

Cattedra e Divisione
di Oncologia Medica



Università degli Studi di
Modena e Reggio Emilia

Tumori Familiari ed Ereditari della Mammella e/o Ovaio e i test genetici

Dott.ssa Laura Cortesi

*Centro per lo studio dei tumori ereditari della mammella e dell'ovaio,
Dipartimento Misto di Oncologia ed Ematologia dell'Università degli
Studi di Modena e Reggio Emilia, Centro Oncologico Modenese
059/422.4334*

Dott.ssa Elisabetta Razzaboni

Dipartimento di Psicologia, Università di Bologna

Dott.ssa Katia Ghinelli

Settore Psicosociale, Azienda Policlinico di Modena

Dott.ssa Carmela Palazzi

*Biblioteca Medica Centralizzata
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia*

Prof. Massimo Federico

*Centro per lo studio dei tumori ereditari della mammella e dell'ovaio,
Dipartimento Misto di Oncologia ed Ematologia dell'Università degli
studi di Modena e Reggio Emilia, Centro Oncologico Modenese
059/422.2577*

novembre 2003

Responsabili della collana

Dott.ssa Sandra Zironi

*Dipartimento Misto di Oncologia ed Ematologia
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
e Azienda Ospedaliera Policlinico*

Dott.ssa Carmela Palazzi

*Biblioteca Medica Centralizzata
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia*

Per le illustrazioni si ringrazia: Dott. Luca Riva

Indice

- 1 **Cosa contiene questo quaderno**
- 4 **I tumori familiari ed ereditari della mammella e/o ovaio**
- 6 Criteri di valutazione del rischio di tumore mammario familiare e di tumore mammario ereditario
- 11 **Che cos'è un albero genealogico?**
- 17 **I geni BRCA1 e BRCA2**
- 18 Il corredo genetico dell'uomo, il genoma umano e l'importanza dei geni
- 21 I geni BRCA1 e BRCA2
- 26 La consulenza oncogenetica
- 30 Le fasi della consulenza
- 33 Prima consulenza oncogenetica
- 43 Consulenza oncogenetica pre test
- 46 Consulenza post test
- 51 **Cosa succede dopo l'esito? I percorsi di sorveglianza**
- 61 **Cosa vuol dire?**

Cosa contiene questo quaderno?

Questo quaderno è stato scritto da medici ed operatori sanitari per fornirLe informazioni e spiegazioni sui Tumori Familiari ed Ereditari della Mammella e dell'Ovaio nonché sul percorso proposto dal Centro per lo Studio dei Tumori Familiari della Mammella e dell'Ovaio di Modena.

Una conoscenza approfondita di questi argomenti Le permetterà infatti di seguire più da vicino il percorso di consulenza oncogenetica che Ha deciso di intraprendere.

In particolare, in questo quaderno Le verranno spiegati alcuni dei concetti utilizzati in quest'ambito della medicina. Si tratta di concetti base come "gene", "ereditarietà", "probabilità", "rischio", "albero genealogico" ecc.: ci auguriamo di farlo nel modo

Cosa contiene questo quaderno?

più semplice ed utile possibile.

Si parlerà di **tumore familiare** e di **tumore ereditario**:

cercheremo di illustrare le differenze per comprendere meglio il tipo di rischio a cui si è esposti. Troverà anche descritto un importante strumento che il medico utilizza per studiare il rischio: l'albero genealogico. Verrà illustrato come si costruisce e come si interpreta. Sarà anche necessario parlare in modo dettagliato dei geni collegati ad alcuni tipi di tumori femminili: i **geni BRCA1** e **BRCA2**. Ne troverà descritte, nel modo più semplice possibile, alcune caratteristiche, l'influenza sulla malattia e sul rischio di ammalarsi sia per le donne che per gli uomini.

Verranno anche descritte le fasi della **consulenza oncogenetica**, ovvero del percorso proposto dal Centro per lo Studio dei Tumori Familiari della Mammella e dell'Ovaio di Modena. Infine, poiché l'obiettivo è aiutare le donne a tenersi controllate e quindi a

Cosa contiene questo quaderno?

proteggersi, verranno descritti i percorsi di sorveglianza che possono essere seguiti.

Naturalmente le informazioni qui contenute non intendono in alcun modo sostituire il dialogo con lo specialista o con il medico curante, ma L'aiuteranno a fare scelte più consapevoli per la Sua salute.

9 Tumori familiari ed ereditari della Mammella e/o Ovaio

Il tumore della mammella rappresenta il tumore più frequente nella donna: nei Paesi industrializzati 7 donne su 100 sviluppano una neoplasia mammaria nell'arco della vita mentre il tumore dell'ovaio interessa circa il 2% delle donne.

Nell'ambito di questi tumori è oggi possibile operare delle distinzioni: si parla infatti di **tumori sporadici**, **familiari** ed **ereditari**.

Il 75% circa dei tumori mammari è di tipo sporadico, cioè si sviluppa nella popolazione generale in assenza di familiarità ed è per lo più correlato a fattori ambientali.

Nei tumori della mammella, la percentuale di familiarità è circa il 15-20%, mentre quella dell'ereditarietà è circa il 5-10%.

I Tumori familiari ed ereditari della mammella e/o Ovaio

Per il tumore dell'ovaio invece si preferisce differenziare solo tra **Sporadico** (90%) ed **Ereditario** (10%).

A questi risultati si è arrivati studiando alcune famiglie con più casi di Tumore Mammario e Tumore dell'Ovaio. In queste famiglie è stata identificata una mutazione dei **geni BRCA1** e **BRCA2**, responsabili della maggior parte dei tumori ereditari della mammella e dell'ovaio.

Ecco perché oggi è possibile affermare che la **famillarità** è uno dei maggiori **fattori di rischio** per entrambi i tumori, dove per rischio si intende avere una percentuale maggiore, rispetto alla popolazione generale, di sviluppare un tumore nell'arco della vita. I familiari di pazienti affetti possono essere considerati "soggetti a rischio".

L'identificazione precoce dei soggetti a rischio permette di avviare percorsi di prevenzione oncologica con controlli intensificati, con maggiore attenzione allo stile di vita. Si può valutare inoltre la opportunità di assumere medicinali o effettuare trattamenti di tipo preventivo.

*Criteri di Valutazione del rischio
di Tumore Mammario Familiare
e di Tumore Mammario Ereditario*

Il tumore mammario su base ereditaria presenta le seguenti caratteristiche cliniche:

- a) Incidenza notevolmente più elevata rispetto all'attesa nello stesso nucleo familiare
- b) età di insorgenza assai più giovane rispetto ai casi sporadici;
- c) maggiore frequenza di neoplasia bilaterale, cioè, in entrambe le mammelle ;
- d) casi in famiglia di tumori della mammella maschili;
- e) associazione tra Tumori della mammella e dell'ovaio

A parte queste caratteristiche, riconducibili alla storia familiare o personale, un tumore mammario viene definito francamente ereditario in presenza di **mutazioni**

genetiche.

