

Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

Facoltà di Medicina e Chirurgia "A. Gemelli"

Claudiana Polo Universitario delle Professioni sanitarie

Universitäres Ausbildungszentrum für Gesundheitberufe Claudiana

**CORSO DI LAUREA IN OSTETRICIA
LAUREATSSTUDIENGANG FÜR HEBAMME**

**TESI DI LAUREA
DIPLOMARBEIT**

**Mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2*: tra rischio oncologico e
desiderio di maternità
Revisione della Letteratura**

**Mutationen der *BRCA1*- und *BRCA2*-Gene: zwischen Krebsrisiko und
Kinderwunsch
Literaturübersicht**

Relatore / Erstbetreuer

Dr. Grassi Stefano

Correlatore / Zweitbetreuer

Dr. Benedicenti Francesco

Laureanda/ Verfasserin der Diplomarbeit

Soletti Ilaria

Anno Accademico / Akademisches Jahr 2024/2025

SOMMARIO

ABSTRACT	1
LEGENDA	3
INTRODUZIONE	5
CAPITOLO 1. I GENI <i>BRCA1</i> E <i>BRCA2</i>: GENETICA ED EPIDEMIOLOGIA	7
1.1 Storia della scoperta del carcinoma ovarico ereditario e dei geni <i>BRCA</i>	7
1.2 Struttura e funzione dei geni <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i>	7
1.3 Ruoli di <i>BRCA1/2</i> nella riparazione del DNA	9
1.4 Tipologie di mutazioni e rischio oncologico correlato	10
1.5 Dati epidemiologici aggiornati	13
1.6 Epidemiologia: la situazione in Alto Adige	17
CAPITOLO 2. IMPATTO DELLE VARIANTI PATOGENETICHE NEI GENI <i>BRCA</i> SULLA SALUTE FAMILIARE E RIPRODUTTIVA	19
2.1 Trasmissione ereditaria e implicazioni per i familiari	19
2.2 I trattamenti oncologici e i loro effetti sulla fertilità	27
2.3 Effetti delle mutazioni dei geni <i>BRCA</i> sulla fertilità e sulla riserva ovarica	32
CAPITOLO 3. STRATEGIE DI PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ E PIANIFICAZIONE FAMILIARE NELLE PORTATRICI DI VARIANTI PATOGENETICHE <i>BRCA1/2</i>	36

3.1 Tecniche di preservazione della fertilità -----	36
3.2 diagnosi genetica preimpianto -----	41
3.3 L'influenza della diagnosi sulla scelta del timing delle gravidanze in caso di mutazioni dei geni <i>BRCA1/2</i> -----	44
3.4 L'importanza del supporto psicologico per le donne con mutazioni dei geni <i>BRCA1/2</i> -----	46
3.5 Ruolo dell'ostetrica e dell'equipe multidisciplinare nel trattamento dell'oncofertilità -----	48
 CAPITOLO 4. PREVENZIONE ONCOLOGICA E DIAGNOSI PRECOCE NELLE PORTATRICI DI VARIANTI PATOGENETICHE <i>BRCA1/2</i> -----	51
4.1 Strategie di prevenzione: chirurgia profilattica e farmaco-prevenzione -----	51
4.2 Strategie di screening -----	55
4.3 Protocolli di sorveglianza in Alto Adige per le persone portatrici di mutazioni dei geni <i>BRCA</i> -----	57
4.4 Il ruolo dell'ostetrica nella prevenzione e sorveglianza oncologica	61
 CONCLUSIONI -----	64
 BIBLIOGRAFIA -----	

ABSTRACT

PROBLEMA: La presenza di mutazioni germinali dei geni *BRCA1* (*BReast CAncer gene 1*) e *BRCA2* (*BReast CAncer gene 2*) determina un rischio significativamente elevato di carcinoma mammario, ovarico e delle tube di Falloppio, spesso in età fertile. Questa condizione genetica obbliga le donne portatrici a prendere decisioni complesse e urgenti riguardo alla fertilità, alla pianificazione familiare e agli interventi preventivi che possono compromettere la capacità riproduttiva. Studi recenti suggeriscono che le portatrici di mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2* potrebbero presentare una riduzione della fertilità naturale. In questo contesto, una consulenza multidisciplinare integrata ostetrico-ginecologica, genetica e psicologica è essenziale per garantire una conoscenza completa della condizione, favorire l'adozione efficace delle strategie di preservazione della fertilità e guidare decisioni riproduttive pienamente consapevoli.

OBIETTIVO: La tesi analizza in modo integrato l'impatto delle mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2* sulla fertilità naturale, sulla riserva ovarica, sui rischi oncologici e sulla pianificazione familiare nelle donne in età fertile. Particolare attenzione è dedicata al ruolo della consulenza genetica e ostetrico-ginecologica, all'influenza della diagnosi sulla scelta del timing riproduttivo e all'impatto psicologico della condizione. Si indaga inoltre come le strategie di preservazione della fertilità, tra cui la crioconservazione di ovociti o embrioni o la conservazione del tessuto ovarico, e tecniche come la diagnosi genetica preimpianto possano essere integrate in un percorso decisionale personalizzato. La tesi esplora anche le modalità di prevenzione oncologica e di sorveglianza, per offrire un quadro completo delle scelte cliniche e riproduttive delle portatrici.

MATERIALE E METODI: La revisione sistematica della letteratura analizza le molteplici implicazioni delle mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2*, dagli aspetti più prettamente genetici e dall'epidemiologia, all'impatto sulla fertilità e sulla famiglia, fino alle strategie di preservazione della fertilità e alla prevenzione

oncologica. Particolare attenzione è riservata al ruolo dell'équipe multidisciplinare e alle decisioni riproduttive e preventive.

