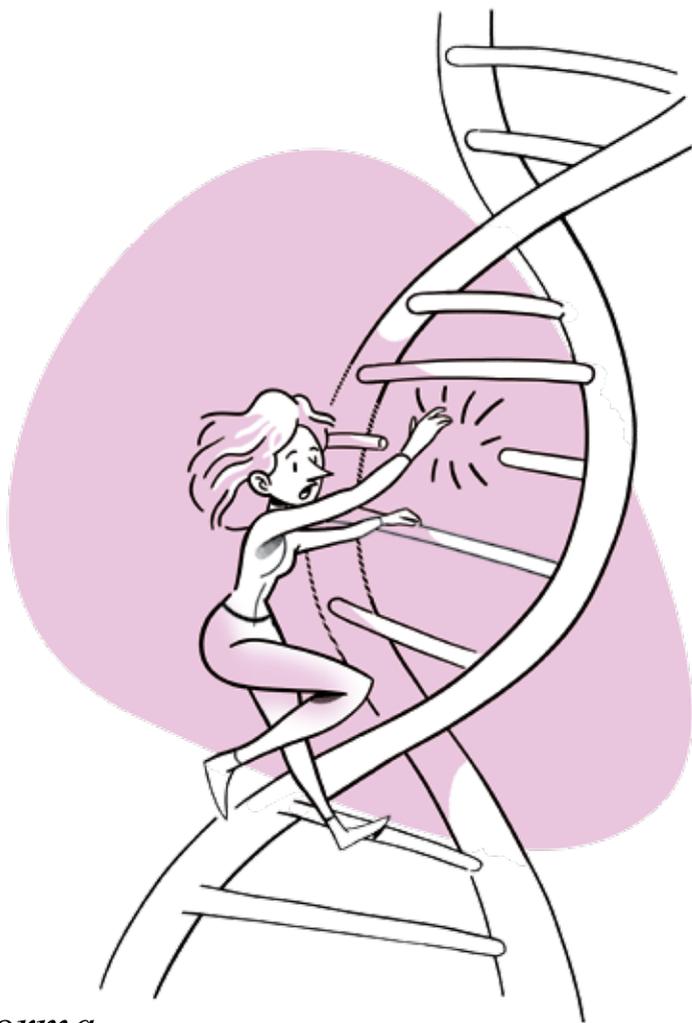


Guida per le persone con tumore della mammella
e/o dell'ovaio per le quali è indicata la consulenza
genetica e loro familiari.

I geni BRCA1 e BRCA2

il percorso al CRO



Questa guida è disponibile presso
la Biblioteca Scientifica e per Pazienti del CRO di Aviano

Realizzato grazie al 5x1000 donato al CRO di Aviano

Progetto realizzato dal gruppo
Patient Education&Empowerment del CRO di Aviano,
formato da medici, infermieri, ricercatori e personale
dell'istituto, volontari e pazienti, che si formano
e si informano a vicenda e creano una sinergia
per migliorare i percorsi di cura.



Questa guida fornisce un'informazione scientifica generale: soltanto il medico può, in base alla storia clinica e familiare di ogni paziente, dare informazioni e consigli per il singolo caso.

Con questa guida si intende favorire la comunicazione tra medico e paziente e contribuire a un dialogo costruttivo basato sulla fiducia reciproca.

DI CHE COSA PARLIAMO

- | | | | |
|----|--|----|--|
| 1 | A chi si rivolge e di che cosa parliamo | 28 | Percorso di cura mirato per chi ha una mutazione |
| 3 | Tumori ereditari e tumori non ereditari | 28 | · <i>Tumore della mammella</i> |
| 5 | I tumori ereditari legati alle mutazioni BRCA1 e BRCA2 | 31 | · <i>Tumore dell'ovaio</i> |
| 9 | La Consulenza Oncogenetica | 33 | Sorveglianza e prevenzione dopo la diagnosi di tumore della mammella e/o dell'ovaio |
| 12 | Tumore della mammella: la valutazione e l'invio al percorso di indagine | 37 | Il percorso dei familiari e il test genetico "mirato" |
| 13 | · <i>Percorso tradizionale: criteri di invio alla Consulenza Oncogenetica</i> | 40 | Programma di sorveglianza e prevenzione per i familiari |
| 16 | · <i>Percorso rapido</i> | 43 | Contatti |
| 18 | Tumore dell'ovaio: la valutazione e l'invio al percorso di indagine | 44 | Bibliografia |
| 21 | Il test genetico | | |
| 22 | · <i>Test genetico germinale</i> | | |
| 23 | · <i>Test genetico somatico</i> | | |
| 25 | Il risultato del test | | |
| 25 | · <i>Informativo (o positivo)</i> | | |
| 25 | · <i>Non informativo</i> | | |

A CHI SI RIVOLGE E DI CHE COSA PARLIAMO

Questo opuscolo si rivolge alle persone che hanno ricevuto una diagnosi di tumore della mammella e/o dell'ovaio e alle quali è stata proposta una consulenza **oncogenetica** e l'esecuzione di un test per ricercare la presenza di mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2. Questo opuscolo si rivolge anche ai loro familiari.

Ha lo scopo di descrivere il percorso presente nel nostro Istituto per l'accesso a tale test, il suo significato e le implicazioni in termini di cura, sorveglianza e prevenzione.

Oncogenetica

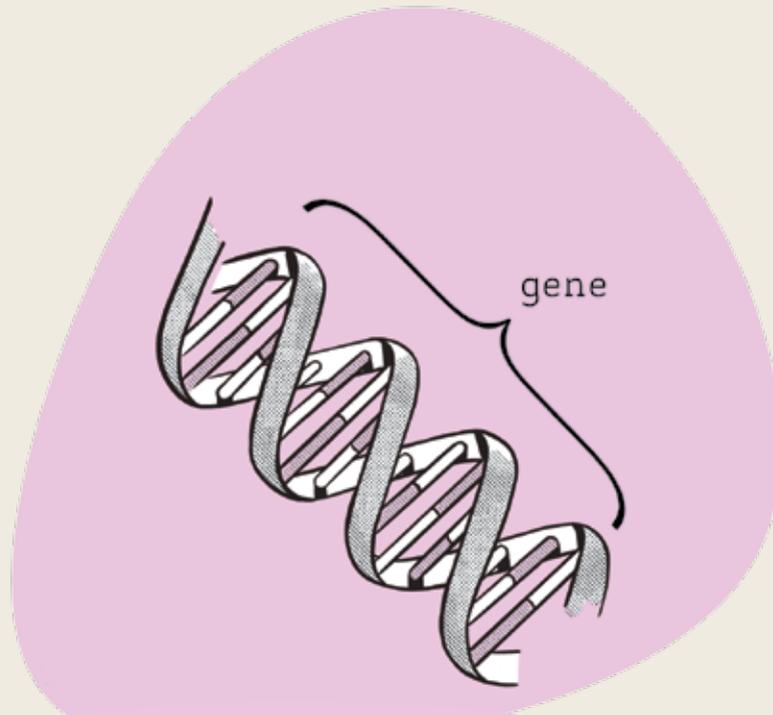
La genetica applicata alle malattie oncologiche.