Date le recenti scoperte fatte sul **genoma umano**, oggi è possibile effettuare delle speciali analisi del sangue, **analisi molecolari**, che permettono di individuare la presenza di alterazioni genetiche trasmissibili. Con il termine **test genetico** si intendono queste particolari analisi.

Le analisi molecolari sono definite predittive perché non diagnosticano una malattia tumorale ma individuano dei soggetti ad alto rischio di ammalarsi.

In ogni caso l'indicazione all'esecuzione del test e l'interpretazione del risultato devono essere integrate con altre informazioni inerenti la storia familiare e personale ottenute durante la consulenza oncogenetica, e non possono essere considerate isolatamente.



Esistono criteri per definire i tumori mammari ereditari?

Grazie all'esperienza accumulata è ora possibile fare riferimento a criteri precisi per stabilire se in un tumore mammario sia presente una mutazione genetica.

- ✓ Presenza di tumore mammario in tre o più familiari, in due generazioni diverse, o di due familiari con tumore mammario e uno con tumore all'ovaio, o viceversa.
- ✓ Uno dei tre familiari malati deve essere un **parente di primo grado** degli altri due, oppure di **secondo grado**, in caso di interposizione di un uomo.
- ✓ In almeno un familiare con tumore mammario la diagnosi deve essere stata fatta prima dei 40 anni o il tumore deve essere stato bilaterale.



Esistono criteri per definire i tumori mammari familiari?

Il tumore mammario è invece definito di tipo **Familiare**

I Tumori familiari ed ereditari della mammella e/o Ovaio

quando in una famiglia vi siano almeno 3 persone con tumore mammario, in 2 diverse generazioni, in assenza di quei criteri che caratterizzano le forme ereditarie. Nel corso degli anni il Centro per lo studio dei Tumori Familiari della Mammella e dell'Ovaio del Centro Oncologico di Modena ha messo a punto dei criteri in grado di classificare diversi gruppi di rischio familiare: solo una minoranza di questi sono considerati idonei per eseguire il **test genetico**.

È proprio per questo motivo che il **test genetico** non può essere considerato come un semplice esame del sangue, ma deve rientrare in un processo più ampio che è quello della **consulenza oncogenetica**. È durante la fase della consulenza che lo specialista valuta il caso specifico e, sulla base delle informazioni ottenute, decide se è opportuno fare l'indagine genetica. Nel caso in cui si decida per il **test genetico**, la prima persona ad accedere al test sarà un paziente già

I Tumori familiari ed ereditari della mammella e/o Ovaio

affetto da tumore mammario e/o tumore all'ovaio e non i familiari sani.

La **consulenza oncogenetica** viene effettuata sulla base delle informazioni raccolte sulla Sua storia personale e su quella della Sua famiglia. Per visualizzare questa storia viene costruito un **albero genealogico**: vediamo insieme come si procede.

Che cos'è un albero genealogico?

L'albero genealogico (veda figura 2) non è altro che una rappresentazione in cui si esprimono, mediante l'utilizzo di simboli, le relazioni di parentela dei membri di una famiglia. Ciò è indispensabile per valutare la presenza di **tumori di tipo familiare** e/o **ereditario**.

L'albero genealogico viene costruito dall'oncologo che effettua la consulenza oncogenetica. Per facilitare la raccolta delle informazioni, il Centro per lo studio dei Tumori Familiari della Mammella e dell'Ovaio del Centro Oncologico di Modena spedisce a casa una scheda informativa utile per una prima raccolta dati (veda figura 1). Per ogni membro della famiglia dovranno infatti essere raccolte le informazioni minime: nome e cognome, data di nascita e residenza.

Che cos'è un albero genealogico?

Nel corso della consulenza si utilizzano parole come **Consultante** e **Probanda**. Si tratta di termini molto specifici del linguaggio medico che non è possibile sostituire:

Si chiama **Consultante** la persona che richiede la consulenza, se non ha mai avuto un tumore mammario od ovarico.

Si chiama **Probanda/o** la o il consultante se è affetto da tumore mammario od ovarico.

In base a tale distinzione se la **consultante** è sana, la **probanda** dell'albero sarà il caso di tumore più vicino all'intervistata/o, perciò, in questo caso, la **consultante** e la **probanda** non sono la stessa persona. È partendo dalla **probanda** che verranno raccolte le informazioni per la compilazione dell'albero.

Generalmente l'albero genealogico è costituito da cinque diverse generazioni, così individuate (veda fig. 2):

Che cos'è un albero genealogico?

I generazione	quella dei nonni
II generazione	quella dei genitori e degli zii
III generazione	quella della probanda, dei fratelli, delle sorelle e dei cugini
IV generazione	quella dei figli e dei nipoti (figli di fratelli e cugini)
V generazione	quella dei nipoti



Come si interpreta un albero genealogico?

A prima vista l'albero genealogico può sembrare difficile da decifrare. In realtà nell'albero ogni persona è rappresentata da un disegno: le donne sono rappresentate da un cerchio, gli uomini da un quadrato, se non si conosce il sesso si disegna un rombo. La relazione tra marito e moglie si esprime con una linea orizzontale che congiunge i due simboli. Se la coppia ha dei figli una linea verticale collega la coppia ai figli. Qualsiasi legame di parentela collegato

Che cos'è un albero genealogico?

a Lei da una linea rappresenta una parentela di primo grado (genitori, fratelli o sorelle, figli).

I legami di parentela collegati a Lei con due linee rappresentano parentele di secondo grado (nonni, zii, nipoti).

Le sigle ed i numeri che appaiono sotto al simbolo di un familiare che abbia avuto un tumore stanno ad indicare il tipo di tumore secondo una codifica internazionale, le abbreviazioni si riferiscono quindi al nome di quel tipo di tumore in inglese. Il numero che vede accanto alla sigla indica l'età di insorgenza. Ad esempio BR:56 indica un tumore della mammella insorto all'età di 56 anni.

Il suo medico sarà contento di fornirle ogni spiegazione necessaria affinché l'albero genealogico risulti chiaro anche a Lei. L'eventuale mancanza di informazioni relative a membri della Sua famiglia sarà valutata per evitare di trarre conclusioni poco affidabili.

Che cos'è un albero genealogico?

