

Test genetici per le donne con predisposizione ereditaria al tumore



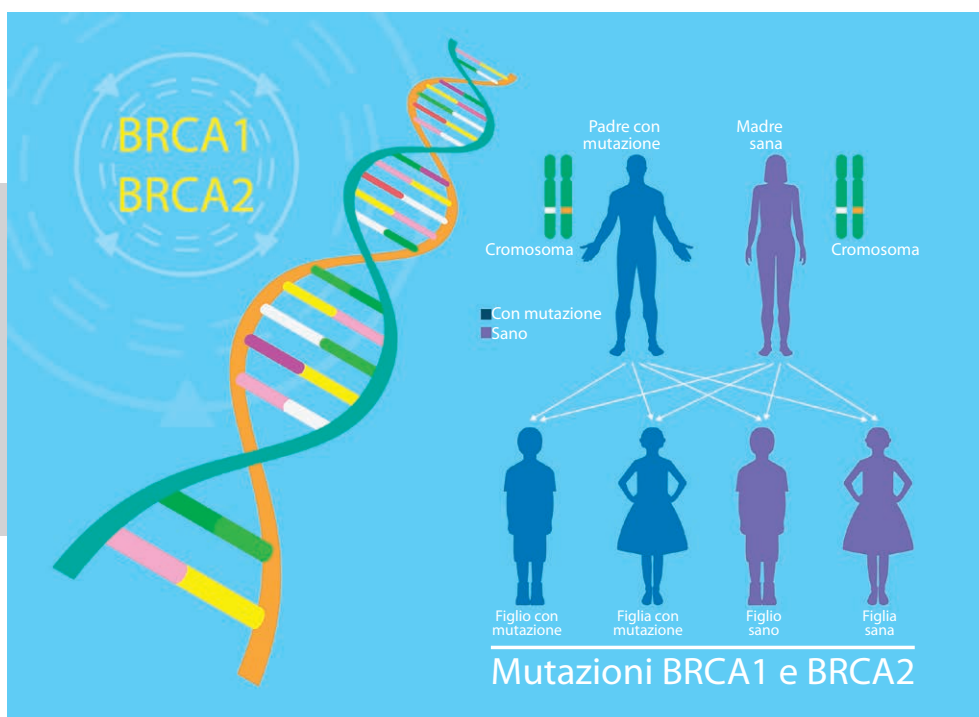
Indice

Introduzione	4
Mutazioni geniche	4
Mutazioni (alterazioni) geniche e rischio oncologico	5
Test genetici	6
Chi è eleggibile ai test genetici	6
Chi propone il test genetico	7
Come si esegue un test genetico	8
Quali risultati può dare un test genetico	9
Cosa succede se il test genetico è negativo	10
Considerazioni generali sui test genetici	11
Quali sono i vantaggi del test genetico	11
Quali sono gli svantaggi	12
Implicazioni di un risultato positivo del test	12
Implicazioni di un risultato negativo del test	12
Confidenzialità dei risultati di un test genetico	12
Conseguenze dei test genetici per i singoli tumori	13
Tumore ovarico	13
Tumore dell'utero o dell'endometrio	18
Tumore al seno	21
Glossario	22

Introduzione

I tumori ginecologici colpiscono utero, ovaie, cervice uterina, vulva o vagina. Sono di vario tipo. La maggior parte sono sporadici e non ereditari. Una parte minore di tumori è causata da errori nel nostro corredo genetico (genoma), che si trasmette per via ereditaria.

E' composto dal DNA, cioè il codice genetico che governa il nostro organismo. Il DNA forma i geni che nel corpo umano sono circa 25.000. La metà dei nostri geni è ereditata dal padre e l'altra metà dalla madre. Questo significa che se c'è un errore in uno qualunque dei geni, c'è il 50% di probabilità (1 su 2) che questo gene venga trasmesso ai figli.



Le mutazioni geniche

Un errore o un'alterazione in un gene è chiamata mutazione genica. Le istruzioni nel gene sono legate a un codice. Ogni gene corrisponde a una serie di istruzioni univoche.

IMMAGINA CHE IL CODICE DI UN GENE NORMALE SIA:

1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12-13-14-15-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12-13-1-2-3

Ci potrebbe essere un errore o **"trascrizione errata"** che altera leggermente il codice:

1-2-3-4-5-6-8-8-9-10-11-12-13-14-15-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12-13-1-2-3

In questo caso il gene alterato dà istruzioni leggermente diverse alle cellule che controlla rispetto a uno con il codice normale. Questa è chiamata mutazione o alterazione genica.

Mutazioni (alterazioni) geniche e rischio oncologico

Alcune mutazioni (alterazioni) geniche aumentano il rischio di ammalarsi di cancro. Le mutazioni geniche possono causare il 15-20% (fino a 1 su 5) dei tumori dell'ovaio e il 3% (1 su 33) dei tumori dell'utero (o endometriale). I geni che aumentano il rischio di insorgenza di tumori ginecologici sono: BRCA1 e BRCA2, PALB2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. Le alterazioni nei geni BRCA1/BRCA2, PALB2, RAD51C, RAD51D e BRIP1 sono associate a un maggiore rischio di tumore ovarico.

Le alterazioni nei geni MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2 possono causare il tumore dell'utero. I geni MLH1, MSH2, MSH6 possono causare anche il tumore dell'ovaio. Per capire meglio, diciamo che se il rischio di una persona è del 10% significa che 1 persona su 10 con questa mutazione potrebbe sviluppare questo tipo di cancro nel corso della vita.

I due geni maggiormente associati al tumore ovarico sono il **BRCA1** e il **BRCA2**. Per le donne con una mutazione del gene BRCA1, il rischio di sviluppare il tumore dell'ovaio è del 44%. Per le donne con mutazione BRCA2, il rischio è del 17%.

Una mutazione in BRCA1 o BRCA2 può aumentare anche il rischio di tumore del seno (*Tavola 1 più sotto*) e, in particolare una mutazione in BRCA2 può causare tumore del seno nell'uomo, tumore della prostata e del pancreas.

Più recentemente, si è scoperto che altri geni aumentano moderatamente il rischio di tumore ovarico. Vengono chiamati geni "a rischio moderato" e sono **RAD51C**, **RAD51D**, **BRIP1** e **PALB2**. Il rischio di sviluppare un tumore ovarico fino all'età di 80 anni è dell'11% per il RAD51C, del 13% per il RAD51D, del 6% per il BRIP1 e del 5% per il PALB2. Quest'ultimo è associato anche a un alto rischio di tumore al seno.

Le donne con mutazioni dei geni **MLH1**, **MSH2**, **MSH6** e **PMS2** hanno un maggiore rischio di ammalarsi di tumore dell'utero (o dell'endometrio). Per i geni MLH1, MSH2, MSH6 il rischio varia dal 37% al 49%. Stessi geni e tumore ovarico: il rischio va dall'11% al 17%. Il PMS2 conferisce un rischio maggiore ma lieve di tumore dell'utero di circa il 13% e non aumenta il rischio di tumore ovarico.

TAVOLA 1: % RISCHIO ONCOLOGICO NEL CORSO DELLA VITA

GENE	Tumore seno	Tumore ovaio	Tumore intestino	Tumore utero
BRCA1	72	44		
BRCA2	69	17		
PALB2	53	5		
RAD51C		11		
RAD51D		13		
BRIP1		6		
MLH1		11	48	37
MSH2		17	47	49
MSH6		11	20	41
PMS2			14	13
Rischio nella popolazione generale (senza mutazioni)	dal 12% (1 su 8) - 15% (1 su 7)	1,3 - 2% (1 su 50)	5,6 % (1 su 18)	2,7 % (1 su 36)

Chi è eleggibile ai test genetici

I tumori ginecologici colpiscono l'utero, le ovaie, la cervice uterina, la vulva o la vagina. Ne esistono diversi tipi. La maggior parte sono sporadici, cioè non ereditari. Una parte minore è causata da errori nel nostro corredo genetico (genoma), che si trasmette per via ereditaria. Il nostro genoma è composto dal DNA, cioè il codice genetico che governa il nostro organismo. Il DNA forma i geni.