RISULTATI: La letteratura mostra come le mutazioni *BRCA1* e *BRCA2* incidano profondamente non solo sul rischio di tumore, ma anche sulla fertilità e sulla sfera emotiva delle donne portatrici. Le decisioni riguardanti maternità e prevenzione oncologica richiedono un approccio integrato tra diversi professionisti sanitari. Le strategie di preservazione della fertilità e la diagnosi genetica pre-impianto offrono nuove possibilità di maternità sicura e consapevole, mentre il supporto psicologico è essenziale per affrontare paure e scelte difficili. L'ostetrica svolge un ruolo centrale nell'informare, sostenere e accompagnare la donna nei percorsi di salute riproduttiva e oncologica. L'aumento delle diagnosi, anche in Alto Adige, riflette il potenziamento dei test genetici e una maggiore sensibilizzazione della popolazione. È molto importante che la presa in carico sia centrata sulla donna, valorizzando ascolto, empatia e collaborazione interdisciplinare.

PAROLE CHIAVE: *BRCA*, *BRCA1*, *BRCA2*, fertilità, preservazione della fertilità, consulenza genetica, pianificazione familiare, prevenzione oncologica

KEYWORDS (INGLESE): *BRCA*, *BRCA1*, *BRCA2*, fertility, fertility preservation, genetic counseling, family planning, cancer prevention

SCHLÜSSELWÖRTER (TEDESCO): *BRCA*, *BRCA1*, *BRCA2*, Fruchtbarkeit, Fruchtbarkeitserhaltung, Genetische Beratung, Familienplanung, Krebsprävention

LEGENDA

- **AFC:** conta dei follicoli antrali (*Antral Follicle Count*)
- **AJ:** gruppo ebraico ashkenazita (*Ashkenazi Jewish*)
- **ART:** tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology*)
- **BCCR:** regioni cluster per il carcinoma mammario (*Breast Cancer Cluster Regions*)
- **BCT:** chirurgia conservativa del seno (*Breast Conserving Treatment*)
- **BRCA:** carcinoma della mammella (*BReast CAncer*)
- **BRCA1:** gene del carcinoma della mammella 1 (*BReast CAncer gene 1*)
- **BRCA2:** gene del carcinoma della mammella 2 (*BReast CAncer gene 2*)
- **CBC:** carcinoma mammario controlaterale (*Contralateral Breast Cancer*)
- **COS:** stimolazione ovarica controllata (*Controlled Ovarian Stimulation*)
- **DSB:** rottura a doppio filamento (*Double-Strand Break*)
- **HBOC:** carcinoma mammario e ovarico ereditario (*Hereditary Breast and Ovarian Cancer*)
- **HER2:** recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (*Human Epidermal growth factor Receptor 2*)
- **HGSOC:** carcinoma sieroso ovarico ad alto grado (*High-Grade Serous Ovarian Carcinoma*)
- **HR:** ricombinazione omologa (*Homologous Recombination*)
- **HR-positivi:** tumori positivi ai recettori ormonali (*Hormone Receptor-positive*)
- **HRR:** riparazione per ricombinazione omologa (*Homologous Recombination Repair*)
- **NHEJ:** unione delle estremità non omologhe (*Non-Homologous End Joining*)

- **OCCR:** regioni cluster per il carcinoma ovarico (*Ovarian Cancer Cluster Regions*)
- **OTC:** crioconservazione del tessuto ovarico (*Ovarian Tissue Cryopreservation*)
- **PARP:** polimerasi dell'ADP-ribosio (*Poly (ADP-Ribose) Polymerase*)
- **PFS:** sopravvivenza libera da progressione (*Progression-Free Survival*)
- **PGT:** diagnosi genetica preimpianto (*Preimplantation Genetic Testing*)
- **PGT-M:** diagnosi genetica preimpianto per malattie monogeniche (*Preimplantation Genetic Testing for Monogenic disorders*)
- **POF:** insufficienza ovarica prematura (*Premature Ovarian Failure*)
- **POI:** insufficienza ovarica precoce (*Primary Ovarian Insufficiency*)
- **PPDTA:** percorso preventivo-diagnostico-terapeutico-assistenziale
- **PV:** varianti patogenetiche (*Pathogenic Variants*)
- **RRM:** mastectomia profilattica (*Risk- Reducing Mastectomy*)
- **RRSO:** salpingo-ovariectomia profilattica (*Risk Reducing Salpingo Oophorectomy*)
- **TNBC:** carcinoma mammario triplo negativo (*Triple-Negative Breast Cancer*)

INTRODUZIONE

La scoperta dei geni *BRCA1* (*BReast CAncer gene 1*) e *BRCA2* (*BReast CAncer gene 2*) ha rappresentato una svolta fondamentale nella comprensione dei meccanismi genetici alla base dei tumori mammari, ovarici e delle tube di Falloppio ereditari. Questi geni, implicati nella riparazione del DNA (Acido Desossiribonucleico) e nel mantenimento della stabilità genomica, se mutati, aumentano significativamente il rischio oncologico nelle persone che ne sono portatrici, sia di sesso femminile che maschile. In particolare, nelle donne la rilevanza di queste mutazioni dal punto di vista medico, psicologico e sociale non si limita all'aumentato rischio di cancro: le implicazioni per la salute riproduttiva, la pianificazione familiare e le scelte di prevenzione oncologica rendono la gestione clinica di queste pazienti estremamente complessa.

