



**Regione del Veneto**  
**Istituto Oncologico Veneto**  
**Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico**  
**UOC Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica**  
**Direttore ff: Dr.ssa Annarosa Del Mistro**



REGIONE DEL VENETO

**UOS Tumori Eredo-familiari della Mammella/Ovaio**  
**Dr. Marco Montagna**

**INFORMATIVA AL PAZIENTE CHE RICHIEDE L'ANALISI GENETICA TRAMITE PANNELLO GENICO PER I TUMORI EREDITARI DELLA MAMMELLA E DELL'OVAIO**

Le mutazioni germinali sono variazioni presenti nel DNA di tutte le cellule dell'individuo e per tale motivo sono potenzialmente ereditabili e trasmissibili alla prole. La conoscenza dello stato di portatore di una di queste mutazioni, in geni associati ai tumori ereditari, può avere importanti implicazioni sia dal punto di vista terapeutico, favorendo in taluni casi l'accesso a specifiche terapie, sia per l'identificazione dei familiari a rischio di malattia.

L'utilizzo dei pannelli genici permette l'analisi contemporanea di numerosi geni tramite la tecnologia del "Next Generation Sequencing" (NGS). In particolare, nel nostro laboratorio è attualmente in uso il pannello genico "Hereditary Cancer Solution" della ditta Sophia Genetics per i tumori della mammella e dell'ovaio a sospetta eziologia ereditaria. Tale pannello contiene 26 geni che possono essere suddivisi in due principali categorie descritte di seguito.

**Geni ad alto rischio**

Alcune mutazioni, in particolare quelle dei geni **BRCA1** e **BRCA2**, si associano ad un rischio aumentato di sviluppare specifici tipi di tumore come quelli della mammella e dell'ovaio. Un portatore di mutazione, in uno di questi due geni, ha un rischio cumulativo di sviluppare un tumore della mammella pari a circa il 60-80% nell'arco dell'intera vita ed un rischio del 10-50% di tumore ovarico. Seppur elevati, tali rischi variano da famiglia a famiglia e non rappresentano mai una certezza di malattia. In famiglie con mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2 possono essere presenti anche il tumore del pancreas e quello della prostata. Anche il tumore della mammella maschile è più frequente dell'atteso, anche se il rischio, nell'arco dell'intera vita, si mantiene generalmente al di sotto del 10%.

Sebbene i geni BRCA1 e BRCA2 rimangano ad oggi i principali responsabili delle predisposizioni ereditarie ai tumori della mammella/ovaio, altri geni sono stati identificati più di recente. Fra questi, il gene **PALB2** è quello che si avvicina di più ai geni BRCA1 e BRCA2 sia per il tipo di tumori associati che per il rischio di malattia. Secondo gli studi più recenti, la presenza di una mutazione del gene PALB2 si assocerebbe a rischi cumulativi del 40-60% e del 2-10% rispettivamente per il tumore della mammella e per il tumore dell'ovaio. Va inoltre precisato che le mutazioni del gene PALB2 sono circa dieci volte più rare di quelle dei geni BRCA1 e BRCA2.

In presenza di una predisposizione genetica legata ad un gene ad **alto rischio** è possibile intraprendere una serie di **percorsi clinico-diagnostici finalizzati alla diminuzione del rischio e/o ad**



**Regione del Veneto**  
**Istituto Oncologico Veneto**  
**Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico**  
**UOC Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica**  
**Direttore ff: Dr.ssa Annarosa Del Mistro**



REGIONE DEL VENETO

UOS Tumori Eredo-familiari della Mammella/Ovaio  
Dr. Marco Montagna

**una diagnosi precoce** della malattia. Informazioni più dettagliate relativamente ai rischi e ai percorsi clinici per i portatori di mutazione Le verranno fornite in sede di consulenza oncogenetica.

Nella categoria dei geni ad alto rischio sono inclusi anche geni associati a sindromi particolari che potrebbero non rientrare fra quelle prese in esame in sede di consulenza. Ne sono un esempio le sindromi di Lynch, Li Fraumeni, Peutz Jeghers e Cowden. I tumori della mammella o quelli dell'ovaio possono essere compresi in alcune di queste sindromi che però solitamente si associano a specifiche caratteristiche cliniche del paziente o della famiglia e sono pertanto potenzialmente identificabili o perlomeno sospettabili da parte degli specialisti clinici che eseguono la consulenza oncogenetica.

#### **Geni a rischio moderato/intermedio**

Se per alcuni dei geni inseriti in questo gruppo l'associazione con la malattia è stata chiaramente identificata, per molti altri i dati disponibili sono ancora preliminari. Inoltre, è probabile che, almeno in alcune famiglie, l'insorgenza della malattia sia condizionata da altre mutazioni in geni dello stesso tipo. È proprio a causa di questo tipo d'incertezze, oltre che ad un rischio di malattia non particolarmente elevato, che le società scientifiche stanno ancora cercando di identificare degli idonei percorsi di sorveglianza per molti di questi geni.

Gli studi finalizzati a chiarire il ruolo di alcuni di questi geni nella predisposizione allo sviluppo dei tumori sono particolarmente numerosi e determinano una costante evoluzione ed aggiornamento delle conoscenze scientifiche. Di conseguenza, anche le linee guida per la gestione clinica del soggetto "portatore" vengono periodicamente revisionate alla luce delle nuove acquisizioni scientifiche.

#### **Come si svolge l'analisi**

In sede di consulenza oncogenetica multidisciplinare, il genetista raccoglierà la Sua storia oncologica personale e familiare per la stesura dell'albero genealogico. In presenza dell'indicazione al test, e sulla base del quesito clinico, verranno individuati i geni che hanno maggior probabilità di essere associati allo specifico quadro clinico osservato nella Sua famiglia. Tale proposta verrà discussa dal team multidisciplinare e condivisa con Lei.

