DIAGNOSI MOLECOLARE DI PREDISPOSIZIONE GENETICA A NEOPLASIE DELLA MAMMELLA, OVAIO, ENDOMETRIO E PROSTATA

Il tumore della mammella costituisce il 24% del totale dei tumori femminili risultando quindi il più frequente tra le donne (2.847.368 nuove diagnosi nel 2020) mentre il tumore dell'ovaio costituisce circa il 3% del totale. Il tumore dell'endometrio rappresenta il 5% di tutti i tumori femminili. Il tumore della prostata è attualmente la neoplasia più frequente tra i maschi e rappresenta oltre il 20% di tutti i tumori diagnosticati a partire dai 50 anni di età in Italia nel 2021.
Nell'ambito di questi tumori è oggi possibile operare delle distinzioni: si parla infatti di *tumori* ***sporadici***, ***familiari*** **ed** ***ereditari***. La maggioranza di queste tipologie tumorali è di tipo sporadico, cioè si sviluppa nella popolazione generale in assenza di familiarità ed è per lo più correlato a fattori ambientali. Si stima che la percentuale di tumori ereditari ammonti a circa il 5-7%.

QUALI GENI VENGONO ANALIZZATI CON IL PRESENTE TEST:
Il gene BRCA1 presente sul cromosoma 17 e il **gene BRCA2** presente sul cromosoma 13 sono responsabili di circa il 50% delle forme ereditarie di tumori della mammella e/o dell'ovaio
Le proteine BRCA1 e BRCA2 svolgono un ruolo cruciale nel mantenimento dell'integrità genomica attraverso il processo di riparazione del DNA mediante ricombinazione omologa. La compromissione dei geni BRCA provoca instabilità genomica che è uno dei meccanismi responsabili della trasformazione cellulare neoplastica. Nel caso si ereditino da uno dei due genitori versioni alterate (mutate) di questi geni, viene perso il controllo che essi operano. Se una persona eredita una variante patogenetica 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 nella donna e il tumore della prostata e/o della mammella nell'uomo. Inoltre, per entrambi i sessi, le varianti patogenetiche a carico di BRCA1 e BRCA2 possono portare ad un moderato aumento del rischio di altre neoplasie quali melanoma e tumore del pancreas.
- Mutazioni a carico del gene BRCA1 portano ad un aumento del 55-72% di probabilità di sviluppare un tumore della mammella e del 39-44% di sviluppare un tumore dell'ovaio nella donna, e ad un aumento del 21-29% di probabilità di sviluppare un tumore della prostata nell'uomo.
- Mutazioni a carico del gene BRCA2 portano ad un aumento del 45-69% di probabilità di sviluppare un tumore della mammella e del 11-17% di sviluppare un tumore dell'ovaio nella donna, e ad un aumento del 27-60% di probabilità di sviluppare un tumore della prostata nell'uomo.

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

IN COSA CONSISTE IL TEST GENETICO A CUI SI STA SOTTOPONENDO:
Il test genetico consiste in un prelievo di sangue. Il DNA estratto dai globuli bianchi è analizzato mediante tecniche di NGS (sequenziamento di nuova generazione). Attraverso questa tecnica viene fatta la ricerca di varianti patogenetiche nei geni BRCA1 o BRCA2 (alterazioni del DNA) **mediante un sequenziamento** degli esoni codificanti e delle regioni fiancheggianti (20 bp) e una **ricerca di microdelezioni/microduplicazioni nei geni BRCA1 e BRCA2** mediante MLPA (multiple ligation-dependent probe amplification). Questo approccio permette di identificare il 99% delle varianti patogenetiche associate a BRCA1 e il 99% delle varianti patogenetiche associate a BRCA2.
In presenza di una storia familiare e personale di neoplasie ricorrenti fortemente suggestiva di predisposizione ereditaria alla cancerogenesi, può essere eseguito un test esteso che indaga un numero maggiore di geni, oltre a BRCA1 e BRCA2, associati ad un rischio minore, ma non trascurabile, di sviluppare le suddette neoplasie (ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53).
Le varianti patogenetiche e le varianti a significato patogenetico incerto sono confermate mediante Sequenziamento diretto (Sanger) e riportate con la nomenclatura HGVS (https://varnomen.hgvs.org). Le varianti vengono classificate mediante l'uso di banche dati di riferimento: ClinVar, BRCA exchange, ENIGMA, GnomAD. Le varianti benigne e i polimorfismi comuni documentati da letteratura e prive di significato clinico, non vengono riportate nel referto.