TUMORI EREDITARI E TUMORI NON EREDITARI

Il tumore è una malattia che ha molteplici cause, che determinano delle mutazioni nei geni.

Ad oggi sono conosciuti vari fattori che possono determinare delle mutazioni nei geni: dal normale processo di invecchiamento a agenti/sostanze con cui si viene a contatto (es. fumo di sigaretta, inquinamento, radiazioni ecc.).

Questi fattori che fanno acquisire delle mutazioni nel corso della vita hanno un ruolo nell'insorgenza dei tumori cosiddetti "sporadici". In questo caso il tumore si genera da mutazioni di poche iniziali cellule e queste mutazioni non vengono trasmesse ai figli. Nel caso, invece, di tumori ereditari, le mutazioni genetiche sono presenti in tutte le cellule della persona fin dalla nascita. Si tratta di mutazioni nei geni che hanno la funzione di riparare i danni al DNA o sono coinvolti nel controllo della divisione delle cellule. Queste sono mutazioni che possono essere anche trasmesse ai figli e alle figlie.



Gene

L'unità fondamentale, fisica e funzionale, dell'ereditarietà dei caratteri genetici trasmessi da una generazione alla successiva. Da un punto di vista biochimico, un gene è una sequenza di DNA che occupa una posizione ben definita su un cromosoma.

I TUMORI EREDITARI LEGATI ALLE MUTAZIONI BRCA1 E BRCA2

Circa il 70-80% dei tumori della mammella e dell'ovaio sono sporadici, cioè che si sviluppano in seguito all'azione di più fattori che agiscono nel corso della vita.

Invece il 5-15% dei tumori della mammella e il 10-20% dei tumori dell'ovaio originano su base ereditaria, cioè in persone geneticamente predisposte a svilupparli per le mutazioni del loro DNA.

In questi tumori ereditari, i geni più frequentemente coinvolti e quindi responsabili dell'insorgenza della malattia, sono BRCA1 e BRCA2.

Questi geni normalmente hanno la funzione di controllare la crescita delle cellule, agendo come un freno sulla loro moltiplicazione e sono quindi chiamati geni oncosoppressori.

I geni BRCA1 e BRCA2 hanno inoltre un ruolo nella riparazione dei danni alla doppia elica del DNA che possono avvenire nei normali processi di divisione cellulare, in modo da assicurare la trasmissione di un patrimonio genetico integro alle cellule figlie.

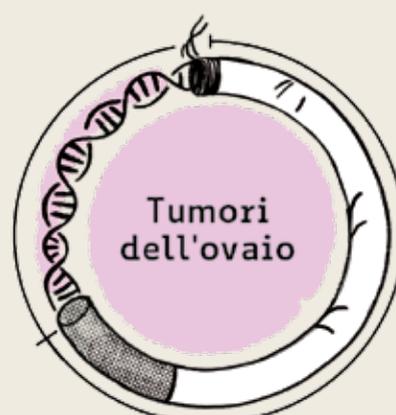
5-15%

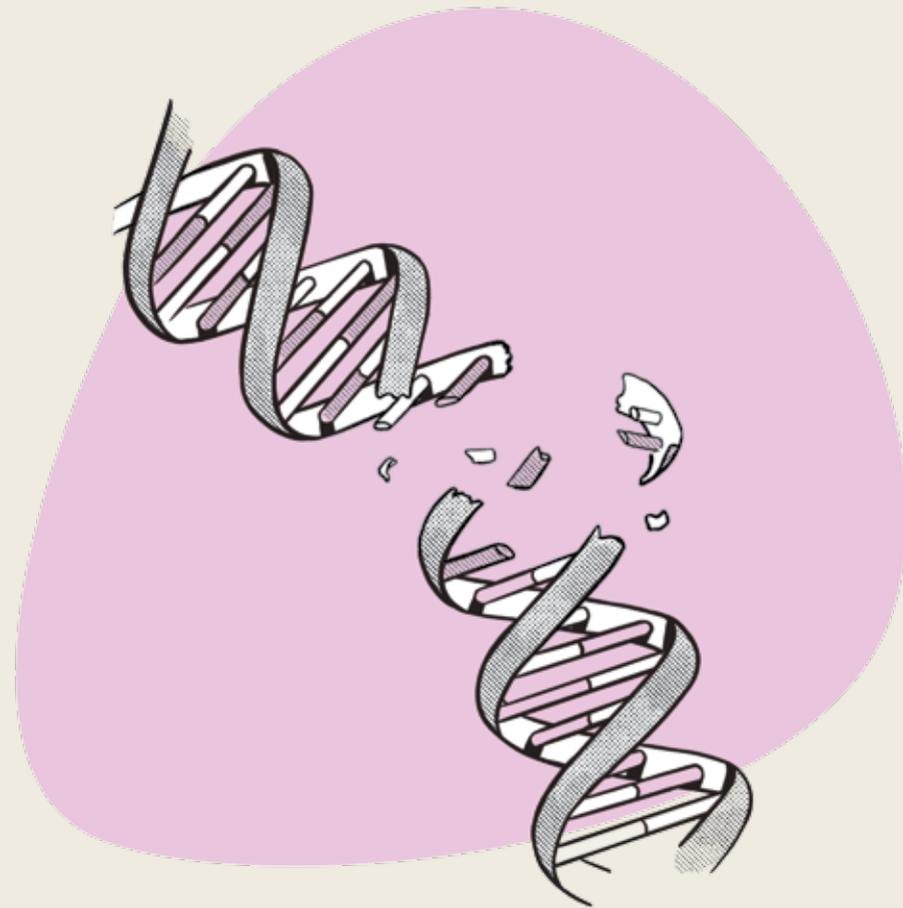
Ereditari



10-20%

Ereditari





Una piccola modifica in uno di questi due geni, comunemente detta mutazione o variante patogenetica, porta alla soppressione delle loro specifiche funzioni e, nel lungo periodo, alla formazione del tumore proprio a causa di una crescita cellulare incontrollata.