L'analisi dei geni del pannello verrà eseguita a partire da un semplice prelievo di sangue da cui viene estratto il DNA sottoposto al sequenziamento NGS. Questo tipo d'indagine ha infatti lo scopo di identificare alterazioni germinali presenti in tutte le cellule dell'individuo e non è d'altra parte in grado di evidenziare alterazioni presenti esclusivamente a carico delle cellule tumorali (mutazioni somatiche). Le varianti geniche identificate vengono interpretate seguendo gli algoritmi



**Regione del Veneto**  
**Istituto Oncologico Veneto**  
**Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico**  
**UOC Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica**  
**Direttore ff: Dr.ssa Annarosa Del Mistro**



REGIONE DEL VENETO

UOS Tumori Eredo-familiari della Mammella/Ovaio  
Dr. Marco Montagna

indicati dalle società scientifiche e rispecchiano lo stato dell'arte delle conoscenze al momento dell'emissione del referto.

### L'esito del test e le attività di ricerca

Il risultato del test può essere di due differenti tipi:

- **Risultato informativo:**  
è questo il caso in cui viene identificata una variante genica a significato patogenetico. Il risultato può essere quindi utilizzato per la ricerca della specifica alterazione identificata, nei membri della famiglia che ne facciano richiesta, al fine di intraprendere i corretti percorsi di prevenzione/sorveglianza. In alcuni casi, e per alcune tipologie di tumori, il risultato può essere importante anche per la decisione dell'iter terapeutico.
  
- **Risultato non informativo:**
  - non viene messa in evidenza alcuna variante genica patogenetica.
  - alternativamente può essere evidenziata una variante dal significato ignoto/incerto. Fintanto che non venga stabilita con una buona probabilità la patogenicità della variante, il dato molecolare non è informativo ai fini della definizione del rischio di malattia e pertanto non può essere utilizzato a scopo clinico e come test predittivo nei familiari.

Il risultato dell'analisi viene riportato nel referto di laboratorio e riguarda i geni richiesti dallo specialista ed indicati nel modulo del consenso informato che Lei ha sottoscritto. Tuttavia, in ragione della rapida evoluzione delle conoscenze scientifiche in questo specifico settore, Lei avrà la possibilità di acconsentire all'utilizzo del suo campione biologico e dei relativi dati in un ambito di **"ricerca scientifica" sulla predisposizione ai tumori ereditari**. Qualora Lei indichi questa volontà nel modulo di consenso informato, darà al laboratorio la possibilità di proseguire gli studi sul suo campione di DNA che potrebbero avere anche implicazioni rilevanti dal punto di vista clinico. In questo caso, il referto potrebbe riportare anche varianti patogenetiche o probabilmente patogenetiche in altri geni clinicamente rilevanti contenuti nel pannello. Diversamente, qualora Lei decida di negare il consenso alla ricerca, l'analisi includerà esclusivamente i geni indicati nel modulo di consenso informato.

In particolare, il consenso alla ricerca darà al laboratorio la possibilità di:

- a) studiare eventuali varianti genetiche, presenti nel suo DNA, che al momento attuale sono ancora di significato incerto, ma che in futuro potrebbero essere riconosciute come clinicamente rilevanti;



**Regione del Veneto**  
**Istituto Oncologico Veneto**  
**Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico**  
**UOC Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica**  
**Direttore ff: Dr.ssa Annarosa Del Mistro**



REGIONE DEL VENETO

**UOS Tumori Eredo-familiari della Mammella/Ovaio**  
**Dr. Marco Montagna**

- b) analizzare anche geni del pannello che attualmente sono stati associati a sindromi differenti da quelle ipotizzate in sede di consulenza;
- c) valutare anche le varianti presenti in geni per i quali le evidenze scientifiche non sono definitive e/o non sono ancora disponibili specifici protocolli clinici di sorveglianza;
- d) contribuire a studi nazionali ed internazionali finalizzati alla comprensione delle basi genetiche sui tumori ereditari.

### **I limiti dell'analisi**

Sebbene le conoscenze scientifiche evolvano molto rapidamente nel settore della genetica oncologica, va precisato che attualmente soltanto una minoranza (10-15% circa) dei pazienti che si sottopongono a questo tipo di test nel nostro Centro hanno un esito positivo. Ciò è probabilmente dovuto alla presenza di alterazioni di altri geni attualmente non noti. **La mancata identificazione di varianti patogenetiche**, in grado di spiegare la storia familiare e/o personale di malattia, **non deve pertanto essere intesa come un'assenza di rischio genetico** e riflette piuttosto i limiti tecnici e/o legati alle attuali conoscenze scientifiche relativamente ai geni coinvolti in questo tipo di predisposizione. In tali situazioni, la stima del rischio di malattia sarà basata esclusivamente sulla storia familiare e personale di malattia.

E' possibile che almeno alcune situazioni familiari siano dovute alla co-presenza di più varianti associate singolarmente ad un "debole" aumento di rischio genetico. A causa di una trasmissione familiare non strettamente correlata allo sviluppo della malattia, i metodi di analisi di questo tipo di varianti e l'interpretazione del loro effetto cumulativo sono ancora in una fase precoce di studio. **Il test che le viene proposto in questa sede è pertanto indirizzato esclusivamente all'identificazione di fattori di rischio medio/alto.** Varianti genetiche associate ad un lieve aumento di rischio potranno essere riportate nel referto solo occasionalmente, qualora il loro effetto sia ben descritto nella letteratura scientifica.