»» Donne con tumore dell'ovaio

A tutte le donne con tumore ovarico epiteliale di alto grado dovrebbe essere offerto il test genetico. Questo tipo di tumore rappresenta la maggioranza dei tumori ovarici. Dopo la diagnosi, il tessuto tumorale viene studiato in laboratorio dall'anatomo patologo per la caratterizzazione istopatologica del tumore. Il medico comunicherà se il tipo di cancro individuato rientra tra quelli per cui alla paziente deve essere offerto il test genetico.

»» Donne con tumore dell'utero o dell'endometrio

Per le donne colpite da tumore dell'endometrio (tessuto che riveste l'utero) il tessuto tumorale viene studiato in laboratorio. Il patologo studia il tessuto con colorazioni speciali per valutare l'espressione delle proteine MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. Questa procedura prende il nome di test immuno-istochimico (IHC). Questo test viene oggi eseguito nei tumori dell'utero perché verifica se i geni producono le proteine correttamente. Se il risultato del test mostra una perdita di positività per qualunque di questi geni, si potrebbe trattare di un difetto di funzionamento del gene. In questo caso il medico suggerirà l'esecuzione del test genetico. Il test potrà chiarire se il cancro è causato da un'alterazione genica (quindi si potrebbe fare diagnosi di Sindrome di Lynch). Se si evidenzia perdita di positività per il gene MLH1, ciò potrebbe essere causato da una ragione differente e non dalla Sindrome di Lynch. Per chiarire questo dubbio, il medico potrebbe richiedere un ulteriore test, il test di "iper-metilazione". Se questo è positivo, non sarà necessario procedere al test genetico.

»» Persone con una forte storia familiare di cancro

Solitamente, i test genetici vengono suggeriti a persone con una forte storia familiare di tumore, cioè quando molti parenti stretti nella stessa linea familiare hanno avuto un tumore correlato a uno dei geni nominati in precedenza. Il medico saprà chiarire se si ha una storia familiare di alto rischio. Potrebbe quindi suggerire una consulenza genetica (genetista clinico o consulente genetista) per valutare questo aspetto. Questi specialisti valuteranno, in base alla storia familiare, il rischio di essere portatori di una mutazione genica. Se è già stata individuata una mutazione genica in un parente stretto, il medico può invitare il familiare a sottoporsi al test genetico mirato (la ricerca della variante identificata nel parente). Si chiama test predittivo. Ma basarsi solo sulla storia familiare potrebbe non rilevare qualcuno dei portatori di gene mutato. Circa il 50% (metà) di tutte le persone portatrici di una alterazione che causa tumore ovarico non hanno una storia familiare importante e potrebbero non essere identificate. Ad esempio, parlando di donne con la Sindrome di Lynch, basarsi solo sulla storia familiare potrebbe non identificare il 70% delle persone mutate. Per questo, tutte le donne con tumore dell'ovaio e dell'utero devono sottoporsi al test genetico.

» Comunità con un maggiore rischio di predisposizione genetica al cancro

Alcune comunità presentano una maggiore frequenza di alterazioni geniche. Nella comunità ebraica, il 30/40% dei tumori ovarici e il 10% dei tumori al seno sono legati al gene BRCA. Alcuni sistemi sanitari nazionali offrono i test genetici ai membri di comunità che presentano una maggiore frequenza di alterazioni geniche. Persone di origine ebraica potrebbero ottenere di sottoporsi al test anche senza storia familiare di tumore. Questa pratica si chiama “test di popolazione” e attualmente è attiva in Israele.

Chi propone il test genetico

L’offerta di test genetici varia da Paese a Paese e tra i diversi sistemi sanitari, a volte anche tra i diversi ospedali dello stesso Paese. Molti paesi hanno un sistema basato su consulenti genetisti o genetisti clinici. In questo caso, è il medico che, sulla base della storia familiare di tumore o del tipo di tumore, valuta l’opportunità di effettuare un test genetico. Si viene quindi indirizzati a un consulente genetista o a un genetista clinico per la consulenza e l’effettuazione del test. Insieme, dopo aver acquisito tutte le informazioni necessarie, si deciderà se procedere o meno al test. Se viene individuata un’alterazione o mutazione, è importante che il paziente discuta con il medico su come il risultato influirà sulle cure. Un altro approccio è chiamato “approccio mainstream”. In questo caso, la consulenza e il test possono essere eseguiti da un clinico non genetista, normalmente un oncologo, un chirurgo oncologo o un infermiere clinico specializzato che hanno seguito un training specifico sul counseling genetico. Questa pratica può essere utilizzata per tutte le donne con tumore epiteliale dell’ovaio. Recentemente questo approccio è stato raccomandato anche per le donne con tumore dell’utero di possibile origine ereditaria. Quindi il medico o l’infermiere specializzato spiegheranno i benefici potenziali e gli svantaggi del test genetico. Se ci si sottopone al test e viene evidenziata un’alterazione, si viene indirizzati a un team di genetica clinica.

Questo approccio per le pazienti è stato usato nel Regno Unito e in altri paesi come l’Italia per migliorare l’accesso ai test. Inoltre, si riduce così la lista d’attesa per la consulenza genetica.



Come si esegue un test genetico

Il test viene eseguito su un campione di sangue, come un normale esame ematico. Il DNA estratto dal sangue viene testato in laboratorio alla ricerca di alterazioni geniche. In alcuni casi il test può essere fatto su un campione di saliva.

In questo caso, lo si potrebbe eseguire anche a casa con un kit specifico. E' importante che il test venga eseguito da un laboratorio accreditato. Il test eseguito su campione di sangue o di saliva viene chiamato test germinale.

Per le donne con tumore ovarico, viene eseguito anche il test su tessuto tumorale, chiamato test somatico. Solo le alterazioni individuate nel test germinale (sangue o saliva) possono essere ereditate. Se vengono individuate nel sangue significa che sono state ereditate dai genitori e possono essere trasmesse ai figli.

Se la mutazione viene individuata solo nel tessuto tumorale (test somatico) ma non nel sangue, significa che non è ereditaria. In altre parole, non può essere trasmessa ad altri membri della famiglia.

Tuttavia, il test somatico è utile per indirizzare le cure e offre l'opportunità di ricevere terapie innovative. Il test somatico può essere eseguito sia in contemporanea al test germinale che prima o dopo.

Test parallelo: sia il test somatico che il test germinale sono consigliati alle donne con tumore ovarico eleggibili al test genetico.