La variante patogenetica ha la probabilità del 50% di essere trasmessa ai propri figli.

La variante patogenetica nei geni BRCA comporta un rischio incrementato di insorgenza principalmente di tumore della mammella, dell'ovaio, delle tube di Fallopio e del peritoneo e più raramente e della prostata e del pancreas. Va comunque sottolineato che la mutazione comporta un aumento della probabilità di ammalarsi, ma non la certezza di sviluppare un tumore. Sulla probabilità di sviluppare questi tumori agiscono anche altri fattori individuali come gli stili di vita e i fattori ambientali.

Più casi di tumore nella stessa famiglia non necessariamente indicano la presenza di una variante patogenetica. Vi sono infatti casi di forme definite familiari, di cui ancora non si conoscono le effettive cause.

Oltre a BRCA1 e BRCA2 esistono anche altri geni, in particolare ATM, BARD1, BRIP1, CDH1, CHEK2, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11 e TP53, la cui alterazione può predisporre all'insorgenza di forme ereditarie di questi tumori, ma si tratta di eventi molto più rari (meno dell'1-2% dei casi) e spesso sono associati a situazioni cliniche specifiche in cui il tumore si manifesta in concomitanza ad altre malattie.

Va comunque segnalato che non sono ancora note tutte le variazioni del DNA che influiscono sul rischio di sviluppare un tumore della mammella e/o dell'ovaio.

Per definire correttamente il rischio genetico di sviluppare tutti questi tumori, occorre ricostruire accuratamente la storia clinica personale e familiare, rivolgendosi a centri specializzati dove è disponibile un servizio di Consulenza Genetica Oncologica ed un gruppo oncologico multidisciplinare.

LA CONSULENZA ONCOGENETICA

La consulenza oncogenetica rappresenta il punto fondamentale nella definizione del rischio oncologico e nell'individuazione delle persone alle quali proporre l'esecuzione del test genetico per la ricerca di varianti patogenetiche dei geni BRCA1 e BRCA2.

È un colloquio informativo condotto da un medico genetista o un medico oncologo specificatamente formato sulle problematiche dei tumori ereditari e sulla gestione del rischio oncologico.

Nel corso di tale colloquio, dopo aver discusso del significato della diagnosi e delle relative implicazioni terapeutiche attualmente disponibili, per sé e per la famiglia, aver considerato aspetti etici e psicologici, il medico raccoglierà le informazioni complete sulla storia familiare e costruirà l'albero genealogico.

Sulla base:

- delle linee guida per l'indicazione all'esecuzione del test genetico,
- dell'utilità clinica dello stesso,
- delle probabilità di riscontro di una mutazione verrà proposta o meno l'esecuzione del test genetico.

Il medico preparerà inoltre la persona ai possibili esiti del test e acquisirà il consenso informato prima di effettuare il prelievo di sangue necessario, rendendosi disponibile ad approfondire eventuali dubbi e accertandosi della piena consapevolezza del percorso intrapreso, garantendo il rispetto della privacy.

Dopo l'esecuzione del test, verrà programmata una successiva consulenza oncogenetica per la consegna dell'esito alla persona. Durante questo colloquio il medico fornirà una corretta interpretazione del referto e si assicurerà che sia compreso, che siano capite le implicazioni terapeutiche e le eventuali strategie preventive.

In caso di riscontro di una variante patogenetica, verrà proposta la consulenza genetica per la ricerca di tale mutazione anche ai familiari che lo desiderano (vedi capitolo 11).

In casi selezionati con forte sospetto di mutazione, ma senza il riscontro di varianti patogenetiche in BRCA1 e BRCA2, il medico genetista potrebbe decidere di estendere il test genetico all'analisi di ulteriori geni potenzialmente associati a un rischio aumentato di sviluppare un tumore della mammella e/o dell'ovaio come ATM, BARD1, BRIP1, CDH1, CHEK2, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11 e TP53.

Sia durante il primo che il secondo incontro il professionista che conduce la consulenza oncogenetica valuterà la necessità di un colloquio di supporto psicologico per la persona coinvolta.

TUMORE DELLA MAMMELLA: LA VALUTAZIONE E L'INVIO AL PERCORSO DI INDAGINE

Il gruppo multidisciplinare ha un ruolo chiave nella gestione dei tumori della mammella. Tutti gli specialisti coinvolti nei vari processi di diagnosi e terapia di questi tumori si incontrano, discutono e decidono il percorso da proporre ad ogni singola persona.

Nel corso della discussione multidisciplinare, in caso di sospetto di una forma ereditaria di tumore viene indicato l'approfondimento genetico.

Tale approfondimento può avvenire con due modalità:

percorso 01

- percorso definito "TRADIZIONALE": prevede una consulenza oncogenetica per stabilire se sarà utile o meno fare il test genetico. In questo caso non è necessario il risultato del test per avviare il percorso di cura.

percorso 02

- percorso definito "RAPIDO": prevede l'esecuzione del test genetico senza effettuare la consulenza oncogenetica in quanto è necessario avere il risultato del test in tempi brevi per poter definire quanto prima il percorso di cura.

L'indicazione ad effettuare un percorso rispetto all'altro non spetta alla persona ma verrà definita in sede di discussione multidisciplinare, considerando le caratteristiche di malattia e la storia familiare della persona.

Nel corso dei vari controlli periodici di follow up, verrà aggiornata ad ogni visita anche la storia personale e familiare oncologica, per cui è possibile che a una persona venga indicata una consulenza oncogenetica anche in un secondo momento.

