PgR ≥1%). La chemioterapia adiuvante in aggiunta alla sola terapia ormonale viene presa in considerazione nei carcinomi con recettori ormonali positivi e HER2-negativi considerati a elevato rischio di ripresa di malattia a 10 anni.

LA CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE: È SEMPRE NECESSARIA?

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato in stadio iniziale con recettori ormonali positivi e HER2-negativo, se il rischio di ripresa a distanza (in organi/tessuti diversi dalla mammella) a 10 anni dalla chirurgia è elevato, viene presa in considerazione una chemioterapia adiuvante in aggiunta all'ormonoterapia adiuvante. Se il rischio è basso, viene presa in considerazione la sola ormonoterapia adiuvante. Se il rischio è intermedio la decisione è più complessa.

Oltre al rischio di ripresa di malattia a 10 anni, vengono comunque valutati anche altri fattori e discussi con la singola paziente, soprattutto nel caso in cui il rischio di ripresa a 10 anni sia incerto (né alto né basso) e incerto il beneficio derivante dall'aggiunta di una chemioterapia. La chemioterapia è gravata da effetti collaterali (stanchezza, perdita dei capelli, nausea, talora vomito, maggior vulnerabilità alle infezioni) e da ripercussioni sulle relazioni affettive, familiari e lavorative delle donne. Inoltre, poiché la maggior parte delle pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale con recettori ormonali positivi e HER2-negativo sono vive a 10 anni dalla chirurgia, è importante preservare la loro qualità di vita anche nel lungo periodo ed evitare effetti collaterali a lungo termine che potrebbero derivare da una chemioterapia non utile.

I TEST GENOMICI POSSONO AIUTARE LA SCELTA?

I test genomici potrebbero rappresentare uno strumento in più per poter identificare le pazienti a rischio elevato di ripresa di malattia a 10 anni e nelle quali la chemioterapia potrebbe essere di beneficio in aggiunta all'ormonoterapia adiuvante. D'altra parte, potrebbero identificare anche le pazienti con rischio non elevato di ripresa a 10 anni, in cui potrebbe essere evitata la chemioterapia adiuvante.

I test che profilano l'espressione di una serie di geni presenti all'interno del tessuto tumorale mammario disponibili in commercio sono:

- Oncotype DX;
- Mammaprint;
- Prosigna (PAM-50);
- Endopredict;
- Breast Cancer Index (BCI).

Tutti questi test sono eseguibili su tessuto tumorale mammario fissato e incluso in paraffina, quindi su tessuto tumorale prelevato durante una biopsia o durante l'intervento chirurgico e conservato in Anatomia Patologica. (Tabella n. 1)

I TEST GENOMICI: IN QUALI PAZIENTI?

Dai dati della letteratura, i test genomici trovano indicazione nelle pazienti con carcinoma mammario operato, in stadio iniziale, con recettori ormonali positivi e HER2-negativo, con linfonodi negativi o con un massimo di tre linfonodi positivi. Non trovano indicazione nelle pazienti con carcinoma mammario operato in stadio iniziale con recettori ormonali negativi oppure con positività di HER2 oppure con recettori ormonali negativi e HER2-negativo (tumori triplo-negativi) oppure con più di tre linfonodi positivi.

I test genomici non vanno eseguiti in pazienti in cui il loro risultato non influenzerebbe la decisione terapeutica.

Ogni paziente dovrebbe parlarne con il proprio oncologo di riferimento, durante il processo decisionale relativo alla scelta della terapia adiuvante, per valutare insieme all'oncologo se opportuno effettuarli o meno.

IN ITALIA, I TEST GENOMICI SONO RIMBORSATI DAL SSN?

In Italia, questi test genomici non sono stati inseriti nei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza).

Dal 2019 i test genomici sono stati resi disponibili nella Provincia Autonoma di Bolzano e in regione Lombardia.
A luglio 2019 la Regione Lombardia (Delibera

TABELLA 1 - CARATTERISTICHE DEI TEST GENOMICI PER IL CARCINOMA DELLA MAMMELLA

Test Genomico	Numero dei geni valutati	Definizione del rischio di ripresa di malattia a 10 anni	Effettuabile su tessuto tumorale mammario fissato e incluso in paraffina
Oncotype DX	21 (16+5)	SI	SI
MammaPrint	70	SI	SI
Prosigna (PAM50)	55 (50+5)	SI	SI
Endopredict	12 (8+4)	SI	SI
BCI	7	SI	SI

N. 11/1986 seduta del 23/07/2019) ha deliberato i seguenti criteri di accesso al test che individuano le "pazienti con carcinoma della mammella endocrino-responsivo in stadio precoce considerate a rischio intermedio per le quali il clinico potrebbe porre una indicazione a chemioterapia adiuvante come pazienti che possono accedere al test". Vengono, pertanto escluse dalla possibilità di effettuare il test gratuitamente tutte le pazienti a basso rischio, per le quali è indicata la sola ormonoterapia, e ad alto rischio per le quali è indicata l'associazione ormonoterapia-chemioterapia.