Parte 1: I Suoi genitori e i Suoi nonni

	Cognome	Nome	Data di nascita	Comune di residenza	È vivente?	Ha avuto tumori?	Se Sì, tipo	Età alla diagnosi
Madre								
Nonna materna								
Nonno materno								
Padre								
Nonna paterna								
Nonno paterno								

Parte 2: I Suoi fratelli e le Sue sorelle

Ha fratelli e/o sorelle? *SÌ NO*

Se Sì, compili la parte sottostante

Cognome	Nome	Data di nascita	Comune di residenza	È vivente?	Ha avuto tumori?	Se Sì, tipo	Età alla diagnosi

Parte 3: I Suoi figli

Ha figli? *SÌ NO*

Se Sì, compili la parte sottostante

Cognome	Nome	Data di nascita	Comune di residenza	È vivente?	Ha avuto tumori?	Se Sì, tipo	Età alla diagnosi

Parte 4: I Suoi zii materni

Sua madre ha/aveva fratelli e/o sorelle? *SÌ NO* *Se Sì, compili la parte sottostante*

Cognome	Nome	Data di nascita	Comune di residenza	È vivente?	Ha avuto tumori?	Se Sì, tipo	Età alla diagnosi

Parte 5: I Suoi zii paterni

Suo padre ha/aveva fratelli e/o sorelle? *SÌ NO* *Se Sì, compili la parte sottostante*

Cognome	Nome	Data di nascita	Comune di residenza	È vivente?	Ha avuto tumori?	Se Sì, tipo	Età alla diagnosi

Parte 6: Altri membri della famiglia

Per favore, riporti nella seguente tabella i membri della Sua famiglia affetti da tumore che non siano stati segnalati nelle precedenti schede, e la parentela con Lei

Cognome	Nome	Data di nascita	Comune di residenza	È vivente?	Ha avuto tumori?	Se Sì, tipo	Età alla diagnosi

Compilata il ___ / ___ / ___ da: _____

Fig. 1: Esempio di Scheda Informativa

Che cos'è un albero genealogico?

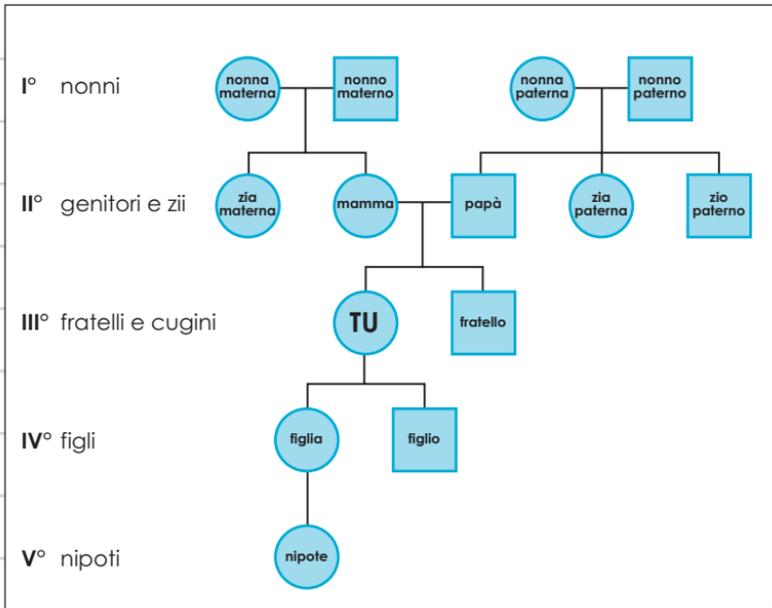


Fig. 2: Esempio di Albero Genealogico

2 geni BRCA1 e BRCA2

*“Il Genoma Umano rappresenta l'unità
fondamentale di tutti i membri della
famiglia umana, come pure il
riconoscimento della loro dignità e della
loro diversità. In un senso simbolico, esso
è il patrimonio dell'umanità”*

**Dichiarazione universale
sul Genoma Umano e sui Diritti dell'Uomo**

Il corredo genetico dell'uomo, il genoma umano, e l'importanza dei geni

L'essere umano è costituito da cellule nel cui nucleo sono presenti 46 **cromosomi** (23 coppie) attraverso i quali si trasmettono i caratteri ereditari. Sui cromosomi infatti si trova il **DNA** (acido desossiribonucleico), che contiene tutte le informazioni per costruire la vita: il **genoma** umano.

Un **gene** è un segmento di DNA che occupa una posizione ben precisa detta **locus**. I geni concorrono a determinare la struttura, il funzionamento e la crescita del corpo, come pure il colore degli occhi e dei capelli, poiché ogni gene determina un carattere ereditario. Forme alternative di uno stesso gene si chiamano **alleli**; in un individuo i 2 alleli occupano sui cromosomi lo stesso locus.

Il **genotipo** di un individuo è dato dal suo corredo genetico, è ciò che è "scritto" nel DNA contenuto nel nucleo di tutte le sue cellule ed è quindi immutabile.

Il corredo genetico viene ereditato dai propri genitori, metà appartiene alla madre e metà al padre.

Il **fenotipo**, invece, è l'insieme dei caratteri che l'individuo manifesta: dipende dal suo genotipo, dalle interazioni fra geni e anche da fattori esterni; dunque può variare.



In che modo i geni possono intervenire nella comparsa di un tumore?

Alcuni geni non funzionano correttamente in quanto è presente in loro un “errore”. Se un **gene** contiene un errore si definisce gene “mutato” o “alterato”. Nel nostro genoma possono esistere delle forme alterate dei geni. Le tecniche d'indagine sulla struttura del DNA umano, infatti, hanno accelerato la scoperta di alcuni geni le cui alterazioni sarebbero in relazione con la predisposizione allo sviluppo di specifiche malattie, tra cui anche alcune forme di tumore (veda figura 3).

Gene

BRCA1 – BRCA2

hMSH2 ed hMLH1

proto - oncogene RET

Neoplasia coinvolta

Tumore Mammario, Ovarico, e Prostatico, Colon

Tumore Colonrettale

Tumore Midollare della Tiroide

Fig. 3: Alcuni geni e le malattie a cui sono correlati

I geni BRCA1 e BRCA2

Tra il 1994 e il 1995 sono stati scoperti due geni le cui alterazioni sono collegate ad un aumento della possibilità di sviluppare un tumore della mammella e/o ovaio:

- 1) Gene **BRCA1** presente sul cromosoma 17
- 2) Gene **BRCA2** presente sul cromosoma 13.

[BR = Breast (seno) CA = Cancer (tumore)].

Fino a poco tempo fa non erano chiare quali fossero le funzioni di questi due geni. Ora si pensa che essi siano dei **geni oncosoppressori**, cioè, incaricati di controllare la crescita e la replicazione della cellula.

La mutazione a carico di questi geni renderebbe inattiva la loro normale funzione di freno, conducendo al tumore.

Sia gli uomini che le donne hanno questi due tipi di geni, per cui le loro alterazioni possono essere trasmesse sia dalla madre che dal padre.

Più precisamente, come detto sopra, i **geni** sono presenti nell'essere umano in duplice copia (ogni copia è chiamata **allele**), e ad avere la mutazione è solo uno dei due **alleli**. Quindi, l'allele alterato del gene si trasmette da una generazione all'altra senza prevalenza di sesso, e il rischio per i figli degli individui affetti di ereditare l'allele alterato è pari al 50%.

Quando una persona eredita una mutazione a carico dei geni **BRCA1** e/o **BRCA2**, possiede un aumentato rischio di sviluppare, nell'arco della Sua vita, un tumore della mammella e/o ovaio.



Quale rischio comporta la mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2 nella donna?