PERCORSO TRADIZIONALE: CRITERI DI INVIO ALLA CONSULENZA ONCOGENETICA

01

Come indicato dalle linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica e dalle linee guida internazionali, i principali criteri che fanno sospettare un rischio ereditario e che necessitano di un approfondimento con una consulenza oncogenetica sono:

- la mutazione di un gene predisponente in un familiare (BRCA1, BRCA2, TP53, PALB2, PTEN, CHD1, ecc.);
- essere un uomo con diagnosi di tumore della mammella a qualsiasi età;

- essere una donna con diagnosi sia di tumore della mammella che dell'ovaio;
- essere donne con diagnosi di tumore della mammella ad un'età inferiore o uguale a 40 anni;
- essere una donna con diagnosi di tumore della mammella bilaterale ad un'età inferiore a 50 anni;
- essere una donna con diagnosi di tumore della mammella di tipo **triplo negativo**;
- essere una donna con diagnosi di tumore di tipo **sieroso di alto grado** dell'ovaio o delle tube di Faloppio o del peritoneo a qualsiasi età;
- essere una donna di qualsiasi età con diagnosi di tumore dell'ovaio di tipo non mucinoso o non borderline;

Triplo negativo

È definito così il tumore della mammella che sulla superficie delle sue cellule non possiede nessuna di queste 3 caratteristiche:

- 1) avere delle proteine chiamate "recettori degli estrogeni",
- 2) avere delle proteine chiamate "recettori del progesterone",
- 3) avere delle proteine chiamate "HER2".

Sieroso di alto grado

È il tipo di tumore che si riscontra più di frequente in queste sedi.

- essere una donna con diagnosi di tumore della mammella ad un'età inferiore a 50 anni e avere un parente di primo grado* con tumore della mammella ad un'età inferiore a 50 anni e/o un tumore dell'ovaio di tipo non mucinoso o borderline e/o un tumore della mammella bilaterale e/o un tumore della mammella maschile e/o un tumore del pancreas o della prostata;
- avere una storia personale di tumore della mammella a più di 50 anni e familiarità in 2 o più parenti di primo grado* tra loro per tumore della mammella, dell'ovaio o della prostata o del pancreas.

*Sono parenti di primo grado i genitori, i fratelli e le sorelle e i figli.

È importante sottolineare che i criteri di invio a consulenza oncogenetica per sospetto tumore ereditario associato ai geni BRCA sono in evoluzione e periodicamente aggiornati, considerando le progressive maggiori capacità tecnologiche, la più ampia disponibilità di percorsi di prevenzione strutturati e la disponibilità di farmaci specifici per alcuni tipi di tumori.

In casi selezionati nei quali gli specialisti del gruppo multidisciplinare del tumore della mammella ritengono che la conoscenza di varianti patogenetiche in BRCA1 o in BRCA2 possa influenzare nel breve termine le scelte terapeutiche, sia chirurgiche che farmacologiche, può essere proposta una modalità di accesso rapido all'esecuzione del test genetico.

In questo percorso chiamato Mainstream viene effettuato un mini-counseling da parte del medico del team multidisciplinare che ha in carico la persona, sia esso il chirurgo senologo o l'oncologo medico, senza la consulenza oncogenetica, che richiederebbe tempi più lunghi. Nel corso del mini-counseling verranno discussi principalmente il significato della diagnosi di tumore eredo-familiare e le relative implicazioni terapeutiche attualmente disponibili. Non verranno comunque trascurate le ripercussioni sulla famiglia, gli aspetti etici e psicologici e verrà acquisito il consenso informato all'esecuzione del test.

La risposta del test nel caso del percorso rapido viene generalmente fornito entro 2-4 settimane dal prelievo di sangue.

La comunicazione dell'esito del test sarà data dal medico che lo ha proposto e, in caso di riscontro di una variante

patogenetica in BRCA1 o in BRCA2 verrà programmata una successiva consulenza oncogenetica per un colloquio post-test approfondito e l'eventuale proposta di ricerca di tale mutazione nei familiari che lo desiderano (vedi capitolo 11).

TUMORE DELL'OVAIO: LA VALUTAZIONE E L'INVIO AL PERCORSO DI INDAGINE

Il meeting multidisciplinare rappresenta il punto centrale nella gestione dei tumori ginecologici. Tutti gli specialisti coinvolti nei vari processi di diagnosi e terapia di tali tumori si incontrano, discutono e decidono il percorso da proporre ad ogni singola persona.

Nel caso di diagnosi di tumore dell'ovaio di tipo non mucinoso non bordeline, delle tube di Falloppio o del peritoneo, al CRO l'esecuzione del test genetico verrà proposto a tutte le donne nel corso della visita oncologica, sia che essa avvenga dopo un intervento chirurgico sia in assenza dello stesso.

Nella maggior parte dei casi sarà quindi l'oncologo medico ad effettuare un mini-counseling (percorso rapido) discutendo del significato della diagnosi di tumore eredo-famigliare, delle relative implicazioni terapeutiche attualmente disponibili per sé e per la famiglia, gli aspetti etici e psicologici e verrà acquisito il consenso informato all'esecuzione del test.

Nel caso di riscontro di una variante patogenetica di BRCA1 o BRCA2, verrà successivamente programmata una consulenza oncogenetica per un colloquio post-test approfondito e l'eventuale proposta di ricerca di tale mutazione nei familiari che lo desiderano (vedi capitolo 11).

In caso di tumore dell'ovaio, delle tube di Falloppio o del peritoneo, è indicato un test genetico chiamato somatico (vedi pag. 23) sul tessuto tumorale asportato al momento dell'intervento chirurgico o della biopsia diagnostica.

IL TEST GENETICO

In ambito medico, il test genetico è un esame di laboratorio che, attraverso l'analisi del DNA (o altre molecole contenute nelle cellule) identifica la predisposizione di una persona verso una particolare malattia.

