

# TEST GENETICO BRCA1 E BRCA2

## ***Che cos'è il test genetico BRCA1/BRCA2 ?***

Nella metà degli anni '90, a seguito di studi condotti su rare famiglie in cui numerosi casi di tumore al seno e/o tumori all'ovaio erano stati diagnosticati in donne di giovane età, sono stati identificati due geni, **BRCA1** e **BRCA2** (**BR**east **CA**ncer 1 e 2).

La scoperta che una mutazione ereditaria di BRCA1 o BRCA2 era presente nelle donne malate ma non nelle donne sane di queste famiglie ha permesso di affermare che donne portatrici di mutazioni dei geni BRCA ed appartenenti a quel tipo di famiglie sono ad alto rischio di sviluppare un tumore al seno (attorno all'80% se si considera un arco di vita fino ai 70 anni: ovvero 80% di probabilità di sviluppare la malattia se si vive fino a 70 anni ma nessuna informazione certa su quando)<sup>1</sup> e all'ovaio (40-60% se si considera un arco di vita fino ai 70 anni, con rischio aumentato soprattutto a partire dai 40anni).

Ciò ha consentito lo sviluppo di test di laboratorio in grado di identificare alterazioni ereditarie nei geni BRCA1 e BRCA2 per finalità cliniche (**test genetici**).

## ***Quando è indicato eseguire un test genetico BRCA1/BRCA2 ?***

Il tumore della mammella è una malattia frequente nella nostra popolazione al di sopra dei 50 anni d'età mentre il tumore maligno dell'ovaio è una malattia relativamente poco frequente.

Studi di tipo epidemiologico hanno dimostrato che donne con familiari di primo grado (madre, sorelle, figlie) che hanno sviluppato uno di questi tumori hanno un rischio aumentato (circa due-tre volte nel caso del tumore della mammella e tre-quattro volte nel caso di tumore dell'ovaio) di sviluppare anch'esse la stessa malattia nell'arco della loro vita rispetto a donne senza tale storia familiare .

E' noto che in alcune famiglie il tumore del seno e/o dell'ovaio si presenta in circa la metà delle donne della famiglia che sono figlie di donne malate<sup>2</sup> secondo i caratteri propri delle malattie ereditarie dovute ad alterazioni di una delle due copie di specifici geni <sup>3</sup>.

---

<sup>1</sup> Il rischio di sviluppare tumore al seno non è il 100% perché anche in queste famiglie si sono osservati dei casi di donne con mutazione BRCA1 che non hanno sviluppato tumore neppure in età avanzata.

<sup>2</sup> Gli uomini di queste famiglie, di solito, non sviluppano il tumore ma le loro figlie possono invece ammalarsi per aver ereditato dal padre il gene alterato.

<sup>3</sup> Ciascun individuo possiede due copie per ciascun gene, una ereditata dal padre ed una dalla madre. I **geni** sono quelle parti del DNA che contengono sia il messaggio necessario alla cellula per costruire una data proteina (questa parte del gene è detta perciò "codificante") sia i segnali per la lettura di tale messaggio, ad esempio per far sì che il messaggio venga utilizzato solo in determinate situazioni di vita della cellula o in particolari tipi di cellule (queste parti del gene sono dette perciò "regolatrici"). Le alterazioni di un gene in grado di produrre un effetto dannoso sulla lettura del messaggio genetico (perché alterano il messaggio stesso o perché determinano una sua lettura in modi e tempi sbagliati) vengono dette **mutazioni** per distinguerle da

Dal 1995 ad oggi numerosi gruppi di ricerca in tutto il mondo hanno cercato di capire quale sia la percentuale di casi familiari di tumore al seno e/o all'ovaio riconducibile a mutazioni ereditabili dei geni BRCA1/BRCA2. Per far ciò, oltre alle famiglie invitate a partecipare agli studi negli anni '90, molte altre famiglie con varie combinazioni di storie di tumore al seno e/o all'ovaio (in termini di numero di casi ed età d'insorgenza della malattia) sono state inserite in progetti di ricerca riguardanti BRCA1 e BRCA2 che sono, in parte, ancora in corso. Inoltre, mutazioni in questi geni sono state anche ricercate in donne con tumore del seno o dell'ovaio, indipendentemente dalla loro storia familiare.

Dai risultati delle analisi mutazionali oggi disponibili si può dedurre che la probabilità di trovare una mutazione BRCA1/2 è alta (più del 50%) soprattutto quando la storia familiare riporta numerosi casi di tumore al seno e/o casi di tumore all'ovaio in giovane età mentre, ad esempio, la presenza di un solo caso di tumore al seno in giovane età (meno di 40 anni) sembra riconducibile ad una mutazione BRCA1/2 in meno del 10% dei casi.

