

TEST GENETICI IN ONCOLOGIA: BRCA1 - BRCA2

REV.0 DEL 18/06/2013

Alcune forme tumorali sono ereditarie. Oggi si stima che circa il **7% dei tumori alla mammella**, il **10% dei tumori ovarici**, circa il **5-10% dei tumori coloretali**, e circa il **20% dei tumori midollari della tiroide** abbiano una **componente eredo-familiare**. La predisposizione a questi tumori è determinata da alcune mutazioni del DNA che quindi potranno essere trasmesse alla progenie. L'individuo avrà alla nascita quel difetto genetico su uno o più geni in tutte le cellule dell'organismo, e sarà quindi predisposto a sviluppare una neoplasia quando, nel corso della vita, altre mutazioni e altri fattori ambientali si sommeranno a quella predisponente.

I figli di una persona che ha una mutazione predisponente ad una forma neoplastica **possiedono il 50% di probabilità di ereditare quella mutazione**, anche se è importante sottolineare che queste persone **non ereditano il tumore, ma solamente la predisposizione a sviluppare più facilmente quel tumore** rispetto alla popolazione generale.

Il test di predisposizione genetica è indirizzato a quelle persone che ad una approfondita anamnesi familiare risultano avere una elevata e specifica incidenza di malattie neoplastiche nelle generazioni precedenti, e pertanto sono ad elevato rischio di essere portatori di mutazioni del DNA.

Il genetista, attraverso la consulenza genetica, studierà l'albero genealogico della famiglia e deciderà se procedere con il test diagnostico di mutazione del DNA, dopo averne discusso le caratteristiche con gli interessati.

La possibilità di individuare i soggetti a rischio di sviluppare una neoplasia rappresenta oggi il miglior metodo per giungere ad una diagnosi precoce del tumore e quindi per ridurre la mortalità in tale patologia.

I membri di famiglie ad alto rischio ereditario, ed in particolare chi è stato interessato direttamente da una neoplasia, può richiedere una consulenza genetica e discutere con il genetista circa la propria situazione clinico-genetica. Tale valutazione potrà promuovere il test genetico per accertare se il paziente è portatore di una mutazione che predispone allo sviluppo di un tumore specifico.

In caso di positività del test l'accertamento potrà essere esteso ai familiari del paziente, al fine di individuare i soggetti a rischio.

L'informazione ottenuta dal test genetico può apportare notevoli **benefici**, quali:

- L'identificazione dei membri di una famiglia che sono ad **alto rischio di sviluppare il tumore**;
- L'organizzazione di un adeguato **programma di controllo medico** riservato ai soggetti ad alto rischio, in maniera tale da facilitare la diagnosi precoce all'insorgenza del tumore;
- La conoscenza della possibilità di **trasmissione delle mutazioni geniche** alla prole e l'individuazione nei figli, della presenza delle mutazioni geniche germinali.

IL TEST GENETICO DEL GENEN BRCA1 E BRCA2

L'analisi di mutazione dei geni **BRCA1 e BRCA2** viene condotta al fine di valutare la predisposizione genetica del paziente allo sviluppo dei tumori alla mammella ed all'ovaio.

I geni BRCA1 e BRCA2 rappresentano i principali geni responsabili della maggior parte dei casi di predisposizione ereditaria per tali patologie. Sono geni onco-soppressori localizzati rispettivamente sul **cromosoma 17** e sul **cromosoma 13** . Il BRCA1 comprende 24 esoni ed ha una dimensione di circa 5,6 Kb, mentre il gene BRCA2 comprende 27 esoni ed ha una dimensione di circa 10 kb. L'analisi di centinaia di soggetti di diverse etnie con

TEST GENETICI IN ONCOLOGIA: BRCA1 - BRCA2

una storia familiare di tumore mammario od ovarico ha evidenziato la presenza di oltre 150 differenti mutazioni a livello di questo gene. Le mutazioni ricorrenti a livello di questo gene costituiscono la causa della maggior parte dei casi di tumore ereditario alla mammella ed all'ovaio.

Una parte dei tumori al seno ed all'ovaio sono cosiddetti sporadici, cioè le mutazioni vengono acquisite casualmente durante il corso della vita, e non vengono trasmesse alla progenie. Una cospicua percentuale dei tumori, però, può essere ereditaria. Si stima che circa il **14% dei tumori alla mammella** ed il **10% dei tumori ovarici** siano causati da mutazioni ricorrenti a livello del gene BRCA1 e BRCA2.