LIMITI DEL TEST
È bene notare che la maggior parte dei tumori della mammella e ovaio e della prostata sono di natura sporadica non ereditaria. Inoltre, esistono altri geni la cui alterazione può causare un aumento della predisposizione all'insorgenza di forme ereditarie di questi tumori non analizzati dal presente test. Per i suddetti motivi, un test genetico negativo per BRCA1 e BRCA2 si considera non informativo e deve essere accuratamente interpretato nel contesto individuale e familiare. In generale, l'analisi genetica è un'indagine di sviluppo recente, continuamente sottoposta a revisione e perfezionamento. É raro ma possibile che per problemi tecnici il test debba essere ripetuto o fornisca un risultato inaccurato.
L'analisi genetica può comportare un risultato inatteso, ad esempio, quando siano coinvolti più familiari, se i legami di parentela di coloro che si sottopongono al test sono diversi da quanto dichiarato, il test può identificare tale situazione (es. quando il padre anagrafico non sia quello biologico).

POSSIBILI RISULTATI DEL TEST GENETICO:
Se il test genetico risulta **positivo** significa che lei è portatore di una forma mutata di uno dei geni responsabili della predisposizione ereditaria allo sviluppo di tumori della mammella e/o dell'ovaio nella donna e della prostata nell'uomo.
La presenza di una variante patogenetica sul gene BRCA1 si associa ad un aumento del 55-72% del rischio di sviluppare tumore della mammella, e del 39-44% del rischio di sviluppare tumore dell'ovaio nella donna, e del 21-29% di probabilità di sviluppare tumore della prostata nell'uomo; la presenza di una variante patogenetica sul gene BRCA2 si associa ad un aumento del 45-69% del rischio di sviluppare tumore della mammella, e dell'11-17% del rischio di sviluppare tumore dell'ovaio nella donna, e del 27-60% di probabilità di sviluppare tumore della prostata nell'uomo. (dati NIH National Cancer Institute - 2022). Tuttavia, il rischio non è mai assoluto, cioè **un test positivo non indica che si svilupperà sicuramente il tumore** poiché una alterazione di per sé non è sufficiente. Infatti, affinché la malattia insorga occorre che avvenga una seconda mutazione sull'allele sano.
La presenza di una variante patogenetica si associa inoltre ad un lieve aumento di rischio di sviluppare tumori in altri tessuti (come pancreas, cute, ecc.).
La positività al test genetico **deve essere discussa con un consulente oncologo e/o genetista per programmare piani di screening e/o terapia appropriati**.
È possibile che il test risulti **positivo** ad una **variante a significato patologico non noto secondo le conoscenze ad oggi disponibili**. In questo caso non è possibile dire se la variazione sia benigna oppure se tale variazione possa portare ad un rischio aumentato di sviluppare le suddette neoplasie. Il risultato non è pertanto utilizzabile a scopo clinico. In questi casi è **necessario discutere con un genetista e/o con un oncologo** il rischio residuo di sviluppare un tumore ed eventuali piani di screening.

Quando non si evidenziano varianti patogenetiche viene consegnato un risultato **negativo** e il test è da ritenersi **non informativo**. È tuttavia importante ricordare che **la negatività delle analisi genetiche per BRCA1 e BRCA2 non esclude la possibilità che nel corso della vita si possa comunque sviluppare un tumore della mammella o dell'ovaio nella donna e della prostata nell'uomo di natura sporadica e/o causato da altri fattori genetici non indagati dal presente test**. Un test genetico negativo, quindi, non esenta dal sottoporsi ai controlli previsti per la popolazione generale nell'ambito della prevenzione oncologica.