Da questi studi è emersa un'altra importante informazione: il rischio di cancro associato a specifiche mutazioni BRCA1/BRCA2 sembra essere più alto nelle donne portatrici di mutazione selezionate perché appartenenti a famiglie 'ad alto rischio' rispetto a quello di donne portatrici di mutazione non appartenenti a tali famiglie.

Quindi, le attuali stime sul rischio di cancro associato a specifiche mutazioni BRCA1/BRCA2 sono di tipo preliminare e non conosciamo i fattori in grado di modulare l'effetto di una mutazione nelle singole donne.

Tutto ciò deve essere tenuto presente nel momento in cui si decide di prendere in considerazione una o l'altra delle ipotesi di sorveglianza o di riduzione del rischio oggi proposte ai soggetti portatori di mutazioni BRCA1 (vedi oltre).

### ***Il risultato del test genetico BRCA1/BRCA2 serve per poter escludere la possibilità che la mia storia familiare e/o personale di tumore della mammella e/o dell'ovaio sia riconducibile ad un fattore ereditario ?***

No, la mancata identificazione di una mutazione BRCA1/BRCA2 nel DNA di una persona malata della famiglia non consente di escludere una base ereditaria della ricorrenza di malattia nella famiglia sia perché le tecniche oggi utilizzate nell'esecuzione del test genetico BRCA1/BRCA2 non sono in grado di mettere in evidenza tutte le mutazioni possibili<sup>4</sup> sia perché altri geni, noti o ancora non noti, potrebbero essere implicati in questo caso specifico.

In altre parole, se non si riuscisse ad identificare alcuna alterazione di sicuro significato biologico, il test BRCA1/BRCA2 sarebbe 'non informativo' perché in questo momento il non vedere una mutazione in un soggetto che ha avuto la malattia a sospetta base genetica non vuol dire che il rischio genetico sia sicuramente assente. Ad esempio, mutazioni ereditabili di geni quali p53, PTEN e hMSH2 sono state associate ad un aumentato rischio di sviluppo di tumori della mammella o dell'ovaio in alcune famiglie in cui erano evidenti anche altri tipi di tumore. Tutti questi geni (e probabilmente in futuro anche altri) potrebbero essere presi in considerazione quali possibili test genetici qualora BRCA1/BRCA2 risultassero apparentemente normali.

---

quelle varianti geniche che non hanno particolare significato funzionale. Non sempre è possibile distinguere con facilità tra queste due situazioni.

<sup>4</sup>I geni corrispondono a parti di DNA di lunghezza spesso così grande (rispetto alla capacità di analisi delle tecniche attuali) che risulta impossibile esaminarli punto per punto. Così, per quasi tutti i geni noti, la ricerca delle mutazioni si concentra su quelle parti del DNA che contengono il messaggio necessario per costruire la proteina (dove in genere si trovano la maggior parte delle mutazioni) o in regioni che sono state già individuate come sede frequente di mutazione.

## **Qual'è, quindi, l'utilità di eseguire il test genetico BRCA1/BRCA2 ?**

In presenza di una storia familiare e/o personale suggestiva della possibile presenza di una mutazione BRCA1/BRCA2<sup>5</sup>, vi è il sospetto che alcune persone della famiglia siano portatrici di una significativa suscettibilità ereditaria al tumore della mammella (dal 40 all'80% se si considera un arco di vita fino ai 70 anni, ovvero 40-80% di probabilità di sviluppare la malattia se si vive fino a 70 anni ma nessuna informazione certa su quando) e dell'ovaio (15-60% se si considera un arco di vita fino ai 70 anni, con rischio aumentato soprattutto a partire dai 40 anni).

Le persone che hanno già sviluppato un tumore sono potenzialmente interessate al risultato del test perché se viene identificata una mutazione BRCA1/BRCA2 è opportuno discutere le opzioni disponibili per la prevenzione del secondo tipo di neoplasia associato alla presenza di mutazione BRCA1/BRCA2.

I parenti stretti (genitori, fratelli/sorelle, figli/e)<sup>6</sup> di una persona malata sono potenzialmente interessate al risultato del test perché se viene identificata una mutazione BRCA1/BRCA2 è possibile eseguire la ricerca diretta di quella specifica mutazione in ciascuno di loro mediante un semplice prelievo di sangue.

Solo per chi ha ereditato la mutazione è utile discutere le opzioni attualmente disponibili per le persone ad alto rischio di sviluppare tumore della mammella e dell'ovaio.

Chi non ha ereditato la mutazione, infatti, ha un rischio paragonabile a quello delle altre donne della sua età.

