



PSDTA Tumori della mammella

## **Allegato 2 : Analisi per la ricerca di mutazioni dei geni BRCA1-BRCA2**

**A cura della Prof.ssa Barbara Pasini  
Dipartimento di Scienze Mediche  
AOU Città della Salute e della Scienza Torino**

**Anno di pubblicazione 2022**

## 1. Indicazioni al test genetico per la ricerca di varianti patogenetiche dei geni BRCA1-BRCA2

Il test dei geni BRCA1 e BRCA2 può essere richiesto per scopi diversi, per valutare il rischio oncologico eredo-familiare oppure perché può avere implicazioni terapeutiche, e può essere eseguito su campioni biologici diversi come sangue o tessuto tumorale.

### 1.1 Test per la definizione del rischio eredo-familiare

La Regione Piemonte con i documenti DGR 71-8681 del 29.03.2019 e DD 688 del 7.10.2019 ha precisato i criteri di accesso all'analisi dei geni BRCA1 e BRCA2 per la diagnosi dei soggetti con predisposizione genetica allo sviluppo delle neoplasie della mammella e dell'ovaio.

Si definisce test di ricerca di mutazioni germinali quello effettuato sul campione di sangue.

Il test germinale secondo i criteri è appropriato in presenza di una probabilità di mutazione almeno del 5-10% ovvero in caso di:

- tumore della mammella con diagnosi  $\leq$  35 anni
- tumore bilaterale della mammella con diagnosi di entrambe le neoplasie  $\leq$  50 anni
- tumore della mammella triplo-negativo  $\leq$  60 anni
- tumore della mammella maschile
- tumore della mammella e dell'ovaio
- carcinoma ovarico non mucinoso o borderline (ovaio/tube/primitivo peritoneale)
- almeno due parenti di primo grado affetti da uno dei seguenti (\*):
  - tumore della mammella femminile  $\leq$  50 anni
  - tumore bilaterale della mammella femminile
  - tumore ovarico non mucinoso o borderline (ovaio/tube/primitivo peritoneale)
  - tumore della mammella maschile
- almeno tre parenti di primo grado affetti da (\*) tumore della mammella femminile a qualsiasi età, tumore ovarico, tumore della mammella maschile.

Le/i **pazienti** che rientrano nei suddetti criteri posso rivolgersi ai **CAS della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta** per prenotare una visita multi-dimensionale volta alla valutazione dell'anamnesi oncologica personale e familiare, ricevere adeguata informazione sul test genetico ed eseguire il relativo prelievo ematico.

Per i **soggetti sani** con parenti di primo e/o secondo grado che rientrano nei suddetti criteri, così come per tutti i soggetti che appartengono a nuclei familiari nei quali sia già stata identificata una variante patogenetica (mutazione) dei geni BRCA1-BRCA2 è appropriato prenotare una **consulenza genetica** presso un ambulatorio di Genetica medica del Piemonte e della Valle d'Aosta con impegnativa per "prima visita genetica" codice catalogo regionale 897.73.

Gli ambulatori di consulenza genetica attivi sul territorio della Rete oncologica sono:

<b>Azienda Ospedaliera</b>	<b>Sede ambulatorio</b>	<b>Contatti prenotazione</b>
AOU Città della Salute e della Scienza di Torino	Padiglione San Lazzaro, piano terra (SC Genetica Medica U) È disponibile l'opzione della televisita.	<b>Prenotazione telefonica</b> (con impegnativa): <b>Tel. 011.633.6771</b> - dal lunedì al venerdì, dalle ore 10.00 alle 12.00 <b>Prenotazione via Fax 011.633.5181 o e-mail geniticamedica@cittadellasalute.to.it</b> inviando impegnativa, dati anagrafici completi e recapito telefonico
AOU San Luigi Gonzaga di Orbassano	Counselling Genetico III padiglione 2° piano (stanza 15) oppure Il padiglione 4° piano (stanza 5) È disponibile l'opzione della televisita.	<b>Prenotazione telefonica</b> (con impegnativa): <b>Tel. 011.9026205</b> (con segreteria telefonica) <b>Prenotazione via Fax 011.2361103 o e-mail genmed-dscb@unito.it</b> <b>/ ambulatorio.d99@sanluigi.piemonte.it</b> inviando impegnativa, dati anagrafici completi e recapito telefonico
AOU Maggiore della Carità di Novara	Sede distaccata San Giuliano, Piazza d'Armi 1, Novara, piano terra	<b>Prenotazione telefonica</b> (con impegnativa) tramite CUP unico regionale: <b>Tel. 800.000.500</b> - dal lunedì alla domenica, dalle ore 08.00 alle ore 20.00
AO Santa Croce e Carle di Cuneo	Ospedale Carle Via Carle, 5 Confreria - CUNEO piano terra	<b>Prenotazione telefonica</b> (con impegnativa): <b>Tel. 0171.616327</b> - dal lunedì al venerdì, dalle ore 9.00 alle 12.30 (invio documentazione via Fax 0171.616331 o email: <a href="mailto:biologia.molecolare@ospedale.cuneo.it">biologia.molecolare@ospedale.cuneo.it</a> )
IRCCs di Candiolo	Poliambulatorio I piano (stanza B9)	Prenotazione disponibile solo per i pazienti in cura presso la struttura
PO Infermi dell'ASL di Biella	c/o Fondazione Edo ed Elvo Tempia, via Malta 3 Biella	Prenotazione disponibile solo per i pazienti in cura presso la struttura
USL di Aosta	Piastra ambulatori Ospedale Parini	<b>Prenotazione telefonica</b> (con impegnativa solo per residenti in Valle d'Aosta) tramite CUP Ospedale Parini: <b>Tel. 0165.54 83 87</b>

## 1.2 Test predittivo di risposta alle terapie antitumorali

Le stesse raccomandazioni AIOM del 2021 per l'implementazione del test BRCA1-BRCA2 suggeriscono come appropriato il test per la ricerca di varianti patogenetiche germinali (su sangue) in caso di tumore della mammella metastatico HER2 negativo e ER negativo a prescindere dall'età e dalla familiarità.

Le indicazioni al test predittivo di risposta alle terapie antitumorali sono in rapida evoluzione per cui, a prescindere da quanto riportato sopra, sarà l'oncologo di riferimento a prescrivere il test ove appropriato e a dare le indicazioni per l'invio al laboratorio dei campioni da analizzare.

## 2. Possibili risultati del test

Il test per la ricerca di varianti patogenetiche (mutazioni) dei geni BRCA1 e BRCA2 può dare i seguenti risultati:

- **il test ha identificato una variante di sicuro o verosimile effetto patogenetico** (variante di classe 5 o di classe 4); sulla base di questo risultato, alla/al paziente verranno offerte le misure appropriate di prevenzione e/o le terapie personalizzate in base alla natura germinale o somatica della mutazione; in caso di *mutazione germinale* è inoltre presente un rischio di trasmissione alla prole e di ricorrenza tra i parenti di primo grado del 50%; in caso di *mutazione identificata nel tessuto tumorale* è appropriato verificare la sua presenza/assenza nel campione di sangue dello stesso soggetto
- **il test ha identificato una variante di effetto biologico sconosciuto** o incerto (variante di classe 3): questo risultato, da solo, non consentirà di assumere decisioni cliniche né terapeutiche; l'identificazione di una variante di classe 3 può rendere necessari, in rari casi, ulteriori approfondimenti (es. analisi dell'RNA messaggero o la ricerca della variante in membri sani e malati della famiglia) o una rivalutazione nel tempo
- **il test NON ha identificato alcuna variante di sicuro significato patogenetico** (test negativo o non informativo): questo risultato non esclude del tutto la presenza di un rischio eredo-familiare dovuto a mutazioni rare non identificabili dai test genetici di uso corrente, varianti patogenetiche in altri geni di predisposizione o alla presenza di una condizione multifattoriale (cosiddetto "rischio poligenico").

In caso di test positivo per varianti di sicuro o verosimile effetto patogenetico, varianti di incerto significato meritevoli di approfondimenti o di test germinale negativo/non informativo in presenza di una storia oncologica personale o familiare meritevole di approfondimento è sempre appropriata una **consulenza genetica** da prenotarsi con le modalità riportate sopra.