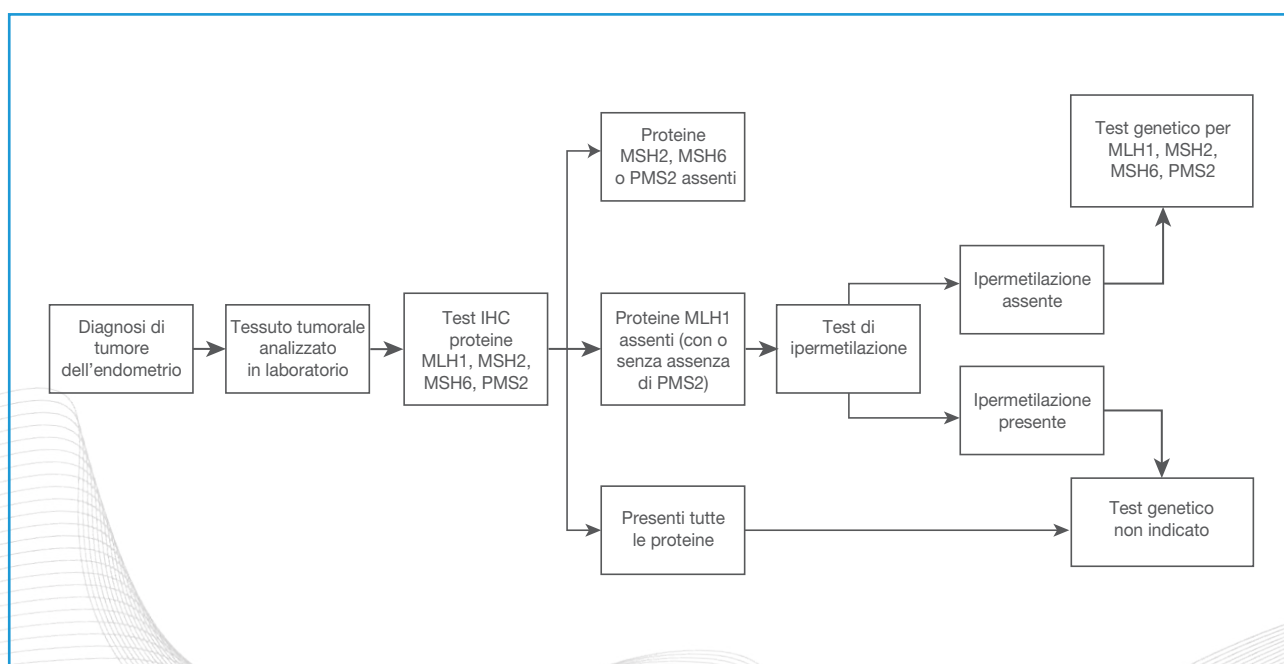


Quali sono i possibili risultati di un test genetico

Il risultato del test genetico dovrebbe essere comunicato da uno specialista appositamente formato. In sintesi, i risultati possibili sono tre:

- a) Risultato positivo** – viene identificata un’alterazione/variante in un gene con significato patogenetico/probabilmente patogenetica e riportata nel referto.
- b) Risultato negativo** – non vengono identificate varianti geniche correlate al tumore. Potrebbero non esserci mutazioni. A volte accade che si trovi una variante genica che viene classificata come “benigna” o “probabilmente” benigna. Ciò significa che la variante identificata non modifica la funzione e non può quindi essere considerata la causa del tumore. Viene quindi considerato risultato negativo (o test non informativo).
- c) Variante di significato incerto (VUS):** il test mostra un’alterazione difficile da interpretare (con significato non noto). Attualmente viene considerato come risultato negativo senza implicazioni immediate. Ma queste varianti in futuro potrebbero essere riclassificate come patogenetiche/probabilmente patogenetiche o essere classificate come benigne.

Vedi la figura sotto:



I tre possibili risultati di un test genetico sono riportati nella Tavola 2.

Tavola 2:

TIPO DI RISULTATO	
Risultato positivo	<p>Indica che c'è un'alterazione in uno dei geni che aumentano il rischio oncologico in una persona e che il tumore è causato da questa predisposizione genetica (variante patogenetica). Questo tipo di risultato può aiutare a:</p> <ul style="list-style-type: none">a) se non si ha ancora avuto una diagnosi di cancro: scegliere il trattamento o la chirurgia di riduzione del rischio.b) se si ha già una diagnosi di cancro - decidere il percorso di terapia.c) suggerire il test genetico ai parenti e permettere loro di intraprendere uno specifico programma di sorveglianza per la riduzione del rischio.
Risultato negativo	<p>Indica che nei geni noti non ci sono alterazioni che possono aumentare il rischio di cancro.</p>
Variante di significato incerto (VUS)	<p>A volte i test genetici individuano alterazioni geniche che non possono essere correttamente interpretate. A volte succede e si parla di Variante di Significato Incerto (VUS). Per la maggior parte delle donne questo risultato non ha implicazioni significative. In presenza di VUS, i parenti non devono sottoporsi al test genetico, né si devono attuare misure di screening o prevenzione. Con l'aumento delle conoscenze scientifiche (test funzionali delle varianti, etc), queste alterazioni possono essere riclassificate come varianti patogenetiche, causa quindi di aumentato rischio di sviluppare tumori.</p>

Cosa succede se il test è negativo

Se il test è negativo, significa che il tumore non è causato da una mutazione nei geni indagati dal test. Probabilmente il rischio di sviluppare il cancro è basso, simile al resto della popolazione generale. Tuttavia, la negatività è limitata ai geni analizzati nel test, quindi bisogna memorizzare quali sono queste alterazioni perché la genetica è in continua evoluzione. Si deve comunque continuare a sottoporsi ai test di screening (come la mammografia per il tumore al seno per le donne oltre i 50 anni).

Se il test è negativo, ma in famiglia ci sono molti altri tumori, e si è in una condizione "di alto rischio", ci si deve rivolgere a un esperto di genetica. Questi provvederà a valutare il rischio sulla base della storia familiare. Potrà anche fornire altri consigli sulla base del rischio riscontrato.

Considerazioni generali sui test genetici

Quali sono i vantaggi dei test genetici

Il test genetico può essere utile per le persone che vi si sottopongono.

- » Il primo vantaggio è che dà alla persona informazioni sul rischio di ammalarsi di cancro.
- » Può ridurre l'ansia di saperlo o di conoscere il motivo per cui ci si ammala.
- » Può permettere di prendere provvedimenti per evitare un secondo tumore nel caso si siano ereditate mutazioni geniche. Se la mutazione è presente, si possono dare informazioni preziose ai parenti.
- » Permette ad altri membri della famiglia di sottoporsi ai test genetici per individuare il loro rischio di ammalarsi e di attuare le strategie utili a ridurre il rischio di cancro, con la sorveglianza o con la chirurgia di riduzione del rischio.
- » Se invece si è già ammalati di cancro, il risultato del test permette ai medici di scegliere la migliore strategia di trattamento per lo specifico tipo di tumore.



Quali sono gli svantaggi dei test genetici

Ci sono alcuni potenziali svantaggi.

- » Innanzitutto, ci sono persone che, ricevuto un risultato positivo del test, si possono sentire spaventate, tristi o angosciate.
- » Altre possono avvertire un senso di colpa legato alla possibilità di trasmettere le mutazioni ai propri figli.
- » Un risultato positivo può influire negativamente anche sulle relazioni interpersonali.
- » In alcune comunità, potrebbe addirittura portare all'esclusione sociale o a scarse prospettive matrimoniali.
- » Il risultato del test potrebbe impattare anche sulla posizione assicurativa.
- » In alcuni paesi esistono delle misure di garanzia per i premi assicurativi di pazienti portatori di mutazioni.

Quindi prima di decidere se sottoporsi al test occorre verificare bene i vantaggi e gli svantaggi collegati.

Implicazioni di un test positivo

Se il test è positivo, significa che è presente una mutazione genica. Questa mutazione aumenta il rischio di sviluppare un secondo tumore. Ciò può aiutare a definire quali altre azioni intraprendere per ridurre il rischio di ammalarsi ulteriormente. Ad esempio, donne con mutazioni BRCA1, BRCA2 o PALB2 hanno un rischio aumentato di sviluppare un tumore al seno. Mentre le donne con la Sindrome di Lynch hanno un maggior rischio di ammalarsi di tumore all'intestino (o del colon retto). Quindi, si può scegliere se aumentare la sorveglianza attiva o attuare misure di riduzione del rischio. Il risultato positivo può anche avere un impatto sulle scelte di cura. I famigliari del malato possono sottoporsi al test genetico per la stessa mutazione. Se positivi, possono scegliere tra le opzioni di screening o di prevenzione per ridurre il rischio.

Implicazioni di un test negativo

Un test genetico negativo indica verosimilmente un basso rischio di sviluppare un tumore ereditario. Questo rischio è simile a quello nella popolazione generale. Le ricerche indicano che un risultato negativo è associato a meno preoccupazioni o ansie. Ma anche se il risultato del test non è positivo, vanno sempre effettuati i test di screening disponibili (ad esempio per il tumore del seno o della cervice uterina).

Confidenzialità di un test genetico

I risultati di un test genetico sono riservati. Ogni persona decide con chi condividerli.