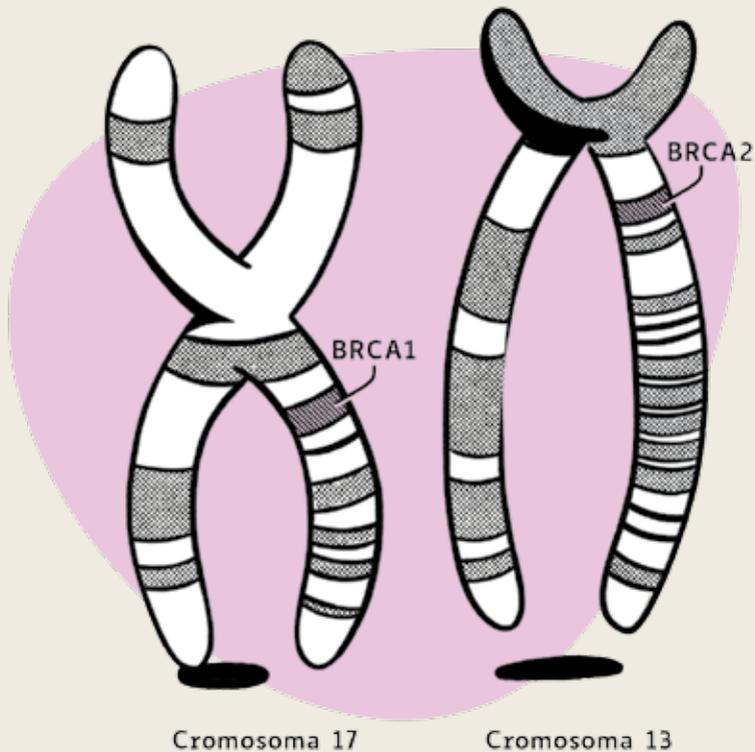
Il DNA (acido desossiribonucleico o deossiribonucleico) è una molecola contenuta nei cromosomi all'interno del nucleo delle cellule, strutturata in due lunghe catene avvolte in una spirale a doppia elica, ed è responsabile della trasmissione ereditaria delle informazioni genetiche in tutti gli organismi viventi.

I test genetici per il rischio ereditario di tumore della mammella e dell'ovaio identificano le varianti patogenetiche nella sequenza del DNA dei geni BRCA1, BRCA2 o degli altri geni predisponenti.

I geni BRCA1 e BRCA2 sono molto grandi e devono essere analizzati completamente, poiché le varianti patogenetiche che li inattivano possono essere di natura diversa ed essere localizzate lungo tutta la loro sequenza del DNA.

Oggi i laboratori ben attrezzati e con personale qualificato fanno ricorso a tecniche analitiche molto sensibili, veloci ed efficienti, quali il Next Generation Sequencing.

Le analisi si concludono con la stesura di un referto accurato che, oltre al risultato tecnico, comprende anche l'interpretazione molecolare e clinica del dato.



Cromosoma 17

Cromosoma 13

TEST GENETICO GERMINALE

Nella maggior parte dei casi il test genetico BRCA è un'analisi eseguita sul DNA estratto dal sangue.

Viene richiesto un normale prelievo di sangue periferico, pertanto si tratta di un esame poco invasivo per la persona.

Il DNA contenuto nelle cellule del sangue è rappresentativo del patrimonio genetico individuale, poiché è uguale a quello contenuto in tutte le cellule dell'organismo, incluse le cellule sessuali (gameti). L'analisi viene quindi definita "test genetico germinale", perché in grado di identificare un carattere genetico potenzialmente trasmissibile ai propri figli.

Il test genetico germinale è finalizzato quindi ad accertare una predisposizione ad ammalarsi di un tumore, influenzata dalla presenza di una mutazione probabilmente ereditata da uno dei due genitori e a sua volta trasmissibile ai propri figli. Poiché ogni persona possiede due copie di ogni gene, una ereditata dal padre e una dalla madre, la persona portatrice di una variante patogenetica di un gene BRCA ha una copia del gene mutato ma anche una copia normale. Questa condizione è definita "eterozigosi".

Data la delicatezza delle implicazioni riguardanti questi test genetici, tutti gli operatori sanitari coinvolti sono tenuti a trattare sempre con la massima riservatezza e professionalità le informazioni ottenute. Il referto viene inviato dal Laboratorio al genetista o al clinico

che ha richiesto il test e sarà cura di quest'ultimo la comunicazione del risultato e la consegna del referto.

TEST GENETICO SOMATICO

A differenza del precedente, il test somatico si esegue analizzando il DNA ottenuto dal tessuto tumorale. Questo test è in grado di identificare le varianti esclusive del tessuto tumorale, in quanto acquisite in un dato organo nel corso della vita come conseguenza di una mutazione somatica, ma anche le varianti dei geni BRCA1 o BRCA2 di tipo costituzionale, cioè presenti in tutte le cellule del corpo.

Per distinguere tra queste due possibilità, la variante patogenetica tumorale evidenziata con il test somatico potrà poi essere ricercata anche nel sangue con un test mirato per accertare od escludere la sua presenza e, conseguentemente, stabilire se si tratta di una variante anche germinale o esclusivamente somatica.

Il test genetico somatico è oggi indicato nelle pazienti con diagnosi di tumore dell'ovaio sieroso di alto grado, delle tube di Faloppio o del peritoneo, dove è particolarmente frequente la mutazione somatica, e che potrebbero trarre vantaggio da un trattamento personalizzato con alcuni farmaci (come descritto nel capitolo 7). Si stima infatti che un quarto delle pazienti abbiano varianti patogenetiche dei geni BRCA1 o BRCA2, di cui solo il 5-6% di natura somatica.

Il test BRCA somatico si esegue con analisi di **next generation sequencing** simili a quelle del test germinale e viene di solito condotto sul DNA estratto da un frammento di tessuto tumorale fissato ed incluso in paraffina, cioè lo stesso tessuto sul quale l'anatomo patologo ha formulato la sua diagnosi. È preferibile effettuare in prima istanza il test sul tumore, al fine di poter identificare varianti di natura sia germinale che somatica. Il test presenta però alcune criticità tecniche, legate soprattutto alla qualità inferiore del DNA che si riesce ad ottenere da questo materiale; per questo motivo l'indagine genetica somatica (cioè sul tumore) necessita spesso di essere integrata anche con un test germinale.

IL RISULTATO DEL TEST

Il risultato del test verrà consegnato da un medico che ne spiegherà il contenuto e le implicazioni derivanti.

INFORMATIVO (O POSITIVO)

Il test genetico dà un risultato informativo (definito anche positivo) quando identifica una variante patogenetica nel gene BRCA1 o BRCA2, responsabile della predisposizione ereditaria allo sviluppo di tumori della mammella e/o dell'ovaio.

La ricerca di questa specifica mutazione genica può successivamente essere estesa ai familiari maggiorenni che lo desiderano (vedi capitolo 11). I familiari che non la ereditano non sono geneticamente predisposti alla malattia ed hanno un rischio di ammalarsi paragonabile a quello della popolazione generale.