COGNOME e NOME_____NATO/A A _____IL_____

TIPOLOGIA DI CAMPIONE: ☐ Sangue in EDTA ☐ Tampone buccale ☐ Altro:_____

PRESTAZIONE/I RICHIESTA/E_____

DICHIARO

- di essere consapevole che il consenso può essere da me revocato in qualsiasi momento dandone comunicazione scritta alla struttura Synlab presso cui mi sono rivolto;
- di prendere atto ed accettare che caso di revoca del consenso, il test non potrà essere eseguito. In caso di revoca del consenso dopo l'esecuzione del test, i campioni già prelevati e consegnati, nonché gli eventuali referti già emessi, verranno distrutti, fermo restando che non sarà possibile ottenere il rimborso di quanto già pagato per l'esecuzione del test.
- Con riferimento al Decreto del Direttore Generale Welfare n.1612 dell'8 febbraio 2018, la Regione Lombardia ha reso disponibili programmi di Valutazione Esterna di Qualità (VEQ) in Citogenetica e Genetica Molecolare, nel rispetto delle norme stabilite dal Garante della Privacy, utilizzando immagini/campioni in forma anonima derivanti da utenti/pazienti che nel consenso informato abbiano espresso il proprio consenso ad utilizzare i materiali biologici e i referti. In seguito a Suo specifico consenso, Synlab Italia srl ,in qualità di autonomo titolare al trattamento, potrà utilizzare i Suoi campioni biologici per tali VEQ consegnati a Regione Lombardia. I dati associati ai campioni da Lei conferiti saranno opportunamente anonimizzati per le finalità sopra descritte. Per ulteriori informazioni è possibile consultare l'informativa di Synlab Italia presso il sito www.synlab.it.
- Avendo compreso l'informativa che mi è stata rilasciata dallo Specialista che richiede le analisi e avendo ottenuto informazioni dettagliate sul significato e sui limiti delle indagini genetiche richieste, acconsento a
  - utilizzare il mio campione biologico a scopo diagnostico SI NO
  - conoscere i risultati delle indagini richieste SI NO
  - rendere partecipe dei risultati il dott. SI NO
  - conoscere eventuali informazioni inattese che possono avere un beneficio in termini di terapia, prevenzione o consapevolezza sulle scelte riproduttive SI NO
  - utilizzare il materiale biologico e i miei dati, nel rispetto della normativa vigente in materia di protezione dei dati personali, per approfondimenti a fini diagnostici:
    presso il Centro che esegue le analisi SI NO
  - rendere partecipi dei risultati i miei famigliari, qualora ne facciano richiesta SI NO
  - all'utilizzo da parte di Synlab Italia del campione biologico/immagine per la partecipazione al programma VEQ per le branche di Citogenetica e Genetica Molecolare. SI NO

Data _____

IL PAZIENTE (o Genitore/Tutore) **LO SPECIALISTA**
che ha provveduto all'informativa e raccolto il consenso

Nome e cognome _____ **Nome, cognome, telefono**_____

FIRMA _____ **FIRMA**_____

*** NOTA: SEZIONE DA COMPLETARSI SOLO NEL CASO IN CUI LA PERSONA CHE COMPILA IL MODULO RICHIEDA LA PRESTAZIONE NON PER SÉ MA PER CONTO DI UN MINORE/SOGGETTO TERZO ***

Il/La sottoscritto/a dichiara di aver conferito dati personali relativi al soggetto sopra indicato, di poter legittimamente rilasciare i consensi al loro trattamento di cui sopra e sottoscrivere il presente modulo per conto di tale soggetto in qualità di:

☐ GENITORE ☐ TUTORE ☐ ALTRO (specificare): _____

Nome e cognome: _____ nato/a a _____, il _____

Data _____ Firma _____