Implicazioni dei test genetici per i singoli tumori

1. TUMORE DELL'OVAIO

Il tumore ovarico colpisce una donna su 50. La maggior parte di questi tumori non è causata da alterazioni geniche. Tuttavia 1 tumore ovarico su 5 è legato ad alterazioni geniche trasmissibili lungo l'asse ereditario. La maggioranza delle donne colpite da tumore ovarico ha più di 50 anni, ed è generalmente già in menopausa. Alterazioni o mutazioni dei geni BRCA1/BRCA2, PALB2, RAD51C, RAD51D e BRIP1 sono collegate a un aumentato rischio di tumore ovarico in più giovane età. I geni legati alla Sindrome di Lynch, MLH1, MSH2 e MSH6 sono associati anche a un aumentato rischio di tumore ovarico. In caso di diagnosi di tumore ovarico, si viene sottoposti sia a un test germinale che a un test somatico.

» TEST GENETICI DOPO LA DIAGNOSI DI TUMORE DELL'OVAIO

Test germinale nel tumore dell'ovaio: il DNA viene esaminato con un campione di sangue o di saliva.

Test somatico nel tumore dell'ovaio: sul tessuto neoplastico si esegue un test di routine alla ricerca di alterazioni nei geni BRCA. Inoltre, in alcuni centri, viene raccomandato il test HRD (Homologous Recombination Deficiency – Deficit di Ricombinazione Omologa) che valuta il deficit dei meccanismi di riparazione attraverso ricombinazione omologa (HRR). Questo test identifica le donne il cui tessuto tumorale presenta un difetto nei meccanismi di riparazione (HRD). In questo pathway sono compresi altri geni, oltre i geni BRCA, che potrebbero mostrare mutazioni. In questo caso si parla di "BRCAness" e anche queste pazienti possono trarre beneficio dalle terapie con PARP inibitori. Il test HRD è quindi fondamentale perché può identificare un numero maggiore di casi rispetto al solo test BRCA. Il test somatico può essere eseguito parallelamente al test germinale, oppure prima o dopo.

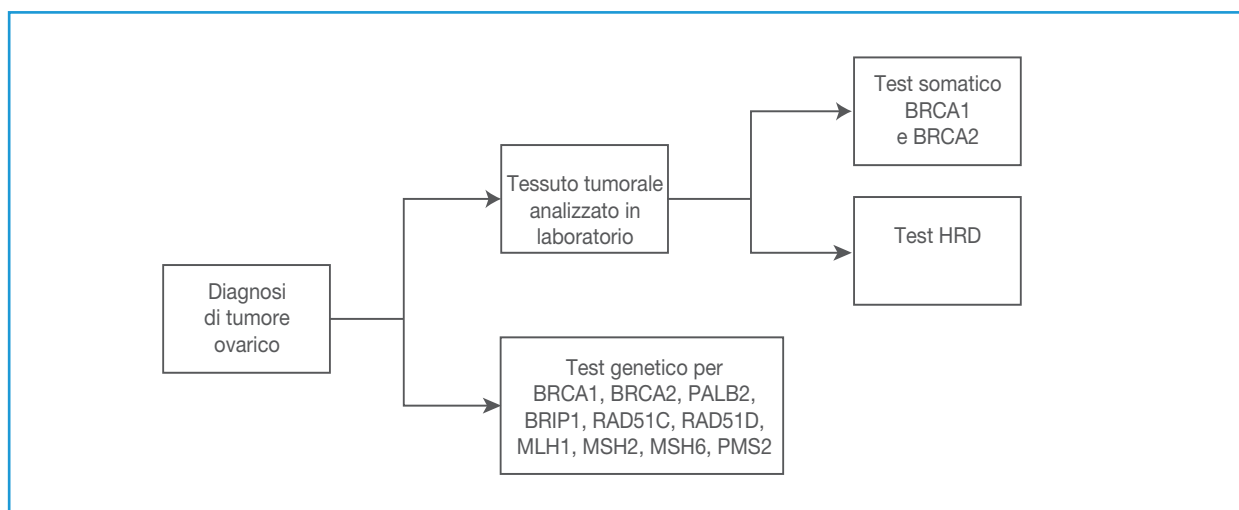
Test parallelo: il test germinale e somatico è raccomandato per tutte le pazienti con tumore dell'ovaio eleggibili al test genetico. Si chiama Test Parallelo.

Cosa succede se in presenza di tumore ovarico il test germinale è positivo

Un risultato positivo indica che si è ereditata una delle alterazioni geniche note associate al tumore dell'ovaio. Si viene quindi inviati al genetista.

- Il risultato confermerà se si è portatori di una alterazione dei geni coinvolti nel tumore dell'ovaio indicati in Tavola 1.
- La presenza di una alterazione dei geni BRCA1 e BRCA2 può indirizzare le terapie future. Potrebbe essere indicata una terapia con PARP inibitori.
- Se si è portatori di una mutazione genica, si può essere inseriti negli studi clinici su nuove terapie. Le informazioni su questo aspetto verranno date dal medico curante.
- Se si è portatori di una mutazione dei geni BRCA1, BRCA2 o PALB2, si ha un aumentato rischio di ammalarsi anche di tumore al seno. Si può decidere di attuare uno stretto programma di sorveglianza per le donne ad alto rischio o scegliere tra le opzioni di riduzione del rischio. Questo permetterà di ridurre il più possibile il rischio di ammalarsi.

- Si potrà accedere a consulenza post-test ed è consigliabile rivolgersi a un esperto di genetica se non lo si è ancora fatto
- Si potrebbe decidere di avvisare i parenti. I membri della famiglia o i parenti possono sottoporsi a test genetico e scoprire se anch'essi sono portatori della alterazione genica e sono ad alto rischio. In generale, a seconda dei Sistemi Sanitari, chi risulta ad alto rischio potrà accedere a tutte le opzioni di diagnosi tempestiva e prevenzione per ridurre il rischio.



Cosa succede se in presenza di tumore ovarico il test somatico è positivo

Significa che c'è una alterazione nel tessuto tumorale. E' importante eseguire anche un test germinale, se non lo si è ancora fatto. Se questo è positivo, il tumore è ereditario con le implicazioni descritte nel paragrafo precedente. Se l'alterazione è assente dal germinale, non è ereditaria e non può essere trasmessa ai propri discendenti. Inoltre, ci saranno implicazioni anche per la terapia, perché si potrà accedere alla cura con PARP poli (ADP-ribosio) polimerasi inibitori, che riducono il rischio di una recidiva.