A questo punto è naturale che Lei si chieda cosa

I geni BRCA1 e BRCA2

succede quando c'è una mutazione sui geni di cui abbiamo parlato:

- ✓ Le donne che ereditano la mutazione a carico del **gene BRCA1** hanno il 45-60% di probabilità di sviluppare un tumore della mammella, e il 20-40% di probabilità di sviluppare un tumore dell'ovaio nell'arco della loro vita;
- ✓ Le donne che ereditano una mutazione a carico del **gene BRCA2** hanno il 25-40% di probabilità di sviluppare un tumore della mammella e il 10-20% di probabilità per il tumore dell'ovaio.

Le mutazioni a carico di questi due geni, inoltre, in caso di pregresso tumore della mammella, aumentano il rischio di sviluppare un tumore dell'altra mammella.

Non è detto però che tutte le donne portatrici di mutazione sviluppino un tumore, poiché l'alterazione di per sé non è sufficiente. Infatti, affinché la malattia insorga occorre che avvenga una seconda mutazione

sull'allele sano. Pertanto, possono essere presenti, nell'ambito di una famiglia con tumore mammario/tumore dell'ovaio ereditario, dei salti generazionali che possono rendere difficile l'evidenza dell'ereditarietà.



Quale rischio comporta la mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2 nell'uomo?

L'uomo che eredita la mutazione a carico del **gene BRCA1** non ha un maggiore rischio di sviluppare un tumore della mammella, ma può avere un rischio lievemente aumentato di sviluppare un tumore alla prostata.

L'uomo che eredita la mutazione a carico del **gene BRCA2** ha il 5-10% di probabilità di sviluppare un tumore della mammella nell'arco della Sua vita. Inoltre, ha un aumentato rischio di sviluppare tumori prostatici e pancreatici.



I tumori mammari con mutazioni su BRCA1/BRCA2 hanno caratteristiche diverse dai tumori mammari sporadici?

Sì, è possibile riconoscere alcuni elementi ricorrenti nei tumori della mammella dovuti alle mutazioni dei geni **BRCA1** e **BRCA2**. Essi presentano caratteristiche particolari tra cui uno sviluppo più rapido e dimensioni maggiori rispetto alle forme sporadiche.

Sono state identificate, inoltre, alcune mutazioni assai frequenti nella popolazione di Ebrei Ashkenazi.

La Consulenza Oncogenetica

Poiché avere una mutazione genetica a carico dei geni **BRCA1** e **BRCA2** significa avere un **aumentato rischio** di sviluppare un tumore mammario e/o ovarico (TM/TO), **ma non la certezza di malattia**, si esce dal settore delle diagnosi di presenza e/o assenza di una malattia per entrare in quello della probabilità e dei **fattori di rischio**.



Cosa significa: "Entrare nel settore della probabilità"?

Significa che il test genetico non può prescindere dalla consulenza oncogenetica, poiché il suo significato e le sue conseguenze devono essere discusse e ben comprese da chi richiede la consulenza. Occorre chiedersi in particolare cosa si sta cercando, perché

La Consulenza Oncogenetica

e quali possono essere le implicazioni pratiche dell'esito del test.

Questo è possibile solo ed esclusivamente nel percorso di consulenza **oncogenetica** in cui Lei potrà confrontarsi e discutere con figure professionali diverse:

l'oncologo: saprà trarre, dalle informazioni che Lei fornirà, i dati utili per permetterle di attuare scelte consapevoli;

lo psicologo: si affianca al medico per aiutarLa, nei vari momenti della consulenza, a prendere decisioni.

La Sua presenza risulta particolarmente importante al momento della comunicazione dell'esito del test. Infatti, sebbene la presenza dell'alterazione genetica rappresenti solo uno dei potenziali fattori che possono favorire lo sviluppo della malattia, in alcuni casi la percezione del rischio cambia notevolmente e può risultare difficile gestirla con razionalità.

Nel dialogo con lo psicologo Le saranno offerti spazi

per l'espressione ed il contenimento delle ansie e delle paure legate alla familiarità ed alla ereditarietà o anche alle incertezze dei percorsi di sorveglianza proponibili.



Che cos'è la consulenza oncogenetica?

Con la parola **consulenza** si indica il momento di incontro e comunicazione che avviene tra il personale medico e Lei, o la famiglia che chiede aiuto per risolvere un problema.

È un colloquio in cui si dà spazio al Suo bisogno di informazione.

Il problema, oggetto della **consulenza oncogenetica**, riguarda concetti complessi come "predisposizione", "probabilità di rischio", i quali necessitano di essere trattati da più punti di vista per le implicazioni emotive e psicologiche che ne derivano.

La consulenza **oncogenetica**, quindi, coinvolge più

La Consulenza Oncogenetica

aspetti:

- ✓ Genetici (trasmissione del carattere patologico),
- ✓ Clinici (diagnosi, prognosi, possibilità di scelte terapeutiche),
- ✓ Psicologici (ansie e paure legate alla malattia e al rischio).

Le fasi della consulenza

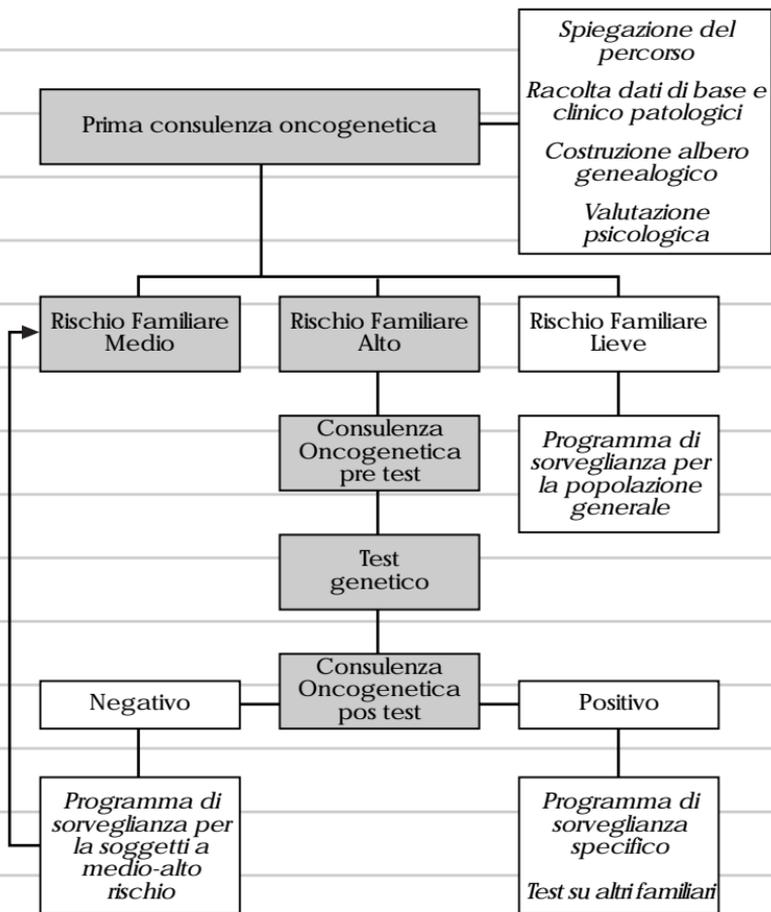
In generale gli elementi principali della **consulenza oncogenetica** sono:

1. Ricostruzione della storia familiare,
2. Acquisizione di tutta la documentazione necessaria per la verifica dei dati relativi al caso indice e ai Suoi familiari,
3. Discussione dei vantaggi potenziali e dei limiti del test,
4. Esecuzione del test,
5. Valutazione del caso alla luce delle conoscenze attuali, e scelta dell'opzione più adatta in termini di prevenzione o di diagnosi precoce.