Questo argomento è stato approfondito perché le donne identificate come portatrici di mutazioni nei geni *BRCA* si trovano spesso in età fertile, un periodo della vita in cui le decisioni riguardo alla fertilità e alla pianificazione familiare hanno un impatto profondo sul benessere personale generale e sulla qualità della vita. Inoltre, la multidisciplinarietà richiesta nella gestione clinica, che coinvolge molte branche specialistiche come la Genetica Medica, la Ginecologia, la Chirurgia, l'Oncologia e la Psicologia, rende questo tema particolarmente stimolante e rilevante dal punto di vista pratico e scientifico.

L'obiettivo principale della tesi è fornire una visione integrata e aggiornata del percorso decisionale e assistenziale delle donne portatrici di mutazioni *BRCA*, evidenziando le implicazioni genetiche, riproduttive, psicologiche e preventive. La tesi si articola in quattro capitoli principali:

- *I geni BRCA1 e BRCA2: genetica ed epidemiologia*, che tratta della scoperta dei geni, della loro struttura e funzione, dei meccanismi molecolari in cui sono coinvolti i loro prodotti proteici, delle tipologie di mutazioni di questi geni e dell'epidemiologia di tali mutazioni a livello mondiale e locale.

- *Impatto delle varianti patogenetiche nei geni BRCA sulla salute riproduttiva e familiare*, con un focus sulla fertilità, la riserva ovarica, la menopausa precoce, le conseguenze dei trattamenti oncologici e le implicazioni per i familiari.
- *Strategie di preservazione della fertilità e pianificazione familiare nelle portatrici di varianti patogenetiche BRCA1/2*, che approfondisce gli aspetti relativi alle tecniche di preservazione della fertilità, alle decisioni riproduttive e al supporto psicologico.
- *Prevenzione oncologica e diagnosi precoce nelle portatrici di varianti patogenetiche BRCA1/2*, che descrive le misure di screening e prevenzione, con un approfondimento sui protocolli di sorveglianza locali, ufficialmente approvati nella Provincia Autonoma di Bolzano.

Attraverso questa struttura, la tesi intende fornire un quadro esaustivo delle sfide e delle opportunità nella gestione clinica delle donne portatrici di mutazioni *BRCA*, sottolineando l'importanza di un approccio multidisciplinare che consenta decisioni riproduttive e preventive pienamente consapevoli. La rilevanza di questo lavoro risiede non solo nella comprensione scientifica delle implicazioni genetiche e cliniche, ma anche nella promozione di un'assistenza centrata sulla donna, che integri conoscenza, prevenzione e supporto emotivo.

CAPITOLO 1. I geni *BRCA1* e *BRCA2*: genetica ed epidemiologia

1.1 Storia della scoperta del carcinoma ovarico ereditario e dei geni *BRCA*

Il famoso neurologo francese Paul Pierre Broca fu il primo a descrivere, nel 1866, una forma ereditaria di carcinoma mammario. Egli, infatti, effettuò uno studio osservando i numerosi casi di tumori mammari presenti all'interno della famiglia della moglie. Tuttavia, fu necessario attendere oltre un secolo per ottenere una conferma genetico-molecolare di tale predisposizione ereditaria.

Nel 1990 Mary-Claire King e colleghi pubblicarono un'analisi di linkage di famiglie con carcinoma mammario ad esordio precoce, che permise di localizzare nella regione cromosomica 17q21 il locus del primo gene correlato ad un rischio aumentato di cancro ereditario della mammella, che venne per questo denominato *BRreast CAncer gene 1 (BRCA1)*.

Il gene *BRCA1* fu successivamente isolato e clonato nel 1994. Ciò permise di rivelarne l'intera sequenza e consentì lo sviluppo di test diagnostici genetico-molecolari affidabili per l'identificazione di eventuali mutazioni.

Il gene *BRCA2* è invece localizzato nella regione cromosomica 13q12-13 e fu identificato nel 1995 grazie ad un'analisi condotta su membri di famiglie con più persone affette da carcinoma mammario, risultate negative alla ricerca di mutazione del gene *BRCA1* (Neff et al., 2017, Yoshida, 2021).

Negli ultimi 20 anni, come riportato da Neff et al., 2017, la ricerca ha compiuto notevoli progressi, ampliando enormemente le conoscenze relative ai tumori correlati a mutazioni nei geni *BRCA*, in particolare riguardo ai meccanismi patogenetici molecolari che stanno alla base del loro sviluppo, alla risposta terapeutica che possono presentare e al loro decorso.

1.2 Struttura e funzione dei geni *BRCA1* e *BRCA2*

Mutazioni germinali dei geni *BRCA1* e *BRCA2* sono associate a un rischio aumentato rispetto a quello della popolazione generale di carcinoma mammario nelle femmine ma anche nei maschi, di cancro ovarico, inclusi i carcinomi delle tube di Falloppio e il carcinoma peritoneale primario che dal

punto di vista patogenetico sono tumori strettamente correlati al cancro ovarico epiteliale, di cancro della prostata, di cancro del pancreas esocrino e di melanoma. La posizione della variante patogena nei geni può modulare il rischio di uno specifico tumore: mutazioni localizzate in alcune regioni dei geni *BRCA* si associano ad un aumento del rischio di carcinoma ovarico e quelle localizzate in altre regioni ad un aumento del rischio di carcinoma mammario. I tumori *BRCA1/2*-correlati inoltre tendono a mostrare fenotipi aggressivi (Yoshida, 2021).

Le proteine *BRCA1* e *BRCA2* funzionano come hub molecolari, interagendo con numerose proteine coinvolte nella ricombinazione omologa per la riparazione del DNA a doppio filamento.

