Come si riconoscono i tumori ereditari?

Sulla base di alcune caratteristiche familiari (presenza di 3 o più specifici tipi di tumore nello stesso ramo della famiglia e/o persone che hanno avuto più di un tumore nell'arco della vita o con insorgenza giovanile) e/o personali (età precoce d'insorgenza del tumore e/o caratteristiche istologiche particolari). La valutazione di queste e altre caratteristiche avviene nel corso di un percorso che prende il nome di consulenza genetica oncologica, che si articola in uno o più incontri. Quando è consistente il sospetto di una forma ereditaria viene proposto il test genetico specifico.

In che cosa consiste e a cosa serve un test genetico?

Il test genetico viene effettuato sul DNA prelevato da tessuto non tumorale, in genere da linfociti del sangue circolante mediante un prelievo venoso.
È buona regola eseguire il test genetico nel soggetto affetto in età più giovane e con tumori tipici della forma ereditaria sospettata.
Quando l'esame non permette di rilevare mutazioni sicuramente associate ad un aumentato rischio oncologico, il test è definito "non informativo", perché non esclude la diagnosi di una forma ereditaria; il percorso clinico successivo non deve essere influenzato dal suo esito, ma dalle caratteristiche della storia familiare.
Nel caso in cui sia dimostrata la presenza di una variante patogenetica, responsabile di un aumentato rischio oncologico (test diagnostico), si conferma l'esistenza di una predisposizione genetica. In questo caso l'esame può essere esteso ad altri membri della famiglia. In questi ultimi l'analisi ha valore di test predittivo, perché consente di distinguere i portatori della mutazione, e quindi ad aumentato rischio di neoplasie, dai non portatori, avviando programmi di sorveglianza mirata.

consulenza genetica e test

geni *BRCA1* e *BRCA2*

Quali sono i principali geni coinvolti nelle forme ereditarie di tumori della mammella?

Sono noti diversi geni implicati nella suscettibilità a queste neoplasie, ma quelli di gran lunga più frequentemente coinvolti nelle forme ereditarie di tumori della mammella (e dell'ovaio) sono *BRCA1* e *BRCA2*.
Questi sono solo due tra le decine di migliaia di geni che costituiscono il nostro patrimonio ereditario. Il nostro DNA può essere paragonato ad un libro, di cui ciascun gene rappresenta un capitolo. Ciascuno di noi possiede due copie di ogni gene, una derivata dal padre e l'altra dalla madre, e ogni gene è costituito in media da migliaia di lettere disposte consecutivamente.
I geni *BRCA1* e *BRCA2* forniscono alla cellula l'informazione per produrre delle proteine che in condizioni normali fanno in modo che il patrimonio genetico delle cellule si mantenga integro e che la divisione cellulare avvenga in maniera ordinata. Le mutazioni di questi geni, associate a predisposizione ereditaria, comportano una perdita delle loro normali funzioni, e si identificano solo nel 30% circa delle famiglie con elevata ricorrenza di tumore mammella-ovaio.

Le mutazioni possono essere variabili da famiglia a famiglia: possono cambiare il gene interessato, la posizione colpita e il tipo di alterazione rispetto alla sequenza normale.

informazioni

LABORATORIO
tel 050 99 33 77 · fax 050 99 28 95

Le visite genetiche di secondo livello e i test genetici sono prenotati direttamente dal personale del Centro dopo una valutazione di primo livello

serad@ao-pisa.toscana.it
fax 050 99 24 95
tel 050 99 31 35 · 050 99 35 74
(con impegnativa SSN per visita genetica):
per prenotare visita genetica di primo livello
APPUNTAMENTI

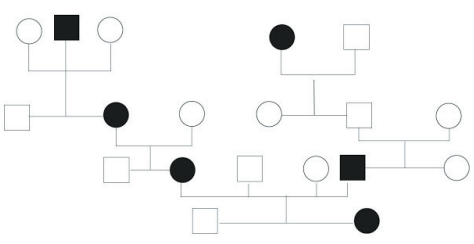
faxz191@ao-pisa.toscana.it · fax 050 99 21 91
INFORMAZIONI

A CHI RIVOLGERSI
"Mercato dei fiori" / Ambulatorio Consulenza genetica tumori ereditari
Centro Senologico / Edificio 6 / Santa Chiara / Via Roma 67 / 56126 Pisa

tumori ereditari

Quando un tumore della mammella può essere considerato ereditario e quando familiare?

Nella maggior parte dei casi il carcinoma della mammella si presenta in modo sporadico, ovvero in una sola persona di una famiglia. Si tratta di una malattia frequente nella nostra popolazione femminile al di sopra dei 50 anni (8-10%).
Un tumore alla mammella è familiare quando si ammalano due o più membri della famiglia con stretto legame di parentela. L'aggregazione familiare di tumori può essere legata a fattori genetici, ma anche all'effetto di fattori ambientali condivisi.
I tumori ereditari sono determinati dalla presenza di varianti patogenetiche che aumentano il rischio di comparsa di specifiche neoplasie rispetto alla popolazione generale.
Mutazioni costituzionali possono essere la causa di forme giovanili anche in assenza di familiarità. Pertanto un tumore familiare non è necessariamente ereditario, e viceversa. Si stima che circa il 5% dei tumori mammari sia ereditario, a fronte di un 10-15% di casi familiari.
L'associazione nella stessa famiglia di tumori mammari e ovarici (questi ultimi meno frequenti nella popolazione) aumenta la probabilità che la trasformazione neoplastica in questi due organi sia legata alla presenza di una mutazione in un gene di predisposizione.



foglio informativo

da leggere prima della firma del consenso informato

2 3 1 4

Chi ha la mutazione BRCA si ammala necessariamente?