Le pazienti a basso rischio e ad alto rischio sono definite in base alle caratteristiche descritte nella Tabella n. 2.

La stima delle pazienti lombarde che usufruiranno del test è pari a circa 1.500 pazienti/anno, con possibile riduzione in circa il 50%-75% dei casi del ricorso a chemioterapia.

TABELLA 2 - DELIBERA N. 11/1986 REGIONE LOMBARDIA

Le pazienti a basso rischio e a alto rischio non rientrano nell'accesso al test BRCA

Basso rischio	Alto rischio
Almeno 4 delle seguenti caratteristiche	**Almeno 4 delle seguenti caratteristiche**
G1	G3
T1 (a-b)	T3-T4
Ki67 <15%	Ki67 > 30%
ER>80%	ER < 30%
N Negativo	N Positivo

Per quanto riguarda erogabilità del test e compartecipazione alla spesa, alle pazienti residenti in Lombardia con le caratteristiche sopra declinate, è garantito l'accesso al test seguendo le regole della compartecipazione alla spesa vigenti (ticket). Alle pazienti non residenti in

Lombardia, la prestazione può essere erogata a carico del Servizio Sanitario della Regione di appartenenza qualora l'Azienda Sanitaria di residenza accetti preventivamente l'addebito, ovvero previa accettazione della paziente che l'onere sia posto a suo totale carico.

In Toscana, con DGR 1432 del 23 novembre 2020 la Giunta Regionale ha deliberato di prevedere l'effettuazione gratuita del test genomico nelle pazienti con carcinoma mammario con recettori ormonali positivi / HER2-negativo in cui le caratteristiche indicano una incertezza nel beneficio derivante dall'aggiunta della chemioterapia all'ormonoterapia adiuvante.
Il test genomico potrà essere proposto a pazienti con carcinoma mammario di dimensioni inferiori a 5 cm (pT1-T2) e con linfonodi ascellari negativi oppure positivi (fino a 3), HER2 negativo e con tutte le seguenti caratteristiche:

- ER > 20%
- PgR > 20%
- Ki67 tra 14% e 30%
- G2 -

Nella scelta del test sarà data preferenza a test validati nei studi prospettici.

Altre regioni (Sardegna, Lazio, Emilia-Romagna) stanno adesso valutando questa possibilità. Esistono poi alcune realtà, come la ASL di Chieti, ove viene fornito il test gratuitamente, facendosi carico dei costi, sin dal 2014. Persiste quindi a livello nazionale una difformità tra le varie regioni italiane anche in questo ambito.

Nella Legge di Bilancio 2021 art. 479-480, è stato istituito un Fondo con dotazione di 20 miliardi di Euro annui destinato al rimborso diretto delle spese sostenute per l'acquisto da parte di ospedali pubblici e privati convenzionati di test genomici per donne con carcinoma mammario ormonoresponsivo in stadio precoce.
I criteri di accesso al test dovranno essere indicati da una Commissione Tecnica. Il tutto, per assicurare equità di accesso al test in tutta Italia e per evitare la migrazione sanitaria da una regione all'altra.

DA DOVE VENGONO TUTTE QUESTE INFORMAZIONI

- L'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), la Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica-Divisione Italiana dell'International Academy of Pathology (SIAPEC-IAP) la Società Italiana di Genetica Umana (SIGU), la Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioC) e la Società Italiana di Farmacologia (SIF), hanno presentato un Position Paper 2020 "Test di analisi dei profili di espressione genica nel carcinoma della mammella". Il documento completo è disponibile al link https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/07/20200713_PP_Profili_espressione_genica_mammella.pdf
- Linee Guida Neoplasie della Mammella- AIOM 2019, disponibile sul Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).
- Linee Guida Neoplasie della Mammella- AIOM 2020.
- Quaderno ROPI 2021 "Carcinoma mammario invasivo in stadio iniziale" www.reteoncologicaropi.it.
- AIOM, AIRTUM, Fondazione AIOM, PASSI e PASSI D'ARGENTO, SIAPEC-IAP hanno pubblicato "I numeri del cancro 2020 in Italia". www.fondazioneaiom.it
- Delibera Regione Lombardia "Rimborsabilità dei test di profilazione genica per pazienti affette da carcinoma invasivo della mammella endocrino responsivo di tipo luminale", 2019 https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato6248185.pdf
- Delibera Provincia di Bolzano "Test genomici per pazienti affette da carcinoma mammario localizzato" (Allegato B), 2019 https://www.provincia.bz.it/aprov/giunta-provinciale/delibere.asp

ROPI

RETE **ONCOLOGICA** PAZIENTI **ITALIA**

Via del Gesù, 17 - 20121 Milano
info@reteoncologicaropi.it - www.reteoncologicaropi.it