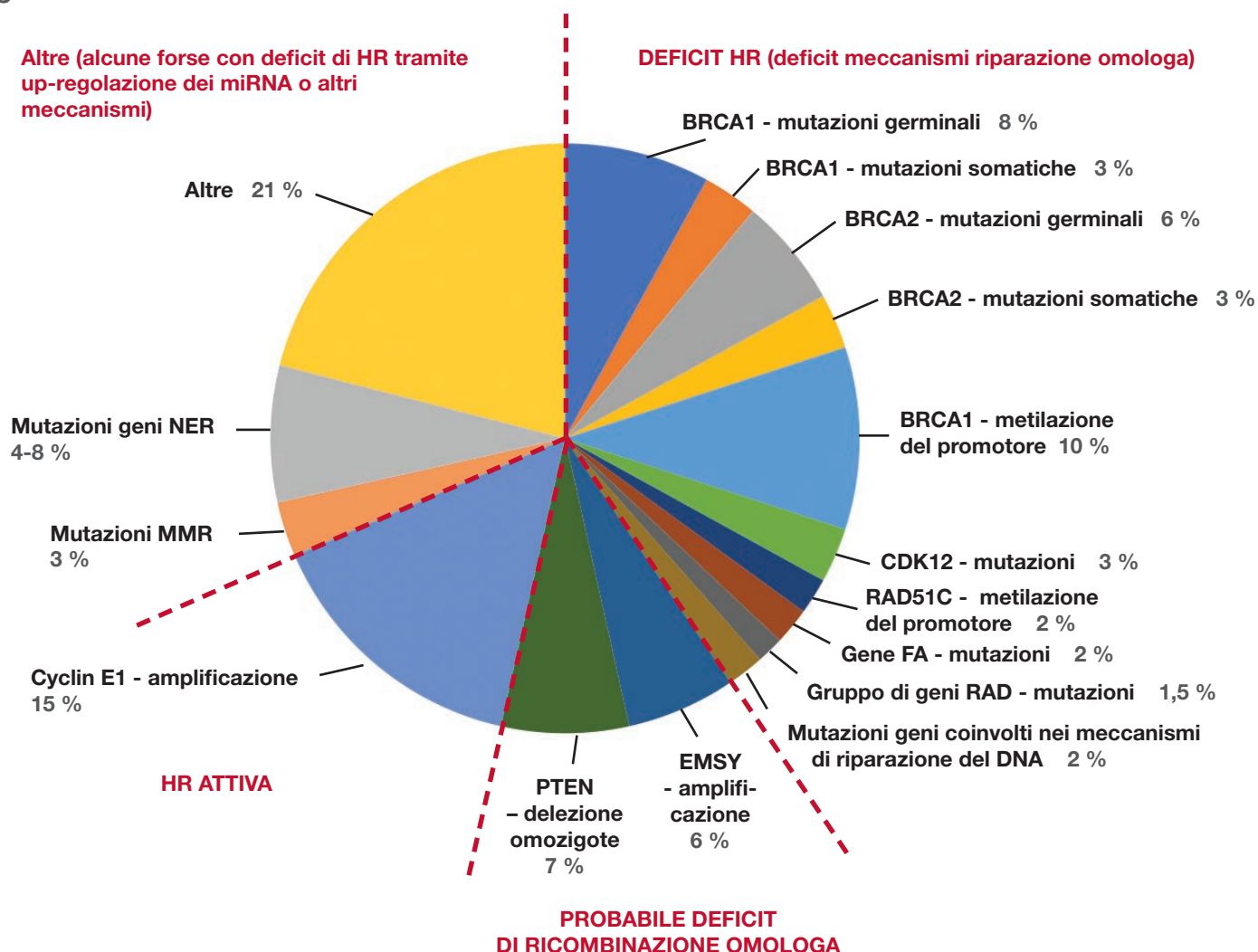
Quali sono gli effetti del risultato del test sulle terapie del tumore dell'ovaio

Questo risultato permette al medico di personalizzare la cura del tumore, con terapie target come i PARP inibitori. Questi farmaci annullano i meccanismi di riparazione del DNA messi in atto dalle cellule tumorali per riprodursi e ne provocano la morte. Le evidenze ci dicono che questi farmaci sono efficaci non solo nelle donne con tumore ovarico BRCA1 e BRCA2 mutato ma anche nelle donne HRD positive, cioè con difetti nello status HRD (Difetto di Ricombinazione Omologa).

Secondo le diverse linee guida nazionali, si può accedere alla terapia con PARP inibitori se i test rivelano una mutazione nei geni BRCA o se il test HRD è positivo e in questo è l'oncologo lo specialista di riferimento. Si può inoltre essere eleggibili a test clinici sui nuovi farmaci e anche in questo caso ci si deve rivolgere al proprio oncologo e al team di cura per avere informazioni sull'argomento.

Può succedere, in alcuni casi, che l'oncologo suggerisca, dopo averne discusso insieme, un trattamento con PARP inibitori anche se il test genetico è negativo. L'accesso alla terapia con PARP inibitori varia da Paese a Paese.

Qui sotto una panoramica delle mutazioni in pazienti con tumore dell'ovaio sieroso di alto grado.



Source: Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discov.* 2015 Nov;5(11):1137-54. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0714. Epub 2015 Oct 13.

Spiegazione del grafico a torta:

Sul lato destro del grafico a torta, vengono elencate le mutazioni BRCA, che rappresentano circa il 20% dei casi di tumore dell'ovaio sieroso di alto grado (se la mutazione è rilevata nel sangue, è ereditaria. Se viene rilevata solo sul tessuto tumorale è somatica, cioè non ereditaria). Di seguito, più in basso, sono indicate le altre mutazioni che interessano fino al 30% di casi di tumore dell'ovaio. Comprendono le cosiddette pazienti HRD positive (Ricombinazione Omologa difettosa). L'altra metà delle pazienti sul lato sinistro della torta sono le pazienti HRD negative (Ricombinazione Omologa attiva).

I PARP inibitori sono più efficaci nel 50% delle pazienti che hanno una mutazione BRCA o che sono HRD positive, cosiddette "BRCAness". Tuttavia, un certo effetto dei farmaci è riscontrabile anche nelle pazienti HRD negative e quindi alcuni PARP inibitori sono approvati dall'EMA (Agenzia Europea del Farmaco) anche per queste pazienti.

» OPZIONI PER RIDURRE IL RISCHIO DI TUMORE DELL'OVAIO

Questa sezione è importante per i familiari che presentano un rischio aumentato di sviluppare un tumore dell'ovaio. Le opzioni per ridurre tale rischio sono numerose e l'oncologo è il punto di riferimento per tutte le informazioni utili.

Vita riproduttiva, stili di vita e prevenzione farmacologica

Pillola anticoncezionale: numerose evidenze scientifiche dimostrano che i contraccettivi orali combinati (estrogeni e progestinici) riducono il rischio di tumore ovarico. Il livello di protezione è tanto più alto quanto più esteso è il periodo di assunzione. I dati disponibili sulla popolazione ad alto rischio dimostrano che il beneficio interessa anche le donne BRCA1/BRCA2 mutate che assumono contraccettivi orali. Alcuni studi indicano che l'uso protratto per almeno 5 anni diminuisce il rischio del 50% e che il beneficio si mantiene negli anni successivi pur attenuandosi nel tempo.

L'effetto dell'uso della pillola anticoncezionale sul rischio di tumore del seno BRCA1/BRCA2 mutato è invece meno noto e diversi studi mostrano risultati contrastanti: alcuni non mostrano un aumento del rischio mentre altri al contrario suggeriscono un rischio aumentato. Mentre l'uso della pillola combinata può essere associato a un aumentato rischio di tumore al seno, l'aumento in assoluto del rischio potrebbe essere poco rilevante, specialmente nelle donne molto giovani. La pillola è invece controindicata nelle donne che hanno avuto il tumore al seno. La decisione se prendere la pillola o meno deve essere discussa con il proprio medico. Vanno considerati i rischi e i benefici oltre alla propria storia clinica e ad altri metodi contraccettivi. In questo modo si può scegliere quale sia la strada migliore da prendere.

Diagnosi genetica pre-impianto (DGP o PGD): alcune donne in età fertile con una alterazione genica ereditaria potrebbero desiderare di eseguire una diagnosi genetica pre-impianto per evitare di trasmettere la loro alterazione genica ai figli. E' una tecnica che interessa la fecondazione assistita con fertilizzazione in vitro (FIV). Gli embrioni sviluppati tramite FIV vengono sottoposti a biopsia e testati per verificare le alterazioni geniche familiari. Gli embrioni che non hanno queste alterazioni e che sono considerati adatti vengono impiantati nell'utero per dar seguito alla gravidanza. L'accesso alla DGP varia da Paese a Paese.

Chirurgia profilattica

La chirurgia profilattica del tumore dell'ovaio si attua con la rimozione di entrambe le tube e le ovaie. Si chiama salpingo-ovariectomia e viene offerta alle donne con un rischio aumentato di tumore dell'ovaio. Di solito viene eseguita in laparoscopia una volta che il desiderio di maternità è stato soddisfatto. Generalmente si esegue dai 35 anni in poi, quando il rischio di tumore comincia ad aumentare. Nelle donne con casi di malattia in famiglia sviluppata in giovane età, di solito può essere effettuata 5 anni prima rispetto all'età della diagnosi di tumore nella famiglia stessa. La procedura riduce significativamente il rischio di tumore ovarico. Può rimanere un piccolo rischio di cancro peritoneale, che si comporta come il tumore dell'ovaio.