Il significativo incremento del rischio di neoplasie *BRCA*-correlato, soprattutto di quelle mammarie e ovariche, è legato a meccanismi di instabilità genomica, particolarmente rilevanti in contesti ormonodipendenti. In tal senso, la funzione di questi geni costituisce un punto nodale di difesa contro la trasformazione maligna (Neff et al., 2017; Yoshida, 2021).

Entrambi i geni, infatti, appartengono alla categoria degli oncosoppressori e sono fondamentali nella riparazione delle rotture a doppio filamento (DSB) del DNA tramite ricombinazione omologa mediata dalla proteina ATM (*Ataxia-Telangiectasia Mutated*), garantendo la stabilità genomica (Neff et al., 2017).

Oltre alla riparazione del DNA, *BRCA1* e *BRCA2* regolano la dinamica dei centrosomi, la segregazione cromosomica e la citocinesi, assicurando stabilità durante il ciclo cellulare. La perdita di funzione di questi geni, in un contesto ormonodipendente, può promuovere la trasformazione maligna delle cellule mammarie. *BRCA1* presenta inoltre ruoli più ampi rispetto a *BRCA2*, partecipando allo sviluppo embrionale, alla replicazione del centrosoma, alla sintesi dei poli del fuso, allo splicing dell'RNA (acido ribonucleico) e alla regolazione dei metaboliti mesenchimali (Yoshida, 2021).

1.3 Ruoli di **BRCA1/2** nella riparazione del DNA

La proteina BRCA1 partecipa a complessi molecolari deputati alla sorveglianza e al riconoscimento delle rotture a doppio filamento (DSB), mentre la proteina BRCA2 coadiuva il reclutamento della proteina RAD51 al sito di riparazione (Neff et al., 2017). Entrambi rappresentano nodi critici di una rete di proteine necessarie per mantenere l'integrità genomica.

Il processo di riparazione dei danni al DNA derivanti da agenti esterni o che si generano spontaneamente rappresenta un compito essenziale del genoma. Esso è un processo fisiologico continuo, necessario per prevenire la morte e la trasformazione cellulare. Tra le alterazioni più significative del DNA vi è la rottura del doppio filamento. Questi tipi di rotture sono particolarmente nocive per la cellula, poiché bloccano la replicazione del DNA e possono determinare riarrangiamenti cromosomici come delezioni, duplicazioni, inversioni e traslocazioni. Queste rotture di entrambe le emieliche del DNA, se non adeguatamente riparate, possono determinare morte cellulare o trasformazioni neoplastiche (Leghissa & Vecchioni, 2016).

I DSB consistono in interruzioni in entrambi i filamenti del DNA, spesso causate da agenti esterni come le radiazioni ionizzanti.

Per fronteggiare i DSB, le cellule possiedono due meccanismi principali:

- l'unione delle estremità non omologhe (NHEJ, Non-Homologous End-Joining);
- la ricombinazione omologa (HR, Homologous Recombination).

NHEJ consente di riconoscere e saldare direttamente le due estremità di un filamento di DNA rotto, senza richiedere una sequenza stampo omologa. Nel processo di riparazione è comune la perdita o l'aggiunta di una piccola sequenza di nucleotidi in corrispondenza delle estremità danneggiate. Per tale motivo questo meccanismo di riparazione, sebbene permetta alla cellula di riparare il danno molto velocemente sia mentre si duplica che mentre non si duplica, è più propenso a errori di quanto non sia la ricombinazione omologa e spesso porta a delezioni, inserzioni e traslocazioni.

La HR ripara la rottura utilizzando come stampo una sequenza di DNA omologa identica o quasi identica (di solito quella di un cromatidio fratello). Questo meccanismo, sebbene possa avere luogo solo dopo la replicazione del DNA nella cellula che si sta duplicando e sia più lento della NHEJ, consente una riparazione sito-specifica più precisa ed accurata e garantisce una maggiore fedeltà della sequenza riparata rispetto a quella originaria. La HR dipende fortemente dall'azione coordinata di diverse proteine, che sono in gioco anche nel fenomeno del crossing-over e tra queste rientrano anche BRCA1, BRCA2 e RAD51. Non sorprende quindi che i geni che codificano per queste proteine, oltre ad essere coinvolti nella predisposizione ereditaria a varie patologie neoplastiche nei portatori di mutazioni germinali presentino spesso anche delle mutazioni somatiche nelle cellule del cancro al seno. (Leghissa & Vecchioni, 2016, Neff et al., 2017).

1.4 Tipologie di mutazioni e rischio oncologico correlato

Studi su ampi campioni di pazienti hanno stimato che il rischio cumulativo medio di carcinoma ovarico nelle portatrici di mutazioni germinali di *BRCA1* e *BRCA2* sia rispettivamente del 39% e dell'11%, con differenze legate all'età di insorgenza: mutazioni di *BRCA1* mostrano un aumento del rischio dopo i 40 anni, mentre mutazioni di *BRCA2* principalmente dopo i 50 anni, influenzando strategie di prevenzione e counselling (Neff et al., 2017).

Entro i 70 anni, il rischio cumulativo di carcinoma mammario è stimato tra il 46 e l'87% nelle donne portatrici di mutazioni di *BRCA1* e tra il 38 e l'84% in quelle portatrici di mutazioni di *BRCA2*, mentre il rischio di carcinoma ovarico si attesta tra il 39 e il 63% e il 16,5 e il 27% rispettivamente. La possibilità di sviluppare carcinoma mammario controlaterale (CBC) è anch'essa aumentata, con un rischio cumulativo a 15 anni del 36,1% per le portatrici di mutazioni di *BRCA1* e del 28,5% per le portatrici di mutazione di *BRCA2*, variabile in base all'età alla diagnosi del primo tumore. La posizione della mutazione nella sequenza genica può influenzare ulteriormente il rischio: le regioni cluster per il carcinoma ovarico (OCCR) aumentano la probabilità di

carcinoma ovarico, mentre le regioni cluster per il carcinoma mammario (BCCR) quella di carcinoma mammario (Yoshida, 2021).