La positività al test genetico consente quindi di avere una maggiore consapevolezza sulla propria probabilità di sviluppare particolari forme di tumori; questo consente di partecipare più attivamente alle decisioni che ne possono conseguire in termini di sorveglianza, prevenzione e di terapia.

NON INFORMATIVO

Il test genetico dà un risultato non informativo quando non vengono identificate mutazioni predisponenti a carico dei geni BRCA1 e BRCA2 o, più raramente, quando vengono identificate varianti del DNA alle quali attualmente non è possibile attribuire un significato clinico certo.

È auspicabile che in futuro nuove conoscenze scientifiche derivanti dalla ricerca possano portare ad una corretta interpretazione anche di queste "varianti di incerto significato".

Il risultato non informativo non esclude quindi la possibilità ereditaria della malattia.

Evidenzia piuttosto che:

- non è stata trovata una variante patogenetica conosciuta;
- a causa dei limiti delle metodiche oggi disponibili non sono state identificate eventuali altre varianti predisponenti;
- non si possono escludere altri geni coinvolti diversi da quelli analizzati.

Dopo un test con esito non informativo, la probabilità che la persona sia affetta da una forma tumorale di tipo ereditario potrà essere rivalutata nel corso di una consulenza oncogenetica post test, sulla base della storia oncologica personale e familiare e in relazione a questa stima verranno identificate le misure di sorveglianza e/o prevenzione più opportune.

Se il sospetto di una forma di tumore ereditario è molto forte e/o in presenza di caratteristiche cliniche peculiari nel paziente o nella famiglia, il medico genetista potrebbe decidere di estendere il test all'analisi di ulteriori geni potenzialmente associati ad un rischio aumentato di sviluppare un tumore della mammella e dell'ovaio come ATM, BARD1, BRIP1, CDH1, CHEK2, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11 e TP53.

NEGATIVO

Il test genetico è realmente negativo solamente quando una mutazione precedentemente identificata in un individuo della famiglia, non viene riscontrata nella persona in analisi (vedi capitolo 11).

PERCORSO DI CURA MIRATO PER CHI HA UNA MUTAZIONE

Fino a diversi anni fa, la positività al test genetico riscontrata in una donna con tumore della mammella o dell'ovaio non modificava in modo sostanziale le modalità di cura del tumore.

Ad oggi, invece, la presenza di una variante patogenetica dei geni BRCA comporta delle implicazioni terapeutiche per i pazienti che hanno ricevuto la diagnosi di tumore della mammella o di tumore dell'ovaio.

TUMORE DELLA MAMMELLA

L'identificazione di una variante patogenetica nel gene BRCA1 o BRCA2 consente di programmare un percorso terapeutico adeguato nelle persone con diagnosi di tumore della mammella.

Nel caso di diagnosi di un tumore in fase iniziale la presenza di una mutazione può influire sulla scelta del trattamento chirurgico per cui potrebbe essere proposto un intervento di asportazione di tutta la ghiandola mammaria (mastectomia), eventualmente anche bilaterale, rispetto alla chirurgia conservativa (quadrantectomia) seguita dalla radioterapia. Le varie opzioni terapeutiche verranno comunque discusse con la persona nel corso della visita chirurgica, considerando:

- il rischio di sviluppare un secondo tumore,
- il grado di protezione offerto dall'intervento proposto,
- i possibili effetti psicosociali,
- le possibili complicanze,
- i risultati estetici attesi.

In alcuni casi potrebbe essere indicato effettuare dei trattamenti medici, chiamati neoadiuvanti, prima dell'intervento chirurgico. In questa situazione, la presenza di una variante patogenetica dei geni BRCA potrebbe modificare l'approccio terapeutico.

Recenti studi hanno evidenziato un vantaggio in alcune forme di tumore della mammella con variante patogenetica dei geni BRCA nell'utilizzo di farmaci chiamati **PARP-inibitori** nella terapia adiuvante, cioè successiva all'intervento chirurgico.

PARP-inibitori

Farmaci che hanno come bersaglio di azione il sistema di riparazione del danno al singolo filamento del DNA (sistema PARP)

L'utilizzo dei farmaci PARP-inibitori in casi specifici potrebbe far parte del percorso di terapia post-operatoria.

Le varie opzioni terapeutiche mediche, in ogni fase della malattia, verranno discusse nel corso delle visite oncologiche con l'oncologo di riferimento (è solitamente l'oncologo che effettua la prima visita oncologica alla persona e che sarà disponibile durante tutto il percorso terapeutico per necessità o domande).

TUMORE DELL'OVAIO

L'identificazione di una variante patogenetica nel gene BRCA1 o BRCA2 consente di programmare un percorso terapeutico adeguato nelle donne con diagnosi di tumore dell'ovaio, delle tube e del peritoneo. Numerosi studi clinici hanno infatti evidenziato una maggiore efficacia delle combinazioni di chemioterapia con farmaci derivati del platino e i PARP-inibitori

I farmaci PARP-inibitori sono attualmente disponibili per i tumori dell'ovaio, anche in assenza di mutazione nei geni BRCA ma le persone che ne riceveranno maggior beneficio sono quelle con varianti patogenetiche BRCA1 o BRCA2.

SORVEGLIANZA E PREVENZIONE DOPO LA DIAGNOSI DI TUMORE DELLA MAMMELLA E/O DELL'OVAIO

Il programma di sorveglianza e di prevenzione oncologica per le persone con mutazione BRCA1 e/o BRCA2 rimane multidisciplinare e si svolge in più fasi. Verranno quindi personalizzati il programma di prevenzione, la cadenza degli accertamenti necessari e verrà valutato insieme l'eventuale inserimento in specifici protocolli sperimentali.

In linea di massima i programmi di sorveglianza e prevenzione propongono:

- visita oncologica semestrale nell'ambulatorio oncologico di rischio eredo-familiare o negli ambulatori di follow-up oncologico;
- visita senologica ed ecografia mammaria semestrali;
- mammografia annuale (non indicata in caso di mastectomia bilaterale);
- risonanza magnetica mammaria annuale (non indicata in caso di mastectomia bilaterale a meno di specifiche indicazioni specialistiche);
- visita ginecologica con ecografia transvaginale annuale;
- determinazione periodica dei marcatori per il tumore dell'ovaio (CA125) a cadenza semestrale;
- determinazione annuale del PSA (antigene prostatico specifico) con cadenza annuale dai 40 anni nei maschi



portatori di mutazione BRCA2 per la prevenzione del tumore prostatico;

- counseling nutrizionale per l'educazione alimentare e la promozione dell'esercizio fisico;
- counseling psicologico in caso di necessità, attivabile in ogni momento nel percorso.

