



INFORMATIVA SULL'ANALISI GENETICA PER TUMORE MAMMELLA/OVAIO

La maggior parte dei tumori non si manifesta a causa di una predisposizione genetica, tuttavia, in una minoranza di casi il tumore può avere origine a causa della presenza di variazioni del DNA in geni specifici. L'individuo che ne è portatore ha quindi un rischio di sviluppare la malattia maggiore rispetto a quello della popolazione generale, ma non necessariamente manifesta la malattia. La sindrome da carcinoma mammario e ovarico ereditario (HBOC) associata principalmente ai geni *BRCA1* e *BRCA2* è caratterizzata da un aumentato rischio di carcinoma mammario femminile e maschile, carcinoma ovarico (inclusi tuba di Falloppio e tumori peritoneali primari) e, in misura minore, di altri tumori come carcinoma prostatico, pancreatico e melanoma. Il tumore della mammella è la neoplasia più frequente nella donna e circa il 5-10% di questi mostra una predisposizione ereditaria. Nel 30-50% di questi casi la causa è un'alterazione a carico di due geni principali, il gene *BRCA1* e il gene *BRCA2*. Le variazioni in questi geni possono essere ereditate dalla madre o dal padre e trasmesse alla prole con un rischio pari al 50%. Studi hanno dimostrato che il rischio di sviluppare il carcinoma ovarico è del 24-54% per le portatrici di varianti patogenetiche in *BRCA1*, del 11-27% in *BRCA2*.

Inoltre, altre condizioni ereditarie sono correlate ad aumentato rischio di tumore: variazioni germinali in *TP53* sono responsabili della "Li-Fraumeni syndrome" ed è stimato siano coinvolte nell'1% dei casi di tumore della mammella, anche se risultati di studi ulteriori suggeriscono che possano essere anche più comuni. Variazioni germinali in *PTEN* sono responsabili della "PTEN hamartoma tumor syndrome" e sono associate ad un rischio di insorgenza di tumore della mammella (77-85%), tumore della tiroide (21%), tumore all'endometrio (19%), tumore renale (15%) e coloretale (16%). Gli altri geni maggiormente associati a tumore della mammella sono *PALB2* (23%), *CHEK2* (15%) e *ATM* (15%).

Il 15-20% dei casi di cancro dell'ovaio sono dovuti a una predisposizione ereditaria. Studi hanno dimostrato che il rischio di sviluppare il carcinoma ovarico è del 24-54% per le portatrici di varianti patogenetiche in *BRCA1*, del 11-27% in *BRCA2*, del 5.8% in *BRIP1*, del 24% per le donne con Sindrome di Lynch (geni *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*), del 1.5% per le portatrici di varianti patogenetiche in *RAD51C* o *RAD51D*. Variazioni germinali in *TP53* sono responsabili della "Li-Fraumeni syndrome" ed è stimato siano coinvolte nell'1% dei casi di tumore della mammella/ovaio, anche se risultati di studi ulteriori suggeriscono che possano essere anche più comuni.

L'analisi genetica può essere eseguita sia allo scopo di valutare l'eziologia genetica in un individuo affetto, sia come test predittivo per identificare eventuali soggetti e relativi familiari a rischio, in modo da adottare le eventuali misure preventive e/o di *follow up* mirate, disponibili allo stato attuale delle conoscenze.

PROCEDURA E CARATTERISTICHE DEL TEST

Il test genetico può essere eseguito a partire da un campione di sangue periferico. L'analisi consiste nel sequenziamento dell'intera regione codificante dei geni mediante tecnologia NGS. Questo test permette di identificare varianti a singolo nucleotide, piccole inserzioni/delezioni (INDEL) e, in alcuni casi (se indicato nel referto), variazioni del numero di copie (CNV) definite come delezioni o duplicazioni di un singolo esone o di regioni più grandi. La sensibilità e la specificità analitiche sono superiori al 99% per la maggior parte delle tipologie di varianti ricercate.

Il test può essere eseguito con diversi livelli di indagine o per tipologia di condizione clinica:

Tumore Mammella/Ovaio Primo livello BRCA, geni: *BRCA1* e *BRCA2*

Tumore Mammella/Ovaio Secondo livello BRCAS, geni: *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *EPCAM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *NBN*, *PALB2*, *PMS2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*, *TP53*

Tumore Mammella/Ovaio Esteso BRCAE, geni: *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *EPCAM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *NBN*, *PALB2*, *PMS2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*, *TP53*

Tumore Ovaio, geni: *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *EPCAM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *NBN*, *PALB2*, *PMS2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*

Sindrome di Lynch, geni: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*

Alcune analisi potrebbero essere eseguite in service presso laboratori esterni accreditati, qualificati e certificati, sulla base delle esigenze del laboratorio.