## **Qual'è la probabilità di ereditare una mutazione BRCA1/BRCA2 ?**

Ogni persona ha due copie di ciascun gene, una ricevuta dal padre e una ricevuta dalla madre. Quindi, se il padre o la madre di una data persona possiede una copia alterata di un gene, quella persona ha il 50% di probabilità di averlo ereditato.

---

<sup>5</sup>La probabilità che una mutazione BRCA1/BRCA2 sia presente non è mai 0%, anche in assenza di familiarità e storia personale. Tuttavia, le mutazioni ereditabili di questi geni sono molto rare nella nostra popolazione (sono, però, relativamente più frequenti in alcune popolazioni, come ad esempio gli ebrei Ashkenazi e gli islandesi). Sulla base degli studi effettuati in questi ultimi anni, è possibile stimare la probabilità di mutazione BRCA1/BRCA2 in una data famiglia sulla base delle caratteristiche della storia familiare (numero di casi, tipo di tumore, età alla diagnosi) e della struttura della famiglia (rapporto tra sani e malati, maschi e femmine). Queste stime sono indicative e la loro attendibilità è legata a fattori non modificabili (struttura della famiglia, mancanza di documentazione negli ascendenti) e alla possibilità di recuperare informazioni nei collaterali distanti (relazioni familiari).

<sup>6</sup>Le mutazioni BRCA1/BRCA2 predispongono a due tumori che sono tipici del sesso femminile. Tuttavia, è stato osservato che gli uomini portatori di mutazione BRCA2 hanno un rischio aumentato di sviluppare tumore della mammella.

## **Qualora il test genetico indicasse la presenza di un rischio aumentato, quali misure di prevenzione si possono seguire ?**

### **Tumore del seno**

La mammografia è uno strumento efficace per la diagnosi precoce di tumore del seno nelle donne con più di 50 anni. Più problematica è la sorveglianza nelle donne giovani, in particolare al di sotto dei 40 anni. Alle donne a rischio in quanto portatrici di una mutazione BRCA1 vengono oggi proposte misure di sorveglianza clinica e strumentale definite da specifici protocolli di ricerca. Utilizzando i metodi diagnostici disponibili (dall'ecografia alla mammografia fino alla risonanza magnetica) in combinazione con la visita clinica e ad intervalli brevi (6 o 12 mesi) tra un controllo e l'altro, si cerca di individuare eventuali tumori il più presto possibile. In generale, infatti, tumori di più piccole dimensioni sono poi anche più facilmente curabili. L'efficacia di questi vari protocolli di stretta sorveglianza è però oggi non ancora nota perché questo tipo di valutazioni richiede tempo e un grande numero di osservazioni. Bisogna qui ricordare che, in generale, qualora venga fatta una diagnosi di tumore al seno la combinazione degli interventi chirurgici e chemioterapici oggi utilizzati consente un buon controllo della malattia e porta a guarigione in circa i due terzi dei casi.

Occorre, inoltre, menzionare che l'identificazione di un rischio genetico di sviluppare un tumore al seno in giovane età fa sì che venga preso anche in considerazione l'intervento chirurgico di rimozione della ghiandola mammaria al fine di eliminare il "tessuto bersaglio" e, quindi, ridurre notevolmente il rischio di tumore. Come si può ben capire, questo tipo di proposta è molto aggressiva nei confronti del nostro corpo (come ogni intervento di rimozione chirurgica di una certa entità) e per di più riguarda una parte del corpo femminile che ha molti significati anche psicologici, estetici, sociali. Donne con storie familiari di tumore al seno molto pesanti hanno deciso di eseguire questo tipo di intervento anche prima che fosse disponibile il test genetico, unicamente sulla base del loro vissuto familiare.

### **Tumore dell'ovaio**

Al fine di cercare di identificare il tumore dell'ovaio nelle sue prime fasi di sviluppo<sup>7</sup>, così da ridurre il rischio di malattia più difficilmente curabile, è possibile pensare di utilizzare una serie di metodi diagnostici clinici e strumentali. In particolare, lo stato delle ovaie può essere valutato mediante ecografia transvaginale<sup>8</sup> eseguita periodicamente (ogni 6 mesi è l'intervallo proposto in vari centri nazionali ed internazionali). Poiché in molti casi la presenza di un tumore ovarico si accompagna all'elevazione nel sangue di un marcatore detto CA125, la determinazione dei livelli di CA125 viene spesso utilizzata come metodo di screening da affiancare al controllo ecografico. Questi metodi di screening possono però dare con una certa frequenza risultati ambigui che inducono ansia ed ulteriori esami strumentali. Inoltre, il loro reale beneficio in termini di diagnosi precoce e miglior possibilità di cura rimane oggi ancora largamente presunto.