Nelle visite di sorveglianza e prevenzione oncologica vengono inoltre periodicamente discusse le varie opportunità disponibili per aderire ai diversi programmi di **prevenzione primaria**, per esempio con l'inserimento in studi sull'alimentazione e/o l'arruolamento in studi clinici di prevenzione farmacologica qualora disponibili.

Prevenzione primaria

Un insieme di azioni o attività che hanno lo scopo di prevenire lo sviluppo di malattie nelle persone sane.

Possono essere altresì valutate possibilità di chirurgia profilattica come la chirurgia della mammella con l'intervento di mastectomia bilaterale (asportazione anche della mammella sana) e dell'ovaio con l'intervento di **salpingo-ovariectomia bilaterale** (asportazione anche dell'ovaio sano). In particolare la seconda ha dimostrato di migliorare la prognosi se effettuata entro i 35-40 anni in caso di varianti patogenetiche di BRCA1 ed entro i 40-45 anni in caso di varianti patogenetiche di BRCA2.

Al fine di giungere a una decisione libera e consapevole sulle modalità di sorveglianza più opportune, già nell'ambito della consulenza oncogenetica vengono illustrati i vantaggi e i limiti delle varie opzioni possibili, che saranno poi ulteriormente approfonditi nelle successive visite nell'ambulatorio oncologico di rischio eredo-familiare, di follow-up oncologico e negli altri ambulatori specialistici.

Salpingo-ovariectomia bilaterale

La rimozione chirurgica delle due ovaie e delle due tube di Fallopio.

IL PERCORSO DEI FAMILIARI E IL TEST GENETICO "MIRATO"



Come si è già detto, un test genetico germinale è in grado di identificare una mutazione potenzialmente trasmissibile ai propri figli. Poiché attraverso le cellule sessuali (gameti) un genitore trasmette ai figli metà del suo patrimonio genetico, la probabilità che un figlio erediti dalla madre o dal padre la copia del gene BRCA con la variante patogenetica è del 50%.

Nel corso della consulenza genetica post-test, ogni persona portatrice è invitata a trasmettere questa nuova informazione ai suoi familiari, in particolare quelli di primo grado, ossia sorelle e fratelli, figli e genitori. Indipendentemente dalla loro condizione di salute, questi familiari possono accedere a loro volta ad una consulenza oncogenetica e, se lo desiderano, ad un test genetico mirato. In questo caso infatti il test genetico germinale andrà a valutare la sola presenza o assenza della variante patogenetica riscontrata precedentemente nella prima persona testata.

All'interno di queste famiglie il test sarà sempre informativo: un test genetico positivo identifica i soggetti portatori della variante patogenetica, mentre un test negativo identifica i soggetti non portatori.

Nei familiari ammalati di un tumore della mammella o dell'ovaio, oppure della prostata e del pancreas, il test

positivo conferma o supporta fortemente il sospetto di una origine genetica della malattia già presente; inoltre indica una probabilità aumentata di sviluppare anche un secondo tumore nel corso della vita.

Nei familiari sani l'analisi ha valore di test predittivo, perché consente di distinguere, all'interno di queste famiglie, i soggetti portatori dai non portatori, identificando con precisione gli individui che presentano un elevato rischio di tumore e coloro il cui rischio è paragonabile a quello della maggior parte delle persone. Il test negativo indica infatti che non si è ereditata questa alterazione da uno dei due genitori, ma è importante ricordare che in questi casi la negatività non esclude la possibilità che nel corso della vita si possa comunque sviluppare un tumore della mammella o dell'ovaio. Infatti, una donna non portatrice di varianti patogenetiche di BRCA1 o BRCA2 ha la stessa probabilità della popolazione generale di ammalarsi di tali forme di tumore.

Non vi sono attualmente motivazioni che giustifichino l'esecuzione di questi test genetici per BRCA1 e BRCA2 prima dei 18 anni di età. È opportuno attendere che i figli raggiungano la maggiore età, in modo che siano essi stessi a poter decidere autonomamente e consapevolmente se sottoporsi o meno al test genetico.

È importante sottolineare che se uno dei figli risulta positivo al test genetico non significa che lo siano anche tutti i fratelli e le sorelle. Tutti i figli hanno la

stessa probabilità, pari al 50%, di ereditare una variante patogenetica, indipendentemente dal sesso.

Il maschio potrebbe apparire come un "portatore sano" di varianti patogenetiche di BRCA1 o BRCA2 ma, come le femmine, può trasmettere tale carattere di predisposizione a una parte dei suoi figli e/o figlie.

Tuttavia, anche i maschi portatori di tali varianti (in particolare BRCA2) presentano un maggior rischio di ammalarsi di tumore della mammella, rischio che comunque è molto più contenuto rispetto a quello delle donne. Potrebbero inoltre sviluppare con maggiore frequenza un tumore della prostata e del pancreas e questi potrebbero comparire in età più precoce rispetto alla popolazione generale.

È pertanto opportuno che anche i familiari maschi siano adeguatamente informati su tale problematica, in modo da poter decidere consapevolmente se sottoporsi o meno al test genetico.

Infine, nel percorso riservato alle persone con tumore della mammella e/o dell'ovaio, l'informazione derivante da un test genetico non informativo per il riscontro di una variante BRCA1 o BRCA2 di incerto significato (vedi capitolo 8) risulta di scarsa utilità clinica per la famiglia. In accordo con le linee guida nazionali ed internazionali, non verrà quindi proposto il test genetico mirato ai familiari, se non in casi particolari solo nell'ambito di progetti di ricerca.

PROGRAMMA DI SORVEGLIANZA E PREVENZIONE PER I FAMILIARI

Ai familiari di persone che sono portatori di variante patogenetica per BRCA1 e/o BRCA2, il CRO offre un programma di sorveglianza e prevenzione.

Per coloro che aderiscono a questo programma è prevista una serie di valutazioni periodiche ed esami personalizzati.