Sono state catalogate numerose varianti patogene (PV) dei geni *BRCA1/2*. Quelle più rappresentate (80% dei casi) consistono in mutazioni che generano codoni di stop prematuri e conseguente troncamento delle proteine e in mutazioni che comportano degradazione dell'mRNA (RNA messaggero). Le altre sono mutazioni missenso concentrate in domini funzionali chiave. Alcune varianti sono più frequenti in popolazioni isolate per effetto fondatore, come le tre mutazioni principali che ricorrono tra gli ebrei ashkenaziti (Yoshida, 2021).

Mutazioni in *BRCA1* o *BRCA2* compromettono la ricombinazione omologa e la stabilità dei telomeri, favorendo l'accumulo di aberrazioni genetiche e promuovendo la carcinogenesi (Lambertini et al., 2017). Nonostante il potenziale coinvolgimento di diversi tessuti, la maggior parte dei tumori si sviluppa nelle ghiandole mammarie e nelle ovaie, probabilmente a causa dello stress ossidativo ciclico nel tessuto ovarico e dell'azione degli estrogeni che facilitano le rotture a doppio filamento del DNA (Neff et al., 2017). Inoltre, secondo alcuni studi il deficit riparativo sembra accelerare la perdita della riserva ovarica e anticipare la menopausa.

Il carcinoma mammario e ovarico ereditario (HBOC) legato a mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2* è associato anche a un aumento del rischio di carcinoma mammario maschile, tumori della prostata, del pancreas e melanoma, con una correlazione più marcata tra mutazioni di *BRCA2* e queste neoplasie (Lambertini et al., 2017).

In **tabella I** è riportato il rischio di tumori nei soggetti di entrambi i sessi portatori di varianti patogene germinali di *BRCA1* e *BRCA2* (Petrucelli et al., 1998/2025).

Tabella I rischio di tumore nella popolazione generale e nei portatori di varianti BRCA1/2

Tipo di cancro	Rischio popolazione generale	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Mammella	12%	55–72% entro i 70 anni	45–69%
Mammella controlaterale	2% a 5 anni	20–30% a 10 anni	40–50% a 20 anni
Ovarico	1–2%	39–44%	11–17%
Mammella maschile	0.1%	1–2%	6–8%
Prostata	6% entro i 69 anni	21% entro i 75 anni; 29% entro gli 85 anni	27% entro i 75 anni; 60% entro gli 85 anni
Pancreas	0.5%	1–3%	3–5% entro i 70 anni
Melanoma (cutaneo e oculare)	1.6%		Rischio elevato

Dal punto di vista istopatologico, i tumori mammari associati a *BRCA1* tendono ad essere di alto grado, spesso con istologia midollare, negativi per recettori ormonali e privi di sovraespressione di HER2 (Recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano), classificandosi come triplo negativi. I tumori correlati a *BRCA2* risultano più eterogenei, in gran parte positivi ai recettori ormonali, sebbene circa il 16% di essi possa presentare fenotipo triplo negativo (Petrucci et al., 1998/2025).

Le portatrici di mutazioni *BRCA* mostrano un aumento del rischio di CBC, con una riduzione significativa dopo ovariectomia profilattica, mentre la radioterapia non appare influire in modo chiaro sul rischio.

Il sottotipo più comune di carcinoma ovarico associato a *BRCA* è il carcinoma sieroso ovarico ad alto grado (HGSOC), spesso derivante dalle tube di Falloppio (Petrucci et al., 1998/2025). Anche se solo in una minoranza di

pazienti siano presenti mutazioni germinali nei geni *BRCA*, molte di esse possono presentare mutazioni somatiche in tali geni o in altri codificanti per proteine coinvolte nella ricombinazione omologa.

Analisi di studi osservazionali indicano che le portatrici di mutazioni *BRCA1/2* possono avere una sopravvivenza globale migliore rispetto alle non portatrici, con vantaggio più evidente nelle portatrici di *BRCA2*, probabilmente legato alla maggiore sensibilità dei tumori a chemioterapici che inducono danni al DNA. Tuttavia, questo effetto tende ad attenuarsi a lungo termine (Neff et al., 2017).

1.5 Dati epidemiologici aggiornati

Le indagini epidemiologiche hanno evidenziato che, nella popolazione generale non appartenente al gruppo ebraico ashkenazita (AJ), una mutazione germinale di *BRCA1* o *BRCA2* è presente in circa 1 individuo ogni 400–800 (dato aggiornato al 14/05/2025). La probabilità di una mutazione in uno di questi geni cresce sensibilmente in presenza di patologia neoplastica. Essa infatti:

- è circa 2% nelle donne con carcinoma mammario;
- aumenta fino al 10% nelle donne con carcinoma mammario diagnosticato prima dei 40 anni;
- è circa 5% negli uomini affetti da carcinoma mammario;
- è compresa tra il 10% e il 15% nelle donne con carcinoma ovarico.

In alcune popolazioni si osserva la ricorrenza di specifiche mutazioni, trasmesse da un numero limitato di antenati: è il cosiddetto effetto fondatore. Un esempio ben documentato è quello degli individui AJ, nei quali sono particolarmente frequenti due mutazioni di *BRCA1* (185delAG e 5382insC) e una di *BRCA2* (6174delT). In questo gruppo etnico la frequenza delle persone portatrici di mutazioni dei geni *BRCA* è molto superiore rispetto alla popolazione generale:

- circa 1 su 40 nella popolazione AJ complessiva;
- 10% nelle donne con carcinoma mammario;

- 30–35% nelle donne con carcinoma mammario diagnosticato prima dei 40 anni;
- quasi 20% negli uomini con carcinoma mammario;
- oltre 35% nelle donne con carcinoma ovarico o carcinoma peritoneale primario.