In alternativa, la rimozione chirurgica dell'organo a rischio è un modo possibile di ridurre il rischio di sviluppare malattia. Poiché il rischio di tumore dell'ovaio diviene significativo solo dai 40anni, l'ooforectomia viene solitamente presa in considerazione da donne che hanno già esaudito il loro desiderio di maternità. L'intervento non è molto impegnativo dal punto di vista chirurgico (ma

---

<sup>7</sup>La storia naturale di questo tipo di tumore è poco conosciuta. Molti casi vengono oggi diagnosticati quando la malattia è di una certa entità e non è chiaro se ciò sia legato principalmente alla rapidità con cui la malattia è in grado di evolvere oppure al ritardo nell'esecuzione delle indagini per mancanza di sintomi specifici.

<sup>8</sup>In particolare, l'ecografia transvaginale con color flow Doppler.

sappiamo che ogni intervento medico non è mai privo di rischio) ed è oggi l'unica opzione che può ridurre il rischio di malattia (rimozione di >95% del tessuto bersaglio). Tuttavia, i pochi dati disponibili indicano che l'asportazione delle ovaie non elimina del tutto il rischio di tumore ovarico.

### ***Cosa è consigliabile fare qualora i test genetici non individuassero mutazioni ereditabili e/o qualora io decidessi di non essere per il momento interessata all'esecuzione di un test genetico ?***

In assenza di un test genetico che ci dica se il rischio di tumore è elevato oppure pari a quello delle altre donne della Sua età, non possiamo che confrontarci con una situazione, la storia familiare e/o personale.

In altre parole, in assenza di informazioni derivabili dal test genetico, tutte le opzioni sopra discusse (chirurgia, sorveglianza più o meno intensa) rimangono valide qualora le caratteristiche della storia familiare e/o personale suggeriscano la presenza di una situazione di alto rischio su base genetica.

### ***Considerazioni finali***

E' importante, a nostro avviso, nel decidere se intraprendere o meno il test genetico, tenere presente che nel breve periodo (i prossimi 5-10 anni):

- non sempre esso porterà informazioni utilizzabili se non con ampi margini di interpretazione del significato del risultato ottenuto;
- la mancata identificazione di una mutazione BRCA1/BRCA2 (ed eventualmente di qualche altro gene noto) nei soggetti malati della famiglia non consentirà di escludere una base ereditaria della malattia.

E' possibile che il test ci consenta di escludere per Lei, o per i Suoi familiari, una situazione di aumentato rischio di tumore. In questo caso non ci sarebbe motivo di prendere in considerazione misure di sorveglianza diverse da quelle consigliabili alle persone di pari età.

E', però, anche possibile che il test porti alla conferma della presenza di una situazione di rischio aumentato per le donne di ogni generazione della Sua famiglia che fossero eventualmente portatrici di una mutazione BRCA1/BRCA2.

A nostro avviso, è importante conoscere in anticipo le possibili diverse scelte di tipo preventivo oggi disponibili alle donne portatrici di mutazioni BRCA1/BRCA2 per cercare di chiarire le aspettative connesse alla nostra richiesta del test. Decidere di sottoporsi al test deve essere sempre una scelta libera e consapevole, in particolare oggi mentre gli studi su molti aspetti del significato del test BRCA1 sono ancora in corso.

Si discute molto su quali siano i modi più giusti di affrontare la comunicare delle informazioni sul rischio genetico di tumore. Noi crediamo che sia importante cercare di trasmettere nel modo più completo possibile le informazioni disponibili anche se ciò richiede uno sforzo non indifferente data la complessità degli argomenti.

Le conoscenze scientifiche in tema di tumori a base ereditaria sono molto recenti e sono in gran parte in corso di valutazione per quanto attiene alla loro applicazione nella pratica medica. Comprendere

cosa è ancora 'aiutare la ricerca' o cosa può essere 'utile per salvaguardare la nostra salute' è oggi un percorso impegnativo sia per chi è coinvolto in qualità di operatore professionale sia per chi si avvicina ad esso come diretto interessato e sulla base di un vissuto di dolore recente in famiglia. Per questo ci pare importante che Lei rifletta anche sulle ansie e sugli aspetti emotivi di queste indagini per tutte le donne coinvolte della Sua famiglia.

**E' nostra speranza che questo materiale informativo Le possa essere d'aiuto per riflettere su quanto già discusso insieme nel nostro colloquio e, se Lei lo ritiene, per esaminarla anche con altre persone della famiglia.**

**Non esiti a chiamarci per qualsiasi ulteriore precisazione, spiegazione sul contenuto o su singoli termini di dubbia interpretazione.**

Ultima versione: febbraio 2002.