Altro elemento centrale della consulenza è la raccolta del **consenso informato** all'esecuzione di analisi

genetiche da parte dei pazienti e dei loro familiari che richiede, da un lato la piena consapevolezza da parte di chi si sottopone all'analisi delle potenzialità e dei limiti della stessa, e dall'altro una garanzia di totale riservatezza circa i risultati del test.

Nel momento in cui Lei richiede una consulenza genetica, verrà inserita in un percorso a più fasi . Ci sarà la fase detta "pre test" (a cui fanno capo i punti 1, 2, 3 illustrati in precedenza), una eventuale fase del **test genetico** (punto 4), e una eventuale fase "post test" (punto 5) come nello schema seguente:



Prima consulenza oncogenetica

La fase della **consulenza oncogenetica** inizia con un incontro conoscitivo e valutativo della Sua situazione.

Il Primo incontro ha una duplice utilità:

1. informarla sul significato della **consulenza oncogenetica**, sulle modalità di trasmissione della predisposizione ereditaria, sul rischio individuale e familiare di sviluppare la malattia o altre patologie oncologiche associate alla sindrome che si sta indagando, sul significato dei **test genetici** e dei loro risultati (potenzialità e limiti) e sui tempi necessari per avere l'esito;
2. raccogliere le informazioni sulle motivazioni e sulle aspettative legate al processo di consulenza (compresa l'eventuale esecuzione di **test genetico**),

sulla conoscenza della malattia, e sulla storia clinica personale e/o familiare, mediante la costruzione dell'**albero genealogico**. Questo primo incontro è, inoltre, molto utile per raccogliere o richiedere la corretta documentazione clinica dei familiari importanti per la definizione del grado di familiarità (e/o ereditarietà).

In questo primo incontro saranno presenti sia l'oncologo che lo psicologo. L'oncologo, dopo un'attenta valutazione delle informazioni fornite, le comunicherà la **percentuale di rischio** di sviluppare un tumore mammario, calcolata sulla base di modelli statistici probabilistici. Lo psicologo la potrà aiutarLa a meglio comprendere ed elaborare le emozioni collegate a queste informazioni.

Se la classificazione del rischio rientra nelle categorie eleggibili per l'indagine genetica, viene proposta la possibilità di eseguire il **test genetico**. Si entra così in

una fase molto delicata del processo di consulenza, ed è per questo motivo che le verrà lasciato tutto il tempo necessario per decidere con calma e liberamente.



Chi è che rientra nelle categorie eleggibili per il test genetico?

Innanzitutto, perché sia realmente informativo, il test va riservato a chi ha elevata probabilità di mutazione nei geni **BRCA1** e **BRCA2**.

Si parla di alta probabilità in presenza di una delle seguenti situazioni:

- ✓ Un caso di tumore della mammella insorto prima dei 35 anni
- ✓ Un caso di tumore della mammella associato ad almeno altri 2 casi in famiglia, con parentela di I grado tra loro ed almeno un caso insorto in età inferiore ai 40 anni

- ✓ Un caso di tumore della mammella associato ad almeno 1 caso di tumore dell'ovaio in famiglia o nella stessa paziente
- ✓ Un caso di tumore della mammella maschile

Per cui, **il test va eseguito prima su un soggetto con storia personale di tumore:** quando si identifica una mutazione in un paziente, si può estendere il test anche ai familiari, al fine di inserirli in programmi di sorveglianza per soggetti ad alto rischio.



Devo essere testato? I Pro e i contro del test genetico

Prima di intraprendere il **test genetico** Lei potrà discuterne apertamente i limiti e l'utilità. Ecco alcuni punti a favore e a sfavore che dovrebbe prendere in considerazione.

Il test genetico può aiutare a:

- ✓ Scoprire quale sia il reale rischio di sviluppare un

tumore della mammella e/o ovaio;

- ✓ Attuare una adeguata strategia difensiva adatta alla situazione specifica della persona;
- ✓ Partecipare a programmi di sorveglianza ad alto rischio, avendo quindi una possibilità di controllo maggiore rispetto agli screening esistenti per la popolazione generale. I programmi di sorveglianza sono oggi uno strumento validissimo per la diagnosi precoce, il che aumenta notevolmente le possibilità di guarigione;
- ✓ Fornire ai propri familiari delle informazioni importanti (se si decide di condividere con loro il risultato del test);
- ✓ Contribuire alla ricerca;
- ✓ Riportare, in caso di esito negativo sul familiare sano, il rischio di sviluppo uguale a quello della popolazione generale, nonostante la presenza di tumori in famiglia.

Contro:

- ✓ Non esiste al momento nessuna strategia che impedisca totalmente la possibilità di sviluppare un tumore;
- ✓ Si potrebbero trovare delle difficoltà nel far fronte alla notizia di predisposizione genetica (stati d'ansia e di depressione immediatamente successivi alla comunicazione dell'esito positivo sono infatti abbastanza comuni);
- ✓ È un'informazione che non può essere cambiata nel corso della vita;
- ✓ Il risultato negativo dall'altro lato potrebbe procurare un senso di sicurezza eccessivo poiché risultare negativi non vuol dire non avere nessun rischio, ma significa avere il rischio uguale a quello della popolazione generale.

In assenza di un chiaro beneficio la decisione di sottoporsi al test genetico si basa soprattutto su fattori di tipo psicologico e sulla valutazione personale delle conseguenze a medio-lungo termine.

Tali fattori sono quindi molto soggettivi, perciò è fondamentale che la scelta sia fatta nella massima libertà e riservatezza.

Nel tentativo di aiutarLa ad inquadrare questo argomento complesso le offriamo alcuni spunti di riflessione:

1. I criteri di eleggibilità al test si basano soprattutto su calcoli statistici, per cui dire che una persona è eleggibile al test non significa avere la certezza che questa persona abbia la mutazione;
2. Allo stesso modo, dire che una persona non soddisfa i criteri per eseguire il test genetico, non significa dire che questa persona non ha alcun rischio. Deve essere comunque valutato un percorso di

sorveglianza, e non è detto che in seguito, alla luce di nuove scoperte o cambiamenti nella Sua famiglia non possa essere rivalutata la possibilità del test;

3. Non si conoscono, ad oggi, tutti i geni coinvolti nello sviluppo dei tumori della mammella e/o ovaio ereditari, per cui anche se l'esito del test è negativo, potrebbero esserci altri geni al momento non noti coinvolti in questo processo;
4. L'identificazione di una mutazione genetica rappresenta un dato clinicamente importante che implica un rischio non assoluto ma significativo di sviluppare un tumore della mammella e/o ovaio; questo vale sia per una donna attualmente sana che per una donna già colpita da tumore, la quale deve essere preparata ad affrontare l'eventualità di una ricomparsa della malattia;
5. A tutt'oggi anche le definizioni di rischio derivanti

dalla scoperta delle mutazioni genetiche non sono precise al 100%, per cui non è ancora possibile una definizione del **rischio personalizzato** che tenga conto non solo della specifica mutazione ma anche delle caratteristiche individuali;

Il risultato positivo al test non modifica il trattamento di un'eventuale tumore ma rende lecita l'offerta di un programma di sorveglianza.