Questo perché vengono tenuti in considerazione:

- fattori di rischio genetici individuali (età, età della prima mestruazione, stato menopausale, gravidanze, allattamento, fecondazioni artificiali, assunzione di pillola anticoncezionale, densità della ghiandola mammaria);
- fattori di rischio ambientali (esposizione professionali, inquinamento, stile di vita, alimentazione).

In linea di massima i programmi di prevenzione e sorveglianza prevedono:

DONNE

Sorveglianza e prevenzione:

- dai 25 anni ogni anno: risonanza magnetica delle mammelle con mezzo di contrasto;
- dai 30 anni ogni anno: ecografia e mammografia. Questi esami vanno eseguiti sfalsati di 6 mesi (ad esempio: ecografia e mammografia a gennaio e risonanza a luglio, etc.);

- visita ginecologica con ecografia trans-vaginale almeno annuale;
- indicazioni personalizzate sullo stile di vita.

Potrebbero essere considerati e valutati programmi di prevenzione, che consistono in proposte di chirurgia profilattica, cioè che riduce significativamente il rischio di sviluppare un tumore dell'ovaio e della mammella: la salpingo-ovariectomia bilaterale (a 35-40 anni per mutazioni BRCA1 e a 40-45 anni per mutazioni BRCA2) e la mastectomia bilaterale.

UOMINI

Sorveglianza e prevenzione:

- controlli radiologici senologici almeno annuali con ecografia;
- dai 40 anni ogni anno: PSA;
- indicazioni personalizzate sullo stile di vita.

Oltre a questi esami ne potranno essere previsti altri mirati per la persona sulla base di valutazioni condivise con il medico.

Al fine di giungere a una decisione libera e consapevole sulle modalità di sorveglianza e prevenzione più opportune, già nell'ambito della Consulenza Genetica Oncologica vengono illustrati i vantaggi e i limiti delle varie opzioni possibili, che saranno poi ulteriormente

approfonditi nelle successive visite nell'Ambulatorio oncologico di rischio eredo-familiare.

È inoltre importante poter contare sul supporto di uno psicologo, sempre disponibile al CRO, che può aiutare a comprendere meglio e a elaborare le emozioni collegate alle informazioni derivate dal test genetico e fornire un adeguato sostegno in caso di necessità.

CONTATTI

Oncologia Medica e Prevenzione Oncologica

Segreteria

Tel: 0434 659253

Biblioteca Pazienti

Tel. 0434-659467

email: people@cro.it

ASSOCIAZIONI DI RIFERIMENTO

aBRACAdabra

<https://www.abrcadabra.it/>

email: info@abrcadabra.it

Fondazione Mutagens

<https://mutagens.it/>

email: fondazione@mutagens.it

BIBLIOGRAFIA

01. AIOM-SIGU: Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte di AIOM – SIGU, Edizione Dicembre 2021
02. AIOM: Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA predittivo e preventivo nei tumori della mammella, dell'ovaio, del pancreas e della prostata. Edizione Maggio 2021
03. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 3. 2023
04. ESMO Clinical Practice Guideline: C. Sessa, J. Balmaña, S.L. Bober, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: *Ann Oncol.* 2023;34(1):33-47.
05. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1998 Sep 4 [updated 2022 May 26].
06. Russo A, Incorvaia L, Capoluongo E, et al. Implementation of preventive and predictive BRCA testing in patients with breast, ovarian, pancreatic, and prostate cancer: a position paper of Italian Scientific Societies. *ESMO Open* 2022;7(3):100459.
07. Petrova D, Cruz M, Sánchez MJ. BRCA1/2 testing for genetic susceptibility to cancer after 25 years: A scoping review and a primer on ethical implications. *Breast.* 2022;61:66-76.

CROinforma è la collana di informazione divulgativa del Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, rivolta a pazienti e cittadini. Tratta argomenti inerenti alla ricerca, alla prevenzione, alla cura dei tumori.

LA COLLANA CROINFORMA

01. La riabilitazione dopo l'intervento per il tumore al seno senza ricostruzione
02. Come si gestisce la pompa elastomerica
03. Alimentazione e chemioterapia. Guida pratica
04. Il soggiorno nel reparto di chemioterapia ad alte dosi
05. A casa dopo il trapianto autologo di cellule staminali. Consigli utili
06. Gli studi clinici, un'opportunità nel percorso di cura
07. Il supporto psicologico
08. Medicinali cortisonici
09. Lo zenzero
10. Nausea e vomito
11. Cistite
12. Alterazioni delle unghie
13. Vampate di calore
14. Disturbi del sonno
15. Diarrea
16. La mucosite orale (stomatite)
17. Il tumore della mammella. Percorsi di diagnosi, cura e riabilitazione al CRO
18. La radioterapia della mammella. Indicazioni pratiche
19. Servizio di vigilanza sui farmaci. Pharmacy Clinical Desk
20. ATTIVITÀ FISICA: una mossa vincente. Indicazioni per pazienti oncologici

L'elenco completo della collana è disponibile sul sito www.croinforma.it

AUTORI DEL TESTO

Lucia Da Ros, medico oncologo
Alessandra Viel, biologo genetista

afferenti al CRO di Aviano



Solo il testo di questa pubblicazione (immagini escluse) è distribuito con Licenza Creative Commons Attribuzione Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Questa guida è disponibile a stampa presso la Biblioteca Scientifica e per Pazienti del CRO Aviano

Revisori del testo

Mattia Garutti,
Chiara Cipolat Mis,
Emanuela Ferrarin,
Fabio Puglisi

Impaginazione e grafica

Nancy Michilin,
Riccardo Bianchet

**Guida elaborata
con il contributo di
pazienti e cittadini**

N.D.A.

Tutti afferenti al CRO di Aviano

La font bianconero® è disegnata da Umberto Mischi per bianconero edizioni, rispettando accorgimenti visivi che facilitano la lettura di tutti, in particolare dei lettori dislessici.

Finito di stampare a maggio 2024

UNA PERSONA INFORMATA
È IN GRADO DI PRENDERE DECISIONI
CONSAPEVOLI PER LA SUA SALUTE
E IL SUO PERCORSO DI CURA.
INFORMATI ANCHE TU.



Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO) IRCCS
Via Franco Gallini, 2 - 33081 Aviano (Pn)
www.cro.it