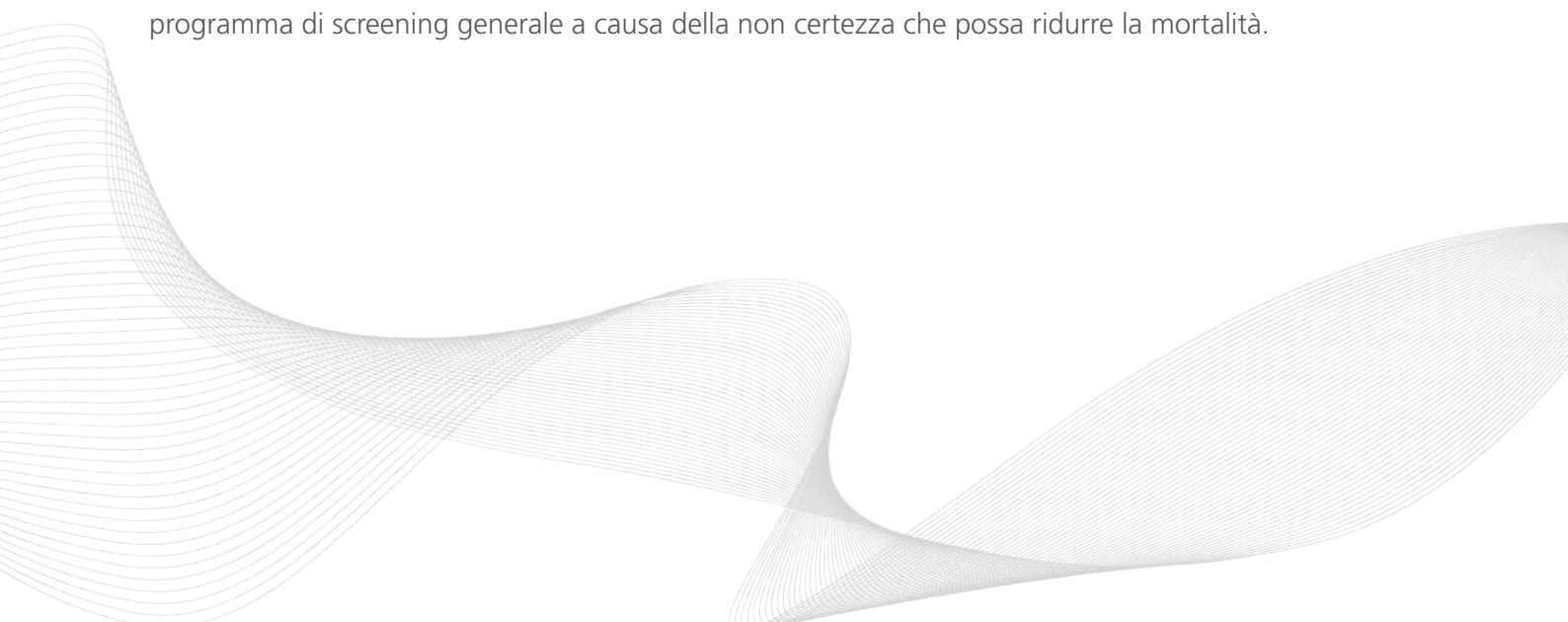
Una rimozione precoce delle ovaie nelle donne giovani dà avvio alla menopausa. Ne derivano sintomi come vampate di calore, sudori notturni, alterazioni dell'umore e della concentrazione, secchezza vaginale o problemi sessuali.

La menopausa precoce può causare anche fragilità ossea e problemi cardiaci negli anni successivi. Questi effetti indesiderati si possono ridurre con la terapia ormonale sostitutiva. Questa terapia può essere seguita senza problemi da donne che non hanno avuto tumore al seno e non hanno altre controindicazioni. E' consigliata fino all'età di 51 anni (età media della menopausa) alle donne che entrano precocemente in menopausa chirurgica. Questi aspetti vanno chiariti con il medico curante. Oggi, i ricercatori ritengono che la maggior parte dei tumori ovarici origini dalle tube. E' allo studio un'alternativa per ridurre il rischio di tumore ovarico evitando al tempo stesso la menopausa precoce. La metodica prevede due fasi: nella prima vengono rimosse le tube (salpingectomia precoce) e si riduce il rischio di tumore ovarico senza causare menopausa precoce; nella seconda si rimuovono le ovaie. Questo può avvenire più avanti a richiesta della paziente o all'ingresso naturale in menopausa. Questo tipo di intervento si chiama ovariectomia ritardata. Tuttavia, non è ancora noto quale sia l'esatta percentuale di riduzione del rischio con la sola rimozione delle tube. E' un approccio che attualmente è consigliato nell'ambito di studi clinici. Potrebbe essere un metodo valido per le donne giovani, che hanno un elevato rischio di ammalarsi di tumore ovarico e desiderano ridurre questo rischio, rimandando però la chirurgia per non dover affrontare i problemi legati a una menopausa precoce. Questo metodo permette di ridurre in parte il rischio conservando la funzionalità delle ovaie e ritardando la menopausa. Dovrebbe essere applicato nell'ambito di uno studio clinico e proposto a donne dai 30 anni in su.

Screening o sorveglianza per il tumore ovarico

Attualmente non esiste un test di screening per il tumore ovarico. Un gran numero di studi ha indagato questa possibilità nella popolazione femminile in generale. Questi studi hanno utilizzato ecografia e test ematico CA125 ma purtroppo non sono riusciti a dimostrare che questo approccio abbia salvato vite.

Nelle donne ad alto rischio, lo screening annuale con ecografia o test Ca125 non ha dato particolari benefici e non è consigliato o raccomandato. Nelle stesse si è studiato un approccio con uno screening ogni 4 mesi condotto usando un algoritmo matematico basato su Ca125. Questo metodo ha dimostrato di individuare il tumore nelle donne che avevano scelto di rimandare la chirurgia profilattica. Sebbene questo tipo di screening possa individuare precocemente il cancro, rimane tuttora non utilizzabile come programma di screening generale a causa della non certezza che possa ridurre la mortalità.



2. TUMORE DELL'UTERO (O DELL'ENDOMETRIO)

Il tumore dell'utero o dell'endometrio colpisce il tessuto che riveste l'utero. E' il tumore ginecologico più comune. Di solito si sviluppa dopo la menopausa, tra i 60 e i 70 anni. Il 3% (1 su 33) di tutti i tumori dell'utero è legato ad alterazioni geniche. La più comune causa genetica è la cosiddetta Sindrome di Lynch, nella quale sono presenti alterazioni nei geni che riparano il DNA, chiamati geni del mismatch repair (MMR). Sono i geni MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. Se si è portatori di Sindrome di Lynch, c'è un aumentato rischio di sviluppare anche altri tumori. I più comuni sono utero, intestino e ovaio. Esiste anche un leggero aumento del rischio di cancro dello stomaco, del tratto urinario, del pancreas e del cervello. In alcuni Paesi europei esiste uno screening per la diagnosi precoce di alcuni tumori legati alla Sindrome di Lynch.

TEST GENETICI PER CHI HA AVUTO UN TUMORE DELL'ENDOMETRIO O DELL'UTERO.

Cosa significa un test germinale positivo dopo diagnosi di tumore dell'utero?

Significa che è presente un'alterazione di MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2 cioè che si ha la Sindrome di Lynch.

- Aumenta il rischio di tumore dell'intestino (colon-retto)
- Un regolare screening con colonscopia può ridurre il rischio di cancro. Si raccomanda di eseguirlo ogni due anni.
- E' stato dimostrato che l'aspirina riduce il rischio di cancro dell'intestino ed è raccomandata nella Sindrome di Lynch. Potrebbe essere efficace anche per ridurre altri tipi di cancro causati da questa sindrome. La terapia con aspirina va decisa con il medico.
- Il test per la ricerca dell'*Helicobacter Pylori* nello stomaco, seguito da un ciclo di antibiotici nelle persone positive al batterio, può ridurre definitivamente il rischio di cancro allo stomaco.
- Uno stile di vita sano può ridurre il rischio di tumore dell'intestino o di altri tumori non ginecologici: si consiglia di fare attività fisica, mantenere il peso forma e seguire una dieta ricca di fibre.
- Si possono informare i parenti. I familiari e altri parenti possono sottoporsi al test genetico. Potranno così scoprire se anche loro hanno questa mutazione genica e sono ad alto rischio. Chi risulta portatore della mutazione, ha a disposizione varie opzioni di diagnosi precoce e di riduzione del rischio.
- Si suggerisce di parlare a un esperto di genetica (consulente genetista o genetista clinico) se non lo si è ancora fatto.