Perché decido di fare il test?

Il desiderio di sapere, di mettere fine alle incertezze o di avere una spiegazione sul perché nella propria famiglia ci sono stati diversi casi di tumore può essere il motivo principale per scegliere di sottoporsi al test.

A volte infatti la mancanza di una spiegazione crea ansia e preoccupazioni.

Conoscere il proprio rischio di sviluppare un tumore, inoltre, può aiutare a progettare dei percorsi di

sorveglianza più precisi. Infine è anche il desiderio di fare qualcosa per la propria famiglia che può influenzare la decisione di eseguire il test.



Perché temere di fare il test?

Le ragioni più ricorrenti del rifiuto o delle perplessità nei confronti del test, invece, possono riguardare la paura di dover convivere con un rischio di tumore, per il quale non esiste un intervento risolutivo, e l'imbarazzo nei confronti dei familiari. A volte, infatti, il senso di colpa nei confronti dei figli può bloccare la decisione di eseguire il test, mentre altre volte è proprio la responsabilità di poter aver trasmesso qualcosa ai propri figli che incentiva l'esecuzione del test.

Consulenza oncogenetica pre test

Qualora la conclusione del primo incontro abbia portato all'accettazione dell'indagine genetica, come frutto di una decisione informata e consapevole, in questo secondo incontro si procederà alla compilazione di un modulo di consenso informato comprendente una scheda informativa sul test, sulla garanzia di rispetto della confidenzialità dei dati personali, e soprattutto sulla possibilità di modificare la propria volontà in qualsiasi momento del percorso. È in quest'incontro che viene effettuato, inoltre, il prelievo di sangue per l'estrazione e l'analisi del materiale genetico.



Cosa significa eseguire un test genetico?

Entriamo ora nel merito del test per vedere che cosa comporta. Il **test genetico**, che permette di verificare la presenza di mutazioni genetiche, consiste in un prelievo di sangue. Le componenti del sangue oggetto dell'indagine sono i globuli bianchi da cui si estrae il **DNA** per la ricerca di alterazioni nei geni **BRCA1** o **BRCA2** localizzati rispettivamente sui cromosomi 17 e 13.

Le ricordiamo che il **test genetico**:

- ✓ è eseguito per predire patologie future;
- ✓ comunica un aumentato rischio di sviluppo della patologia della mammella e/o dell'ovaio, non la certezza dello sviluppo di un tumore. Può esistere un periodo di latenza molto lungo tra la comunicazione del risultato del test e il manifestarsi della patologia che, peraltro, potrebbe anche non manifestarsi;

- ✓ ha un esito permanente, poiché non si modifica nell'arco della vita;
- ✓ fornisce informazioni non solo sull'individuo, ma anche sui suoi familiari.



Consulenza post test

E' la fase in cui le viene consegnato l'esito del test genetico, se ne discute il risultato, la possibilità di estendere l'informazione agli altri membri familiari e sono fornite ulteriori informazioni sui protocolli di sorveglianza. L'esito del test può produrre diversi stati d'animo e preoccupazioni che possono essere contenute ed elaborate con l'aiuto dell'equipe. Infatti, l'obiettivo della consulenza in questa fase è la gestione della reazione e la proposta di strategie realistiche e personalizzate.

In base al risultato del test ai consultanti verranno proposti precisi percorsi di sorveglianza .



Come si interpreta il risultato del test genetico?

Il test mette in evidenza l'esistenza di una **mutazione**, ma non di un tumore.

Interpretazione dei risultati del test:

- I. **Esito Positivo:** quando si identifica a carico dei geni **BRCA1** o **BRCA2**, una **mutazione** a cui si può associare un rischio di sviluppare un secondo tumore (nel caso in cui il probando sia un paziente) o una prima neoplasia mammaria e/o ovarica (nel caso in cui il probando sia una persona sana). Tale mutazione è detta "patogenetica"
- II. **Esito Negativo:** quando non si evidenzia alcuna mutazione. In questo ambito bisogna distinguere:
 1. **Persona con Mutazione Nota in Famiglia:** in tale caso il rischio di sviluppare una neoplasia per l'individuo è pari a quello della popolazione generale, a parità di altri fattori di rischio. **Ciò significa che individui che sulla base della**

familiarità sarebbero stati considerati ad alto rischio e verosimilmente invitati ad una sorveglianza precoce ed intensiva, vengono riportati, grazie all'analisi genetica, ad un livello di rischio generico, con risparmio di indagini diagnostiche superflue e riduzione dell'ansia.

2. **Persona senza Mutazione Nota:** in tale caso il rischio di tumore si basa sulla storia familiare. La causa della negatività del test può dipendere dalla presenza di un falso negativo o dall'esistenza di alterazioni a carico di nuovi geni che non sono ancora stati scoperti.
3. **Mutazione di incerto significato (mutazioni definite come "mutazioni non classificate"):** si realizza quando viene identificata una mutazione il cui rischio di sviluppare un tumore non è ancora stimato. In tale caso possono essere eseguiti test per studiare questa variante

su altri membri della famiglia per aiutare a comprendere il significato della mutazione. La stima del rischio si basa comunque sulla storia familiare.



Quali possono essere le reazioni al risultato del test, e come si possono affrontare?

La comunicazione della presenza della mutazione genetica può causare diverse difficoltà psicologiche. Ad esempio è frequente un aumento di depressione, ansia, paura e stress. Quello che è importante, in questi casi, è parlarne e sfogarsi sia con l'equipe che effettua la consulenza che con i propri familiari. Esternare le proprie paure e i propri stati d'animo può aiutare a superare questi momenti di difficoltà. È proprio per questo motivo, che la consulenza prevede la possibilità di diversi incontri.

Paradossalmente, a volte, chi risulta negativo al test

genetico può vivere un senso di colpa e senso di incertezza persistente: anche in questo caso è bene parlarne con il personale dell'equipe.