È importante sottolineare che test genetici limitati esclusivamente alle “varianti fondatrici” rischiano di non identificare mutazioni diverse, con conseguente possibilità di risultati falsamente rassicuranti. Varianti fondatrici sono state inoltre descritte anche in altre popolazioni, tra cui quelle islandesi, ispaniche, franco-canadesi e polacche, in soggetti di origine africana occidentale ed ebrea sefardita e negli abitanti delle Bahamas.

Le mutazioni germinali che compaiono *de novo*, ossia quelle che (a differenza delle mutazioni familiari) si originano nel gamete che dà origine all'individuo con la mutazione e che non vengono trasmesse da un genitore portatore della mutazione, sembrano essere eventi rari nei geni *BRCA*. La frequenza stimata non supera il 5% e, in alcuni casi, si sovrappone ai tassi di non paternità riportati in varie popolazioni (0,6–3,3%), rendendo difficile una valutazione precisa della reale incidenza.

Le mutazioni germinali patogenetiche nei geni *BRCA1* e *BRCA2* costituiscono la principale causa della sindrome del carcinoma mammario e ovarico ereditario (HBOC). La prevalenza stimata delle varianti patogene di *BRCA1/2* nella popolazione generale secondo studi recenti è di circa 1:100–1:200 (Petrucelli et al., 1998/2025).

La distribuzione di HBOC può risultare influenzata dall'effetto fondatore, con maggiore frequenza di mutazioni in determinate popolazioni. Alcuni esempi rilevanti includono (Petrucelli et al., 1998/2025):

- popolazione AJ, con prevalenza stimata pari a 1:40;
- Inuit di Ammassalik (Groenlandia), con prevalenze stimate tra 1:10 e 1:100.

In Italia si stima che circa 1.250.000 persone siano portatrici di sindromi ereditarie che aumentano il rischio di tumori, distribuite in circa 200.000 famiglie considerando quattro generazioni. La più conosciuta è la sindrome HBOC, legata principalmente mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2*, con una prevalenza di 1:155 individui, corrispondente a circa 387.000 persone (FAVO, 2025).

Le stime più recenti indicano che i tumori di origine ereditaria rappresentano almeno il 10% dei casi totali annui, con alcune valutazioni che arrivano al 15%, benché l'incidenza vari a seconda del tipo di tumore. Considerando che il totale dei portatori è di poco inferiore al 2,5% della popolazione, queste neoplasie assumono un peso rilevante sia in termini assoluti sia in termini clinici. La maggior parte delle sindromi ereditarie con predisposizione allo sviluppo di tumori comporta un aumento del rischio oncologico che interessa più organi, come nel caso della HBOC-*BRCA*-correlata ed espone i portatori anche a tumori multipli dello stesso organo (ad esempio cancro della mammella bilaterale) (FAVO, 2025).

Confronto tra età al parto e età alla diagnosi di mutazioni *BRCA*

Negli ultimi decenni, l'età media delle donne italiane alla nascita del primo figlio è aumentata in modo progressivo. Nel 2018 l'ISTAT riportava un'età media alla nascita del primo figlio di circa 31,2 anni (ISTAT, 2018), quasi un anno in più rispetto al 2010, mentre nel 2023 di 31,7 anni, dato rimasto stabile rispetto all'anno precedente (ISTAT, 2023).

Parallelamente, le portatrici sane di mutazioni dei geni *BRCA1/2* in Italia, secondo uno studio con 236 partecipanti idonei, riportava un'età media alla diagnosi di una variante patogena *BRCA* di $35 \pm 8,8$ anni (range: 17-56). Un totale di 137 (58,1%) donne portavano una variante patogena del gene *BRCA1* e 99 (41,9%) del gene *BRCA2* (Massarotti et al., 2022).

Per quanto riguarda l'insorgenza del tumore, uno studio internazionale su due generazioni di portatrici di mutazioni dei geni *BRCA* ha evidenziato che nelle donne della generazione più giovane (seconda generazione) la mediana

dell'età alla diagnosi di tumore al seno era di 42 anni (intervallo, 28-55 anni), rispetto ai 48 anni (intervallo, 30-72 anni) della generazione precedente (prima generazione), confermando un fenomeno di anticipazione (Litton et al., 2012). Questo trend di insorgenza più precoce è stato osservato in sottogruppi con mutazioni di *BRCA1* e *BRCA2*, con ereditarietà materna o paterna, e in famiglie con diagnosi sia di tumore al seno che alle ovaie (Litton et al., 2012).

L'analisi comparativa dei due fenomeni mostra come l'età media al primo figlio in Italia si stia progressivamente avvicinando all'età media di diagnosi delle mutazioni *BRCA1/2* e alle età in cui insorge il tumore nelle generazioni più giovani, vedi **tabella II**.

Tabella II, Trend età prima gravidanza vs BRCA

contesto	Tipo di dato	Età media/mediana (anni)	fonte
Italia	Età media al primo figlio 2018	31,2	(ISTAT, 2018)
Italia	Età media al primo figlio 2023	31,7	(ISTAT, 2023)
Italia	Età media diagnosi portatrice sana di mutazioni <i>BRCA1/2</i>	35 ± 8,8 anni (range: 17-56)	(Massarotti et al., 2022)
Internazionale	Età mediana diagnosi di tumore al seno in portatrici mutazioni <i>BRCA1/2</i>	42 anni nella seconda generazione e di 48 anni nella prima generazione	(Litton et al., 2012)

Osservazione sul trend:

Si evidenzia quindi una riduzione del tempo intercorrente tra il completamento del progetto riproduttivo e l'età di rischio oncologico. Ciò sottolinea la necessità

di strategie di sorveglianza precoce e counselling genetico e ginecologico adeguato per tutte le donne a rischio.