Le persone che ereditano una mutazione germinale nascono quindi con una copia del gene mutata. Tuttavia è da sottolineare che questi soggetti non ereditano il tumore, ma solamente la **predisposizione a svilupparlo**. Non tutte le persone che sono portatrici di mutazione sviluppano la patologia neoplastica; queste hanno solo un aumento considerevole del rischio di ammalarsi, e pertanto successivamente all'individuazione della presenza della mutazione è opportuno mettere in atto controlli specifici sequenziali secondo protocolli ben definiti.

STATISTICHE DI RISCHIO

Tumori alla mammella

A seguito di approfonditi studi effettuati su famiglie a rischio, è stato accertato che le donne che possiedono mutazioni ereditarie a livello dei geni BRCA1 o BRCA2 rischiano di sviluppare un tumore alla mammella nell'**87%** dei casi, contro una probabilità del **10%** dei non portatori di mutazioni. Le mutazioni ereditarie a livello di tali geni determinano nelle donne un sensibile aumento del rischio di sviluppare un tumore al seno in età precoce (prima della menopausa), rappresentando quindi una caratteristica peculiare della suscettibilità ereditaria. Recenti studi hanno, infatti, dimostrato che più della metà delle donne portatrici di mutazioni a livello dei geni BRCA sviluppa un tumore al seno prima dei 50 anni, con un'età media di diagnosi del tumore di 41 anni.

Tumori ovarici

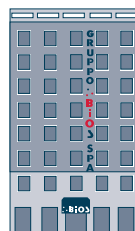
Il rischio di sviluppare un tumore ovarico in caso di ricorrenza di mutazioni in uno dei due geni in questione è, invece, compreso tra il **44-60%**, rispetto all'**1%** di probabilità dei non portatori.

Ricorrenze

Il test di suscettibilità genetica è molto utile anche per quelle donne che hanno già sviluppato un tumore alla mammella in quanto, se portatrici di mutazioni BRCA, sono ad alto rischio di sviluppare un nuovo tumore alla mammella o un tumore all'ovaio. Per esempio, è stato accertato che donne portatrici di mutazioni BRCA1 che hanno già avuto un tumore alla mammella, rischiano di sviluppare un nuovo tumore nel **64%** dei casi. Percentuali di rischio simili sono previste per il tumore ovarico.

Rischio di insorgenza di altri tipi di tumore

Recenti studi hanno riportato che le mutazioni ereditarie dei geni BRCA1 o BRCA2 aumentano sensibilmente il rischio di tumori alla **prostata** nell'uomo e di tumori al colon in entrambi i sessi. Il rischio di tumore alla prostata è stato valutato essere **3-4 volte maggiore** rispetto alla popolazione generale nell'uomo portatore di mutazione BRCA, con un rischio cumulativo dell'**8%**, mentre il rischio del tumore al colon è stato valutato essere **4-5 volte superiore**, sia nelle donne che nell'uomo, con un rischio cumulativo del **6%**.



TEST GENETICI IN ONCOLOGIA: BRCA1 - BRCA2

INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

Un **RISULTATO POSITIVO** significa che sono state identificate una o più specifiche mutazioni, e quindi può essere stimato in termini probabilistici il rischio di sviluppare il tumore associato a quel tipo di mutazione.

Non tutte le donne con mutazioni a livello di BRCA1 o BRCA2 sviluppano la patologia neoplastica, ma il rischio è abbastanza alto. Sebbene la malattia sia rara per il sesso maschile, un uomo che presenta mutazioni di BRCA1 o BRCA2 possiede un rischio maggiore di sviluppare un tumore alla mammella.

Un **RISULTATO NEGATIVO** significa che non è stata riscontrata alcuna mutazione. Tuttavia è importante sottolineare che un risultato negativo non significa che la paziente ha rischio zero di sviluppare un tumore al seno o all'ovaio; queste donne possiedono lo stesso rischio di tumore riportato per la popolazione generale, ciò perché la maggior parte di questo genere di tumori si estrinseca in forma sporadica, per cause ancora non ben conosciute.

La BIOS SpA, in collaborazione con un laboratorio di genetica medica avanzata suo fiduciario, esegue questi esami su richiesta del medico specialista. Dato la particolarità di tali esami e per verificare se ci sono reali condizioni alla loro esecuzione, in assenza di richiesta medica, si consiglia di effettuare preventivamente la consulenza con un genetista BIOS.

La Direzione