Infine, l'esecuzione del test genetico può influenzare le relazioni familiari, poiché all'interno di una famiglia potrebbe esserci chi desidera conoscere il proprio rischio, in modo da attuare un'adeguata sorveglianza, ma potrebbe anche esserci chi non vuole affrontare questa notizia. Nel discutere con i propri familiari, è necessario tenere presente che le persone sono diverse e che ciò che è giusto per una persona può non esserlo per un'altra. Bisogna rispettare le diverse opinioni senza forzare nessuno. È giusto che venga data l'informazione sulla possibilità di fare il test, ma non sarebbe giusto né cercare di convincere chi non lo vuol fare, né tentare di dissuadare chi invece è intenzionato a farlo.

Cosa succede dopo l'esito? ↻ Percorsi di sorveglianza



“Ora che conosco il mio rischio di sviluppo del tumore della mammella e/o ovaio, cosa posso fare per evitare di ammalarmi?”

Sapere se c'è una predisposizione genetica che aumenta il rischio di sviluppo di una neoplasia permette di programmare dei percorsi di sorveglianza più dettagliati. Attualmente sono disponibili **programmi di sorveglianza clinico-strumentale**, attuabili sia in presenza che in assenza di mutazione genetica, e due opzioni, la chirurgia profilattica e la **farmacoprevenzione**, per le persone geneticamente predisposte.

9 programmi di sorveglianza clinico-strumentale

Con questo termine si definiscono tutti quegli esami e visite mediche specialistiche che vengono programmati in base all'età e alla valutazione del rischio. Lo scopo di questi programmi è quello di controllare nel tempo lo stato di salute della persona, per intervenire il più precocemente possibile qualora si sviluppi un tumore.

È importante capire che fare questi controlli non vuol dire prevenire la malattia, ma significa avere l'opportunità di intervenire tempestivamente qualora la malattia compaia.

Quando il rischio è lieve e non c'è una storia personale di tumore

Nel caso in cui il suo rischio di sviluppare un tumore sia stato valutato come lieve, e in assenza di tumori precedenti, si consiglia in genere questo percorso senologico:

Età

25-40 anni

Esami e visite

- 1) visita senologica ed ecografia annuale
- 2) PAP test ogni tre anni;

Dai 40 anni in poi

- 1) visita senologica ed ecografia annuale
- 2) PAP test ogni 3 anni;
- 3) Mammografia ogni 18-24 mesi

Quando il rischio è medio-alto e non c'è una storia personale di tumore

Nel caso in cui il suo rischio di sviluppare un tumore sia stato valutato come medio-alto, in assenza di tumori precedenti, si consiglia in genere questo percorso senologico:

Età

Dai 25 ai 29 anni

Dai 30 ai 35 anni
(rischio alto)

Dai 36 anni
(rischio alto)

Dai 30 ai 40 anni
(rischio medio)

Dopo i 40 anni
(rischio medio)

Esami e visite

1) visita senologica ed ecografia annuale

1) visita senologica ed ecografia semestrale
2) mammografia biennale

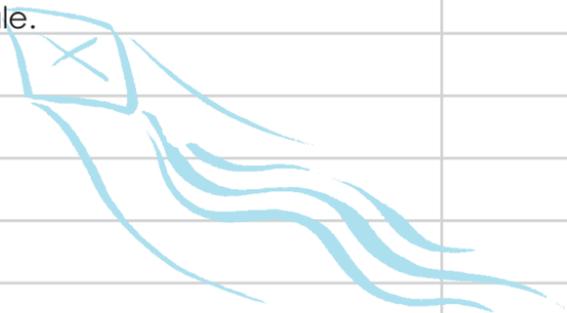
1) visita senologica ed ecografia semestrale
2) mammografia annuale

1) visita senologica ed ecografia semestrale
2) Mammografia ogni 2 anni

1) visita senologica ed ecografia semestrale
2) Mammografia ogni anno

Nel caso in cui in famiglia siano presenti storie di tumore dell'ovaio, a partire dai 30 anni in caso di rischio medio e a partire dal 25 anni in caso di rischio alto, si consiglia

di eseguire ogni anno il dosaggio del marker Ca 125 e l'ecografia transvaginale.



Quando c'è la mutazione genetica

Quando in donne sane, senza storia personale di tumore, si scopre la mutazione a carico di uno dei due geni BRCA1 e BRCA2, il Centro per lo Studio dei Tumori Familiari della Mammella e dell'Ovaio di Modena propone questi programmi di sorveglianza clinico-strumentali che hanno come obiettivo la riduzione del rischio di ammalarsi:

1. un programma di sorveglianza clinico-strumentale intensivo;
2. la chirurgia profilattica;
3. la farmacoprevenzione.

1 Programma di sorveglianza clinico-strumentale intensivo

Sorveglianza per il tumore della Mammella

	Età di inizio	Frequenza
Visita senologica ed ecografia mammaria	25 anni	Semestrale
Mammografia bilaterale	25 anni	Annuale
Risonanza Magnetica Nucleare	25 anni	Annuale

Sorveglianza per il tumore dell'Ovaio

	Età di inizio	Frequenza
Ecografia trans-vaginale	25 anni	Semestrale
Dosaggio Ca 125 sierico	25 anni	Semestrale

2

La chirurgia profilattica

La **mastectomia profilattica** sottocutanea, che conserva la cute e gli annessi e svuota la ghiandola mammaria, si è dimostrata in grado di ridurre del 90% il rischio di tumore in donne aventi la mutazione dei geni **BRCA1** o **BRCA2**. Si tratta di un trattamento di forte impatto psicologico sulla donna e tutt'oggi è scarsamente accettato in Italia.

L'**ovariectomia profilattica** è in grado di ridurre del 98% il rischio di tumore ovarico e del 76% il rischio di tumore mammario. Rispetto al trattamento precedente questa misura risulta maggiormente accettata, soprattutto dalle donne che hanno già avuto figli.

3

La farmacoprevenzione

Un'altra opzione preventiva, tuttora a livello sperimentale, è quella della profilassi farmacologica, cioè l'assunzione di farmaci a scopo preventivo.

È in atto, presso il nostro centro, uno studio sull'assunzione, da parte di donne in menopausa aventi la mutazione, di un farmaco che abbassa i livelli degli ormoni estrogeni e che riduce del 50% il rischio di sviluppare un tumore della mammella.

Tuttavia questo settore è ancora in una fase iniziale di ricerca per cui non sono al momento disponibili i risultati sull'efficacia di questa ricerca.

Infine, in tutti i programmi di sorveglianza vanno presi in considerazione gli importanti fattori di rischio che derivano dallo stile di vita e dalle abitudini alimentari sbagliate. Essi sono: una dieta povera in fibre e ricca in grassi animali, l'aumento di peso, l'assunzione di alcool, il fumo, l'eccessiva esposizione alle radiazioni ionizzanti e lo scarso esercizio fisico.

Cosa vuol dire?

*Piccolo glossario
dei termini usati più spesso*

A **Albero Genealogico:** rappresentazione grafica, secondo le relazioni di parentela, di tutti gli individui che compongono più generazioni di una stessa famiglia. In esso viene indicata la modalità di trasmissione dei caratteri ereditari responsabili della malattia.

Analisi molecolari: si tratta di metodiche che, studiando direttamente il DNA, permettono di diagnosticare le alterazioni genetiche conosciute (veda test genetico).

