



MEDISYN



Tumori femminili e oncogenetica

Predisposizione ereditaria al cancro della mammella,
delle ovaie e dell' endometrio

Tumori femminili e oncogenetica

I test genetici sono uno strumento importante per la prevenzione di alcuni tumori femminili, ma anche per scegliere un trattamento mirato. Secondo la Lega svizzera contro il cancro, ogni anno si registrano circa **8150** nuovi casi di cancro al seno, alle ovaie o all'utero.

Nel **5-10%** dei casi, i tumori mammari, ovarici, delle tube di Falloppio e dell'utero sono dovuti a predisposizione ereditaria. Queste predisposizioni ai tumori femminili riguardano principalmente i tumori ovarici e/o mammari nel contesto di mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2 così come i tumori endometriali e/o ovarici associati a tumori del colon-retto nel quadro di mutazioni dei geni MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2 (sindrome di Lynch). Tuttavia, esistono altre predisposizioni genetiche ai tumori pelvici (cervice uterina, ovaie, endometrio) che possono essere discusse durante la consulenza genetica. Il riconoscimento delle predisposizioni ereditarie ai tumori è essenziale per le donne e le famiglie a rischio, sia per il trattamento e la prevenzione dei tumori femminili che per lo screening e la gestione dei tumori associati.

Il più delle volte queste predisposizioni possono essere ereditate da uno dei genitori e trasmesse ai figli. È quindi importante discutere la propria storia personale e familiare con il medico per essere indirizzate a una consulenza genetica: se è presente una storia familiare che suggerisce una forma ereditaria o se il tumore compare precocemente, può essere consigliabile effettuare un test genetico.

Tumori femminili in Svizzera

Tipi di tumore	Uomini	Donne	Totale
Cancro mammario	50	6300	6350
Cancro dell'endometrio	0	950	950
Cancro ovarico	0	650	650
Cancro della cervice uterina	0	250	250

Dati febbraio 2022 Lega svizzera contro il cancro

Cancro mammario

Il **tumore mammario** è un tumore maligno che si sviluppa da una cellula del seno. Esistono diversi tipi di tumore al seno a seconda delle cellule da cui si sviluppa. Nel 95% dei casi, il tumore ha origine nelle cellule epiteliali della ghiandola mammaria. In questo caso si parla di adenocarcinoma mammario. Più raramente, il tumore può assumere la forma di linfoma o sarcoma, con trattamenti conseguenti molto diversi. Le forme ereditarie si distinguono talvolta per la comparsa precoce o bilaterale (in entrambi i seni) oppure per l'esistenza di altri tumori in famiglia, come i tumori alle ovaie, al pancreas e/o alla prostata.

Tumore ovarico

Il **tumore ovarico** si sviluppa dalle cellule che formano le ovaie, più comunemente dalle cellule epiteliali che costituiscono lo strato esterno dell'ovaio. In questo caso si parla di adenocarcinoma. Molto spesso le cellule tumorali si diffondono oltre l'ovaio nella cavità addomino-pelvica e si fissano all'involucro circostante (peritoneo) e/o agli organi qui contenuti (intestino tenue, colon, milza ecc.). Può essere presente anche un coinvolgimento linfonodale. A seconda della forma esatta, le famiglie interessate possono essere colpite solo dal tumore alle ovaie oppure anche dal tumore alla mammella, al pancreas, alla prostata o al colon.

Tumore dell'endometrio / del corpo dell'utero

Spesso il **tumore del corpo dell'utero** ha origine nell'epitelio (lo strato cellulare più superficiale) **dell'endometrio** ed è chiamato carcinoma. Molto più rari sono i tumori che hanno origine nel tessuto connettivo dell'endometrio, ossia nel tessuto di sostegno dell'epitelio (sarcomi), o nel miometrio, ossia nello strato muscolare sottostante l'endometrio (leiomiiosarcomi). Le forme ereditarie possono causare anche il tumore al colon (spettro della «sindrome di Lynch»).