Come ridurre il rischio di tumore dell'utero o endometrio

Questa sezione è importante per i membri della famiglia che hanno la Sindrome di Lynch e non hanno sviluppato il tumore dell'endometrio. Ci sono delle opzioni per ridurre il rischio di tumore e il medico può fornire tutte le informazioni utili a questo fine.

Prevenzione farmacologica

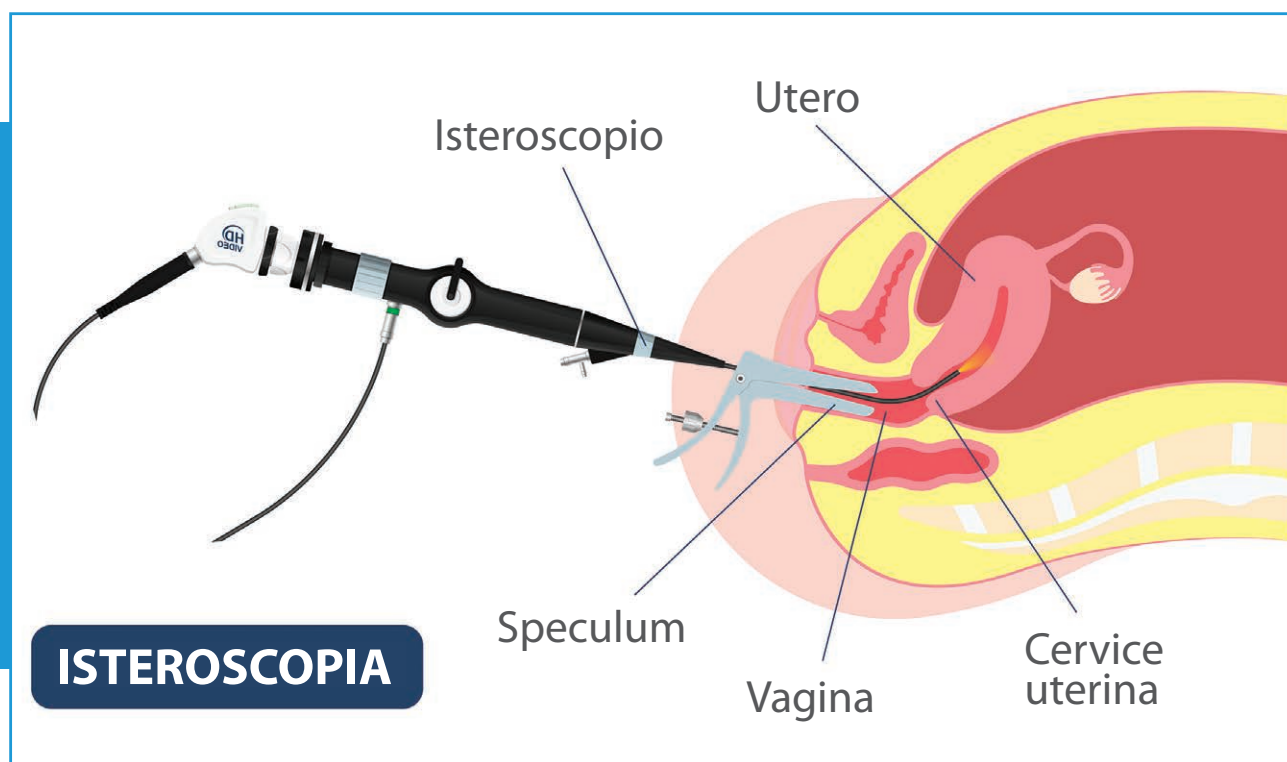
Alle donne con Sindrome di Lynch si raccomanda di assumere aspirina. Sebbene manchino dati completi specifici sul tumore dell'endometrio, è provato che in queste persone l'aspirina riduce il rischio di tumore dell'intestino e di tumore in generale.

Gli studi dimostrano che anche la pillola anticoncezionale riduce il rischio di tumore dell'utero (o dell'endometrio). La decisione di assumere un contraccettivo va discussa con il proprio medico analizzandone i vantaggi al pari della propria storia familiare e delle varie metodiche contraccettive.

Un dispositivo intrauterino che contenga progesterone (chiamata anche spirale ormonale) inserita nell'utero, può ridurre il rischio di tumore dell'endometrio. Ha anche un'efficacia contraccettiva. In alcune donne è usata anche per controllare i sintomi di sanguinamento copioso. Tuttavia non sono disponibili dati specifici nelle donne con Sindrome di Lynch.

Screening o sorveglianza e chirurgia profilattica

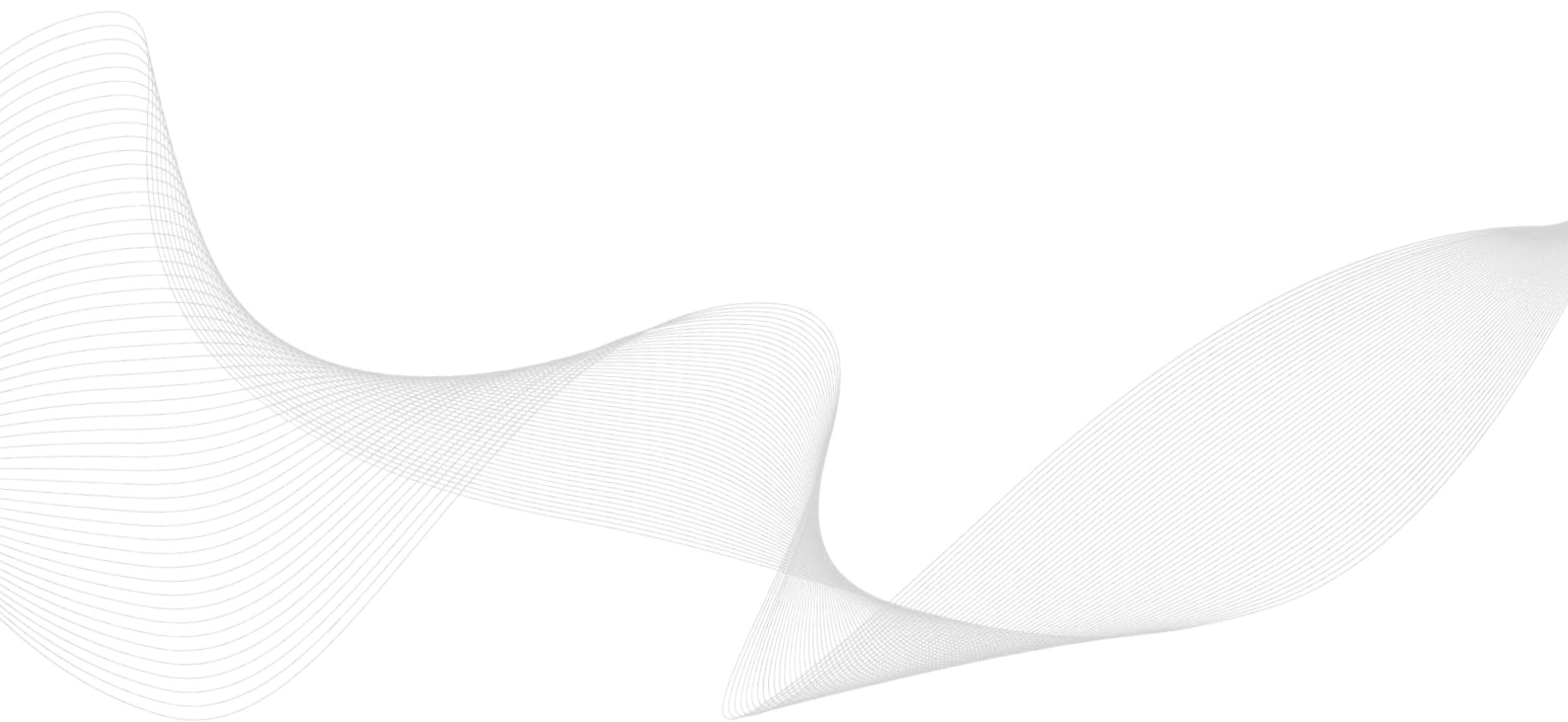
Alle donne con Sindrome di Lynch, si raccomanda uno screening regolare per tumore dell'intestino, cioè la colonscopia. Andrebbe eseguita ogni due anni. I portatori della mutazione dei geni MLH1 o MSH2 dovrebbero sottoporsi a colonscopie regolari a partire dai 25 anni, i portatori di mutazione di MSH6 o PMS2 a partire dai 35 anni. E' stato dimostrato che in questo modo si riduce il rischio di tumore dell'intestino. Dopo un'isterectomia alcune donne possono soffrire di più durante la colonscopia.