C **Consulenza oncogenetica:** colloquio con uno specialista oncologo e psicologo durante il quale si

Cosa vuol dire?

raccolgono le informazioni necessarie per valutare la situazione di rischio per lo sviluppo di un tumore con base familiare o ereditaria. In base alle informazioni raccolte, l'oncologo decide se proporre o meno un test genetico o mettere in atto un programma di sorveglianza clinico-strumentale.

Consultante: è la persona, che non ha mai avuto un tumore mammario od ovarico, la quale richiede la consulenza oncogenetica.

Cromosoma: ciascuno di quei corpiccioli, presenti in numero fisso per ogni specie animale nel nucleo di una cellula che trasmettono i caratteri ereditari. Nelle cellule umane i cromosomi sono 46.

DNA: sigla dell'acido desossiribonucleico presente nel nucleo di tutte le cellule, contenente l'informazione genetica.

F **Familiarità:** presenza di almeno un parente colpito da un tumore alla mammella o all'ovaio.

Farmacoprevenzione: assunzione di farmaci per prevenire malattie.

Fattore di rischio: condizione che determina una maggiore probabilità rispetto alla popolazione generale che si verifichi un evento.

Fenotipo: l'insieme dei caratteri che l'individuo manifesta: dipende dal suo genotipo, dalle interazioni fra geni e anche da fattori esterni; dunque può variare nel corso della vita.

G **Gene:** segmento di DNA. Ogni gene determina un carattere ereditario e occupa sul cromosoma una posizione specifica detta locus.

Gene BrCA1: gene che può indicare la predisposizione allo sviluppo di una neoplasia della mammella, dell'ovaio, della prostata o del colon.

Cosa vuol dire?

Gene BrCA2: gene che può indicare la predisposizione allo sviluppo di una neoplasia della mammella, dell'ovaio o della prostata.

Gene Oncosoppressore: gene coinvolto nel controllo della crescita cellulare.

Genoma: l'insieme di tutti geni, attualmente conosciuti, presenti in ogni organismo.

Genotipo: l'insieme del corredo genetico contenuto nel nucleo di tutte le cellule ereditato dai genitori.



Locus: il sito specifico su un cromosoma in cui il gene è localizzato.



Mastectomia profilattica: rimozione del tessuto mammario per ridurre il rischio di sviluppare un tumore

Mutazione genetica: fenomeno per cui appaiono variazioni definitive nel DNA umano che possono essere trasmesse ai discendenti divenendo così ereditarie.

Ovariectomia profilattica: rimozione delle ovaie per ridurre il rischio di sviluppare un tumore.

Parentela di primo grado: i parenti di primo grado sono i figli, i genitori e i fratelli/sorelle.

Parentela di secondo grado: i parenti di secondo grado sono i nonni, gli zii, i nipoti.

Probando: è la persona, già affetta da tumore mammario od ovarico, sulla quale viene eseguito il test genetico per la ricerca dell'alterazione genetica responsabile. A quest'ultima può far seguito l'indagine in altri membri della stessa famiglia, ammalati o sani.

Test genetico: un test mediante il quale si cerca di mettere in evidenza il rischio genetico di incorrere in una determinata malattia. Per quanto riguarda i tumori della mammella e dell'ovaio, l'esame si fa con un prelievo di sangue che permette di studiare il DNA dei

Cosa vuol dire?

globuli bianchi per identificare le eventuali mutazioni dei geni BrCA1 e BrCA2.

Tumore Ereditario: neoplasia caratterizzata dalla presenza di mutazioni genetiche di predisposizione che si trasmettono ai discendenti.

Tumore Familiare: aggregazione di più casi nella stessa famiglia, senza che vi sia evidente trasmissione della malattia da una generazione alla successiva né sia riconosciuto un gene responsabile.

Tumore Sporadico: neoplasia che compare nella popolazione generale in individui che non presentano familiarità. In genere questa neoplasia può essere correlata a fattori ambientali.

Centro per lo studio dei tumori familiari della mammella e dell'ovaio,

Dipartimento Misto di Oncologia ed Ematologia

dell'Università degli studi di Modena e Reggio Emilia

Centro Oncologico Modenese

Responsabile: **Prof. Massimo Federico**

Segreteria: **Sig.ra Lorenza Ferrari**

Per appuntamento telefonare

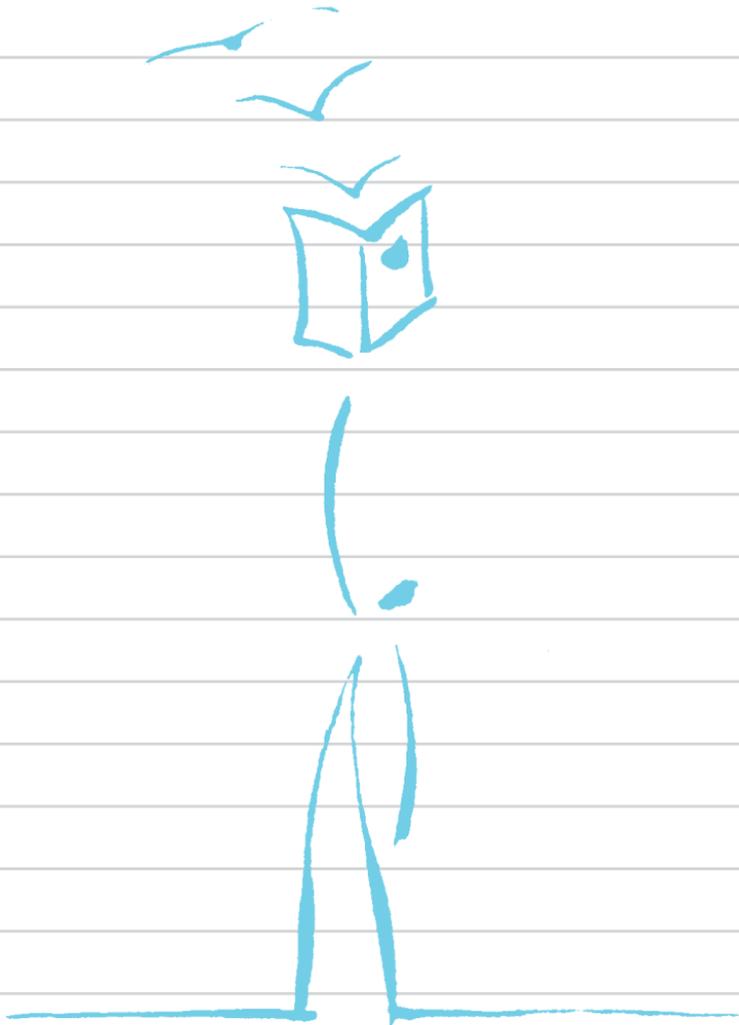
dalle 8,30 alle 11,30

dal lunedì al venerdì

059/422.4151



Note personali



Progettazione ed impaginazione grafica: Maristella Del Grande

Stampa: Progress

novembre 2003