Tumore della cervice uterina

Nella stragrande maggioranza dei casi (90%), il **tumore della cervice uterina** ha origine nell'epitelio (tessuto superficiale) dell'esocervice (parte inferiore della cervice): si parla dunque di **carcinomi a cellule squamose**. In altri casi, i tumori della cervice uterina si sviluppano dalle cellule ghiandolari dell'endocervice (parte superiore della cervice) e sono denominati adenocarcinomi. Quasi tutti i tumori della cervice uterina sono causati dal papillomavirus umano (HPV).

Oncogenetica

Il **5-10%** dei tumori è legato alla presenza di un'alterazione genetica ereditaria. In altre parole, fin dalla nascita è presente un'anomalia in un gene in tutte le cellule dell'organismo. Tale alterazione è trasmissibile ai discendenti. In questi casi occorre un monitoraggio e un follow-up individuale. Pertanto, in base alla propria storia personale e familiare, può essere raccomandata una consulenza oncogenetica.

Consulenza genetica (CG) prima di qualsiasi test

La consulenza genetica è un valido aiuto per pazienti e congiunti allo scopo di comprendere meglio i dati medici, l'ereditarietà, i rischi di recidiva e le opzioni disponibili, così da gestire al meglio la loro situazione medica. L'obiettivo è valutare il rischio di insorgenza o di recidiva di una malattia, di un tumore o di una malformazione, al fine di valutare i diversi test e le forme di prevenzione disponibili. Mira a fornire, inoltre, informazioni mediche accurate e supporto psicologico. L'importanza dei principi di autonomia e riservatezza, che stanno alla base della consulenza genetica, è rafforzata dalla legge svizzera (LEGU).

Promemoria sulla Legge federale sugli esami genetici sull'essere umano

«Gli esami genetici possono essere prescritti soltanto da medici abilitati al libero esercizio della professione o all'esercizio della professione sotto vigilanza» (Art. 13 cpv. 1)

«Gli esami genetici e prenatali, incluso il depistaggio genetico, possono essere eseguiti solo se la persona interessata ha espresso il proprio consenso libero e informato» (art. 5 cpv. 1.)

«Gli esami genetici presintomatici e prenatali e gli esami nell'ambito della pianificazione familiare devono essere preceduti e seguiti da una consulenza genetica non direttiva fornita da una persona competente. Il colloquio deve essere documentato» (art. 14 cpv. 1.)

Una consulenza oncogenetica può essere proposta a una persona affetta da cancro e ai suoi familiari, o a chiunque sia preoccupato per una familiarità di cancro.

Prima consulenza: per il caso indice

La prima consulenza oncogenetica si rivolge principalmente alla persona che ha sviluppato un tumore e presenta sintomi clinici (ossia sintomi facilmente osservabili da parte dei medici) che suggeriscono una predisposizione genetica: numerosi casi di tumore in famiglia, sviluppo di un tumore in età precoce o di più tumori in successione o contemporaneamente. Questa persona viene denominata «caso indice».

Il «caso indice» è la persona con la più alta probabilità di essere portatrice di un'alterazione genetica costituzionale, all'interno di una famiglia in cui si sospetta una predisposizione genetica.

Consulenze «a cascata» per le persone legate da parentela

Successivamente, la consulenza può essere proposta a una persona che è stata informata di un'alterazione genetica che predispone a tumori in un membro della famiglia e che desidera discuterne con il team di oncogenetica. Il test proposto ai parenti serve a determinare se sono portatori dello stesso fattore di predisposizione ai tumori. Questo viene denominato «test mirato».

Nota: se l'analisi del tumore ha rivelato la presenza di un'alterazione genetica in un gene che predispone al cancro o se è stata rilevata un'alterazione costituzionale in un parente, il test genetico verrà proposto automaticamente.

Geni di predisposizione ereditaria ai carcinomi femminili

Sebbene se la maggior parte dei tumori femminili maligni non sia ereditaria, negli anni '90 sono stati identificati i primi geni che predispongono al tumore mammario e/o alle ovaie. I più noti sono BRCA1 e BRCA2, ma attualmente molti altri geni, coinvolti nella riparazione del DNA o nel controllo della divisione cellulare, sono stati associati a queste predisposizioni ereditarie.