1.6 Epidemiologia: la situazione in Alto Adige

Per quanto riguarda il territorio dell'Alto Adige, ad oggi non sono disponibili dati epidemiologici ufficiali relativi alla frequenza delle mutazioni nei geni *BRCA1* e *BRCA2*. Tuttavia, è possibile effettuare una stima approssimativa, una proiezione, del numero atteso di persone portatrici di mutazioni in tali geni, basata sulla prevalenza riportata nella letteratura scientifica delle varianti patogene di questi geni nella popolazione generale, che secondo le ultime stime è compresa tra 1:100 e 1:200 individui (Petrucelli et al., 1998/2025; FAVO, 2025).

Secondo i dati forniti dall'Istituto provinciale di statistica (ASTAT, 2025) e dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT, 2025), la popolazione dell'Alto Adige al 31 dicembre 2024 ammontava a 539.386 abitanti, di cui il 50,4% donne e il 49,6% uomini, questi. Si può pertanto ipotizzare che il numero di portatori di mutazioni nei *BRCA1* e *BRCA2* sia compreso tra circa 2.697 e 5.394 individui, **tabella III:**

Tabella III, stima del numero atteso di portatori di mutazioni BRCA1/2 sul territorio

Totale abitanti Alto Adige	Prevalenza stimata	Numero stimato portatori	Portatori donne (50,4%)	Portatori uomini (49,6%)
539.386	1:200	2.697	1.359	1.338
	1:100	5.394	2.719	2.675

Questi valori rappresentano solo una stima teorica, basata sul presupposto che anche in Alto Adige la prevalenza sia identica o molto simile a quella riportata in letteratura medica. Ci si attende, tuttavia, che a livello locale dati di prevalenza reali riferiti alle persone portatrici di mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2* si renderanno disponibili nei prossimi anni, grazie alla disposizione in

materia di sorveglianza attiva a favore dei soggetti portatori di tali mutazioni, che con la Delibera della Giunta Provinciale n. 856 del 22 novembre 2022 ha introdotto il codice di esenzione D99. Tale esenzione, infatti, è dedicata proprio alle persone portatrici di mutazioni nei geni *BRCA*, sia affette che non affette, ed il suo rilascio andrà ad alimentare un registro provinciale delle persone portatrici.

In ogni caso dai dati in possesso del Servizio di Consulenza Genetica dell'Azienda sanitaria dell'Alto Adige, in provincia di Bolzano, risulta che di anno in anno il numero di diagnosi della condizione di portatrice o portatore di mutazioni dei geni *BRCA* è in costante aumento.

CAPITOLO 2. Impatto delle varianti patogenetiche nei geni *BRCA* sulla salute familiare e riproduttiva

2.1 Trasmissione ereditaria e implicazioni per i familiari

La trasmissione ereditaria delle varianti genetiche rappresenta un aspetto cruciale nella comprensione del carcinoma mammario e ovarico ereditario. L'identificazione delle mutazioni nei geni *BRCA1* e *BRCA2* non solo consente di porre una diagnosi genetico-molecolare di carcinoma mammario e ovarico ereditario (HBOC)-*BRCA*-correlata, ma può anche condizionare le scelte terapeutiche e avere importanti ricadute per i familiari. In particolare, la possibilità di individuare precocemente i familiari consanguinei a rischio non ancora affetti consente l'attivazione di strategie di prevenzione e sorveglianza personalizzate.

La possibilità di effettuare un test genetico del rischio oncologico ereditario di tipo "predittivo", ossia in persone non affette, si accompagna però anche a questioni psicologiche, etiche e sociali, che giustificano in questi casi l'esecuzione di una consulenza genetica multidisciplinare e multispecialistica, nella quale viene comunque ribadita, indipendentemente dalla decisione di effettuare o meno il test, l'importanza di adottare misure di prevenzione primaria e secondaria dei tumori *BRCA*-correlati.

Considerato tutto questo, si comprende come mai l'adesione all'esecuzione di tali test genetici da parte della popolazione vari notevolmente (25–96%) e sia influenzata da fattori personali, familiari e culturali. La percezione del rischio, la presenza di parenti affetti e l'ansia specifica per il cancro favoriscono il ricorso al test, mentre timori legati a discriminazioni assicurative, preoccupazioni psicologiche o assenza di figli possono ridurre la possibilità che vengano effettuati. Ad esempio, negli Stati Uniti d'America minoranze etniche, come quelle afroamericane e ispaniche, esprimono spesso diffidenza nei confronti del test, sebbene il desiderio di protezione della prole resti una motivazione significativa alla sua esecuzione (PDQ Cancer Genetics Editorial Board, 2025).

Un ruolo centrale nell'adesione delle persone a rischio ai test genetici è svolto dalla consulenza genetica. Quando adeguatamente erogata, anche con il supporto della figura della psicologa clinica, l'impatto psicologico dei test è generalmente limitato, anche se con essa possono emergere ansia relativamente alla situazione familiare. In ogni caso la consulenza genetica dovrebbe includere la raccolta di un albero genealogico di almeno tre generazioni e una valutazione del rischio basata su storia personale e familiare. I test dovrebbero iniziare sempre con l'individuo affetto, per consentire un'interpretazione accurata dei risultati, seguiti, in caso di riscontro della mutazione predisponente, da consulenze genetiche informative ed eventuale test genetico "a cascata" dei parenti non affetti a rischio di essere portatori della mutazione familiare nota.