Per questo l'esame deve essere gestito in modo indolore sì che l'esperienza positiva induca le persone con Sindrome di Lynch a ripetere regolarmente questo controllo preventivo.

In alcuni paesi, lo screening per il tumore dell'endometrio viene proposto a partire dai 35 anni. Si effettua con ecografia annuale e campioni del rivestimento dell'utero. Questi campioni possono essere prelevati durante l'isteroscopia che è un'ispezione dell'utero con un piccolo endoscopio. I dati sui benefici dello screening per il cancro dell'endometrio sono limitati. Sebbene sia possibile individuare situazioni pre-cancerose o tumori precoci, i dati non confermano che si diminuisca la mortalità. C'è ancora molto da studiare in questo ambito. I pro e i contro della sorveglianza/screening vanno discussi con il proprio medico. E' anche opportuno che ogni donna tenga il proprio calendario mestruale e approfondisca con il proprio medico le ragioni di ogni sanguinamento anomalo.

La chirurgia è molto efficace per prevenire il tumore dell'endometrio e dell'ovaio nelle donne con la Sindrome di Lynch. La prevenzione chirurgica prevede la rimozione dell'utero (isterectomia), la rimozione delle tube (salpingectomia) e delle ovaie (ovariectomia). Questo perché le donne con Sindrome di Lynch hanno anche un aumentato rischio di sviluppare un tumore ovarico ad eccezione delle donne con mutazione del gene PMS2. Di solito si propone questo approccio a partire dai 40 anni. Alle donne che di conseguenza entrano in menopausa precoce si consiglia la Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) fino al raggiungimento dei 51 anni se non ci sono altre controindicazioni.



3. PREVENIRE IL TUMORE AL SENO EREDITARIO

Il tumore al seno è il tipo di cancro femminile più comune. Per chi non ha alterazioni geniche, il rischio di sviluppare un tumore al seno è di 1 donna su 7. Alcuni geni che aumentano il rischio di tumore ovarico sono collegati anche ad un rischio maggiore di sviluppare tumore al seno. Questi geni sono il BRCA1, il BRCA2 e il PALB2. Il rischio di ammalarsi di tumore al seno (fino a 80 anni) per le donne portatrici di mutazione BRCA1 è del 72%, per le portatrici di mutazioni del BRCA2 è del 69% e per le portatrici di mutazione PALB2 è del 53%.

Esistono inoltre altri geni correlati a un rischio moderato di tumore al seno. Tra questi, i geni del tumore ovarico RAD51C (rischio del 21%) e RAD5D (rischio del 20%). Ogni donna dovrebbe fare controlli regolari al seno, indipendentemente dalla presenza di una alterazione genica.

Per le donne portatrici di mutazioni geniche esistono opzioni di screening e di riduzione del rischio per il tumore mammario. E' consigliabile consultare un esperto di genetica (genetista clinico o consulente genetista) e il senologo per discutere del rischio individuale e delle opzioni di gestione del rischio. Questi esperti valuteranno la mutazione genica della paziente e la sua storia familiare.

Screening e diagnosi precoce

Alle donne con un alto rischio genetico o una forte storia familiare di tumore al seno, si raccomanda di sottoporsi più frequentemente a screening. A seguito di una valutazione del rischio da parte degli specialisti, questa raccomandazione può essere estesa a donne con rischio moderato, specialmente se con una forte storia familiare di tumore.

L'esame più comune per il tumore al seno è la mammografia. Si tratta di un particolare tipo di esame radiologico e viene usato per le donne oltre i 40 anni. Per le donne con meno di 40 anni, la mammografia non è considerata una tecnologia ottimale, perché il tessuto del seno può essere denso. Infatti, un tessuto del seno denso rende difficile individuare le possibili alterazioni. Le giovani donne ad alto rischio di tumore al seno vengono esaminate con la risonanza magnetica tra i 30 e i 50 anni e successivamente con la mammografia. Ci sono comunque differenze di metodo da Paese a Paese.

Farmaci per prevenire il tumore al seno

A chi non ha sviluppato un tumore al seno e non sta considerando la chirurgia profilattica è possibile che venga suggerita la chemioprevenzione, vale a dire l'assunzione di farmaci per ridurre il rischio di cancro. Gli studi dimostrano che assumere per 5 anni farmaci come il Tamoxifene, il Raloxifene o Anastrozolo può diminuire il rischio di tumore al seno. La decisione deve essere presa dopo aver considerato i rischi e i benefici e deve essere concordata con il proprio medico.

Chirurgia di riduzione del rischio

Le donne con un alto rischio di tumore al seno (di solito maggiore del 30-40% nel corso di tutta la vita) potrebbero anche decidere di sottoporsi a mastectomia bilaterale, cioè alla rimozione di entrambi i seni. La decisione di sottoporsi a questa operazione dovrebbe essere presa dopo un consulto con un chirurgo senologo specializzato. Si può anche considerare di intervenire con la chirurgia ricostruttiva sia durante che dopo la mastectomia. La mastectomia riduce il rischio di cancro al seno del 90-95%.

Glossario

DNA - Acido desossiribonucleico

Mutazione genica – errore o alterazione in un gene

PARP inibitore - gli inibitori di Poli (ADP-ribosio) polimerasi sono una nuova classe di farmaci anti-cancro usati nella cura del tumore ovarico

Test germinale – eseguito su DNA estratto da prelievo di sangue, saliva o altro materiale organico per individuare la presenza di mutazioni in geni che predispongono al cancro

Test somatico – eseguito su DNA estratto da tessuto tumorale per la ricerca di mutazioni geniche nelle cellule tumorali

Test parallelo – il test su tessuto tumorale eseguito contemporaneamente al test germinale

PGD - Diagnosi genetica pre-impianto, una procedura di fecondazione in vitro per evitare la trasmissione di mutazione genica alla prole



Engage ringrazia gli autori, i contributors e i membri del Comitato Direttivo di ENGAGe per la loro costante disponibilità e per il loro contributo nell'aggiornamento delle schede informative.

*ENGAGe desidera inoltre esprimere sincera gratitudine agli autori
Prof. Dr. Ranjit Manchanda (UK), Dr. Michail Sideris (UK),
Dr. Monika Sobokan (UK, Slovenia), Ms. Tracie Miles (UK),
Lisa Cohen (Israel) and Birthe Lemley (DK).*

Contatti ENGAGe:

Pagina web: <https://engage.esgo.org/>

Email: engage@esgo.org

Facebook: <https://www.facebook.com/engage.esgo>

Edizione italiana a cura di ACTO – Alleanza contro il Tumore Ovarico
ACTO ringrazia la Dott.ssa Maurizia Grasso (I) per la revisione scientifica
ENGAGe raccomanda di contattare l'associazione pazienti del proprio Paese