MEDISYN SA segue le pubblicazioni scientifiche e le raccomandazioni di molti paesi per mantenere aggiornato il contenuto del pannello genetico, tenendo conto dell'evidenza medica e dell'utilità clinica (attuabilità). Il **pannello di oncogenetica MEDISYN** comprende complessivamente 27 geni, di cui 9 frequentemente implicati nel tumore mammario, 11 nel tumore delle ovaie e 5 nel tumore dell'endometrio (più altri geni associati a forme rare).

La mutazione di uno di questi geni implica un rischio elevato di sviluppare un tumore femminile. I portatori di tale mutazione genetica sono a rischio di sviluppare anche altre forme di cancro, tra cui quello del colon, del pancreas e il melanoma.

Durante la consulenza genetica e nella discussione con il medico e il laboratorio, la scelta dei geni da analizzare è personalizzata per ciascun paziente, in base alla sua situazione personale e familiare, al fine di offrire il pannello di geni più rilevante per ogni situazione ed evitare risultati non pertinenti o inutilizzabili.

Gene	Mammella	Ovaie	Endometrio
BRCA1	•	•	
BRCA2	•	•	
ATM	•		
BRIP1		•	
CDH1	•		
CHEK2	•		
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM		•	•
POLD, POLE			•
PALB2	•		
PTEN	•		•
RAD51C, RAD51D		•	
STK11	•	•	
TP53	•		

Aspetti pratici



**Prelievi: ≥ 3 ml sangue/EDTA
+ 1 striscio
buccale per la conferma**



**Risultati e consulenza dispo-
nibili in meno di 3 settimane**



**Pannelli personalizzabili
per test adattati a ciascun
paziente**



**Percorso prioritario
disponibile in caso di
urgenza**

Possibili risultati del test genetico

Ci sono 3 tipi di risultati di un test genetico:

Positivo per una variante patogenetica (4-8% dei test):

Il laboratorio ha identificato una variante genetica nota, associata a una sindrome ereditaria di predisposizione al cancro. Questo risultato conferma che il paziente presenta una predisposizione ereditaria al cancro e può contribuire a guidare le scelte di trattamento. La presenza di questa variante patogenetica indica un aumento del rischio di sviluppare uno o più tumori maligni legati a questa predisposizione. Il follow-up clinico del paziente deve essere adattato. Altri familiari potrebbero essere interessati da questa variante. Questo risultato può indurli a prendere decisioni sulla propria assistenza sanitaria, dopo consulenza genetica.

VUS: scoperta di una variante di significato incerto (3-5%):

Il laboratorio ha identificato una variante genetica che, a causa della mancanza di dati scientifici al momento della rilevazione, non può essere classificata come patogenetica né come benigna. Questo risultato non contribuisce a chiarire il rischio e non va preso in considerazione nella decisione medica. I genetisti di MEDISYN rivalutano periodicamente le VUS in base ai progressi scientifici. In caso di cambiamento nella classificazione di una variante VUS, viene inviato al medico prescrittore un nuovo rapporto di analisi.

Negativo (nessuna variante trovata) (> 90%):

- Risultato **vero negativo** (dopo un test mirato)
La variante patogenetica già identificata in un familiare (ad esempio un genitore, un fratello o una sorella) è stata analizzata ed esclusa nella persona esaminata. Il paziente non ha ereditato la predisposizione familiare nota e il suo rischio di sviluppare un cancro è simile a quello della popolazione generale
- Risultato **negativo non conclusivo** (dopo uno screening)
La famiglia non presenta varianti patogenetiche note e l'analisi genetica non ha rilevato varianti patogenetiche nel paziente. Sono possibili tre interpretazioni:
 - a. Il paziente non presenta alcuna predisposizione genetica.
 - b. Una variante patogenetica potrebbe essere presente in uno dei geni esaminati, ma non può essere rilevata dai metodi disponibili.
 - c. Una variante patogenetica potrebbe essere presente in un gene diverso da quelli esaminati. Il paziente sarà seguito secondo la sua anamnesi personale e familiare.

Recapiti MEDISYN SA per qualsiasi domanda scientifica:

MEDISYN SA
Dipartimento di Genetica
Via Pianon 7
6934 Bioggio

Telefono +41 58 400 15 10
genetics@medisyn.ch