Di solito le persone predisposte allo sviluppo di neoplasie a causa di una mutazione di *BRCA1* o *BRCA2* hanno una singola copia di uno dei due geni alterata per la presenza di un errore (mutazione) che causa la perdita della normale funzione della copia interessata.
Non tutte le persone che hanno mutazioni di questi geni si ammalano: la penetranza (frazione di individui con mutazione che sviluppa neoplasie) è definita incompleta. È necessario, infatti, che nella cellula si accumulino nel tempo altre alterazioni genetiche, che riguardano *BRCA1* e *BRCA2* (in particolare la copia normale), ma anche altri geni, affinchè una neoplasia si generi.
Gli ulteriori errori genetici necessari per lo sviluppo del tumore non avvengono in tutte le persone che hanno già un'alterazione di *BRCA1* o *BRCA2*: non si eredita il tumore, ma la predisposizione a svilupparlo!

A quali rischi va incontro una persona che ha una mutazione di BRCA1 o BRCA2?

In generale, il rischio di carcinoma mammario femminile è valutato tra il 50% e l'80% entro i 70 anni di età in soggetti mutati ed è particolarmente alto in età precoce rispetto alla popolazione generale. Il rischio di tumore ovarico è stimato del 20-40% per donne con mutazioni di *BRCA1* e del 10-20% per *BRCA2*.
Per avere un'idea dell'aumento rispetto al rischio normale, basta pensare che la probabilità di ammalarsi di tumore della mammella e dell'ovaio nella popolazione generale è rispettivamente del 10% e dell'1%.
Le mutazioni a carico di questi due geni, inoltre, in caso di pregresso tumore della mammella femminile aumentano il rischio di sviluppare un secondo tumore mammario (mediamente del 30%).
Un uomo che eredita una mutazione del gene *BRCA2* ha il 5-10% di rischio di tumore della mammella, mentre per i portatori di mutazioni nel gene *BRCA1* il rischio stimato è dell'1-2% (0,1% il rischio per la popolazione generale).
Inoltre è riportato un rischio aumentato di neoplasie prostatiche in soggetti con mutazione *BRCA2* (circa 20%) o BRCA1 (circa 8%).

tumori associati

diagnosi precoce dei tumori

Con quali strumenti è possibile effettuare una diagnosi precoce di tumore mammario?

Sono rappresentati dalla mammografia, dall'ecografia e dalla risonanza magnetica.
A seconda del rischio eredo-familiare specifico è necessario adottare dei protocolli di sorveglianza mirati che prevedano l'utilizzo degli strumenti sopraelencati con cadenze temporali adeguate, iniziando la sorveglianza anche in giovane età e negli uomini, come indicato da specifiche linee guida regionali.

Con quali strumenti è possibile effettuare una diagnosi precoce di tumore ovarico?

È possibile effettuare ecografia transvaginale e dosaggio del marcatore tumorale CA125 nel sangue. Ad oggi, tuttavia, questi esami non si sono rivelati efficaci per la diagnosi precoce di questo tipo di tumore.

5 6 7 8

Quali interventi chirurgici preventivi possono essere effettuati per ridurre il rischio di tumore mammario e ovarico?

La mastectomia (asportazione delle mammelle) e/o l'annessiectomia (asportazione bilaterale dell'ovaio e della tuba). Quest'ultimo intervento, se eseguito in donne che non hanno sviluppato tumori mammari, ha un effetto protettivo anche nei confronti del tumore mammario (si stima che questo rischio venga dimezzato se eseguito prima dei 40 anni).
Dato che entrambi gli interventi non azzerano completamente lo specifico rischio neoplastico e non sono privi di possibili complicanze, devono essere sempre discussi con un team di specialisti competenti, con eventuale valutazione psico-oncologica.

Quale sistema di prevenzione è preferibile?

Non esiste in assoluto un metodo preferibile rispetto agli altri.
È fondamentale disporre di informazioni affidabili e accurate su vantaggi e svantaggi di ciascun possibile approccio e avere la possibilità di discuterne con un gruppo di specialisti così da operare scelte informate e consapevoli.

Come si trasmette la predisposizione legata ai difetti dei geni *BRCA1* e *BRCA2*?

Chi possiede una mutazione di *BRCA1* o *BRCA2* ha generalmente una singola copia di uno dei due geni alterata e può trasmettere con uguale probabilità la copia normale o quella mutata a ciascun figlio. Pertanto, la probabilità di trasmettere ad un figlio la predisposizione oncologica è pari al 50%. La mutazione viene trasmessa allo stesso modo da femmine e maschi, pur con rischi oncologici diversi.

chirurgia profilattica

trasmissione familiare

È possibile eseguire il test genetico nei bambini?

Poiché il rischio oncologico è tipico dell'età giovane-adulta, i controlli preventivi non vengono avviati in età infantile. Non vi è pertanto nessun vantaggio in termini di riduzione del rischio nel conoscere la condizione genetica prima dei 18/20 anni e si preferisce proporre tale indagine dopo la maggiore età, per consentire alla persona a rischio di operare una scelta pienamente consapevole e meditata.