POSSIBILI RISULTATI DEL TEST

- Identificazione di una variante con significato clinico, significa che è stata identificata la presenza di una o più varianti patogenetiche o probabilmente patogenetiche associate all'indicazione all'indagine.
- Nessuna variante con significato clinico identificata, significa che non è stata riscontrata alcuna variante di significato patogenetico o presunto tale. Questo risultato non indica necessariamente che il paziente non ha nessun rischio di sviluppare il tumore in esame o che, in caso di individuo che ha già sviluppato il tumore, questo non sia di origine genetica.
- Identificazione di una variante con significato clinico incerto, significa che è stata identificata la presenza di una o più varianti il cui ruolo in relazione alla probabilità di sviluppare tumori non è chiaramente interpretabile.

Qualsiasi sia il risultato, si raccomanda di discuterlo nell'ambito di una consulenza genetica post-test.

LIMITI DEL TEST

Questo test non è in grado di rilevare: variazioni nel numero di copie (CNV) (salvo diversamente specificato nel referto), inversioni complesse, conversioni geniche, traslocazioni bilanciate, disordini da espansione di triplette, varianti non codificanti oltre le ± 20 paia di basi dalla giunzione esone-introne (se non diversamente indicato). Inoltre, questo test potrebbe non rilevare in modo affidabile: mosaicismi di basso livello, tratti di ripetizioni mononucleotidiche, indel più grandi di 50 paia di basi, delezioni o duplicazioni di singoli esoni e varianti all'interno di pseudogeni o di segmenti duplicati.

È possibile che alcune regioni non possano essere sequenziate o che abbiano una copertura inferiore ai limiti fissati per garantire un'analisi accurata delle varianti, queste regioni non saranno quindi comprese nell'analisi.



In caso di pregresso trapianto di midollo osseo l'analisi su sangue periferico non fornirà un risultato corrispondente al profilo genetico del paziente (richiedere consulenza genetica per eventuali approcci metodologici alternativi). L'analisi e l'interpretazione delle indagini genetiche necessita che la storia medica familiare fornita al laboratorio sia accurata e che ciascun campione inviato al laboratorio corrisponda alla persona indicata sull'etichetta. Un errore nella storia medica familiare o nell'identificazione del campione può portare ad una diagnosi errata.

TEMPI DI RISPOSTA

È prevista l'emissione del referto in circa 12-14 settimane dal ricevimento del campione. In rari casi, si può verificare la necessità di ripetere il prelievo per materiale non idoneo o un prolungamento dei tempi di refertazione dovuto alla necessità di ripetere alcune fasi di lavorazione.

PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI

Personal Genomics considera i risultati del test assolutamente confidenziali. Tutti i suoi dati personali saranno trattati secondo quanto stabilito dalla normativa vigente in materia di protezione dei dati personali (privacy): D. Lgs. 196/2003 e Reg. UE 2016/679 e loro s.m. e i. Si veda in proposito l'apposito consenso informato allegato.

Utilizzo delle informazioni. I dati anonimizzati relativi alle pratiche standard (controllo qualità, procedure operative, standard di laboratorio) ed alle informazioni genetiche, ottenute nel corso dell'analisi, potranno essere utilizzate da Personal Genomics, previo suo consenso, per monitorare e migliorare il processo di sequenziamento del DNA e di interpretazione dei dati. In tutti i casi, l'utilizzo dei dati avverrà nel pieno rispetto delle normative vigenti.

Ricerca. Personal Genomics impiega le più moderne tecnologie e i più avanzati database oggi disponibili, che sono tuttavia ancora limitati, e che richiedono un costante sviluppo. Per rendere sempre più precisa e completa l'interpretazione dei risultati, Personal Genomics chiede che Lei acconsenta all'utilizzo del Suo campione residuo e delle Sue informazioni sanitarie, inclusi i dati genetici, a fini di ricerca. Il campione ed i dati ad esso correlati saranno naturalmente anonimizzati e questo processo, fondamentale per un costante miglioramento dell'interpretazione, sarà applicato nel pieno rispetto della normativa vigente. Lei ha comunque la possibilità di ritirare il suo implicito consenso all'utilizzo dei suoi dati per scopi di ricerca in qualsiasi momento, scrivendo a pg@pec.personalgenomics.it. Può tuttavia decidere che sia il campione residuo sia i suoi dati anonimizzati non vengano utilizzati da Personal Genomics a scopo di ricerca esprimendo la sua volontà nel consenso allegato.