Modelli predittivi di rischio

I modelli predittivi di rischio vengono utilizzati per stimare, attraverso l'utilizzo di specifici software che consentono di eseguire rapidamente complesse operazioni di calcolo delle probabilità, sia il rischio di uno qualsiasi dei membri di una famiglia di cui sia stato ricostruito l'albero genealogico di essere portatore di una mutazione in uno dei geni di predisposizione alla HBOC sia il rischio di carcinoma mammario e ovarico. I modelli predittivi rappresentano quindi uno strumento informatico molto utile per valutare in maniera più precisa e personalizzata il rischio individuale e permettono di identificare con maggiore precisione in chi è indicato il test genetico e a chi proporre strategie preventive diverse da quelle adottate nella popolazione generale.

Esistono numerosi modelli predittivi. Quelli più semplici, come quello Claus, considerano informazioni familiari limitate e si basano su un singolo locus, mentre strumenti più complessi, quali BOADICEA/CanRisk (*Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm*) e BRCAPRO (*BRCA Probability*) integrano nel loro calcolo molteplici loci genetici, componenti poligeniche e fattori non genetici come menarca, parità, indice di massa corporea e consumo di alcol.

Questi strumenti sono progettati principalmente per due gruppi persone (PDQ Cancer Genetics Editorial Board, 2025):

- donne senza mutazioni note ma con storia familiare significativa;
- donne ad alto rischio per storia personale, familiare o presenza di mutazioni geniche.

Nei casi ad alto rischio, i modelli considerano i dati genealogici, l'età di insorgenza di eventuali tumori e la presenza di varianti patogene dei geni *BRCA1* e *BRCA2*, e in alcuni casi anche di altri geni di predisposizione. BOADICEA/CanRisk risulta essere tra i più accurati, soprattutto su orizzonti temporali definiti (ad esempio 10 anni), ed è largamente impiegato nella consulenza clinica insieme a BRCAPRO.

Oltre ai modelli tradizionali, nuove prospettive emergono dall'applicazione dell'intelligenza artificiale. Modelli basati su intelligenza artificiale, come Mirai, mostrano potenzialità nell'analisi mammografica, ma non sostituiscono ancora i modelli genealogici, specialmente nelle donne giovani o senza screening pregresso.

Tuttavia, esistono limiti importanti da considerare. Una criticità riguarda le donne risultate negative ai test per *BRCA1/BRCA2* ma con familiari non testati, poiché i modelli possono sottostimare il rischio fino al 56% (PDQ Cancer Genetics Editorial Board, 2025)

Nella seguente tabella sono mostrati i punti di forza e i limiti dei vari modelli attualmente utilizzati (**tabella IV**):

tabella IV, confronto tra i modelli predittivi di rischio

	metodo	Tipo di probando	Dati considerati	limitazioni
BRCAPRO	Modello statistico, presuppone un'ereditari età autosomica dominante	Il probando può avere o meno un cancro al seno o alle ovaie	Considera l'età esatta alla diagnosi di cancro al seno e alle ovaie, i test genetici precedenti in famiglia e lo stato dell'ovariectomia	considera solo parenti di 1° e 2° grado, può essere necessario adattare il probando per rappresentare meglio il rischio. Sovrastima il rischio di carcinoma mammario bilaterale e può sottostimare il rischio di <i>BRCA</i> nei tumori ovarici sierosi di alto grado, ma sovrastimarli in altre istologie.
BOADICEA ora CanRisk	Modello statistico, assume il rischio poligenico	Il probando può avere o meno un cancro al seno o alle ovaie	Considera l'età esatta alla diagnosi di cancro al seno e alle ovaie	Incorpora solo parenti di 1° e 2° grado; Potrebbe essere necessario modificare il probando per catturare al meglio il rischio

Modalità di trasmissione ereditaria

L'HBOC associata a *BRCA1* e *BRCA2* si trasmette con modalità autosomica dominante, ovvero è sufficiente la presenza di una mutazione in una sola delle due copie di uno di questi geni per conferire la predisposizione oncologica e

ogni figlio o figlia di un individuo portatore ha, indipendentemente dal sesso del genitore portatore della mutazione, una probabilità del 50% di ereditarla (Petrucelli et al., 1998/2025). La stragrande maggioranza delle varianti patogene viene ereditata da un genitore (sono cioè una minoranza i casi con origine *de novo* della mutazione), ma la penetranza incompleta ossia non tutti gli individui portatori di mutazione sviluppano uno dei tumori *BRCA*-correlati. Può pertanto capitare che anche quando una persona presenti una mutazione di origine familiare nessuno dei due genitori sia affetto.

Elementi di sospetto di forma tumorale con predisposizione ereditaria sono:

- insorgenza precoce della patologia tumorale;
- tumori multipli nello stesso individuo;
- più casi di tumori *BRCA*-correlati nella stessa famiglia;
- carcinoma mammario maschile (PDQ Cancer Genetics Editorial Board, 2025).

Una volta identificata una variante patogena nel gene *BRCA1* o *BRCA2* in un membro della famiglia, l'estensione del test genetico mirato (ricerca della mutazione identificata) sui parenti consanguinei a rischio consente di individuare con certezza chi necessita di sorveglianza aumentata o di altre specifiche misure preventive.

I genitori di un probando con variante patogena possono o meno aver sviluppato neoplasie, in conseguenza della penetranza incompleta, del sesso (il rischio complessivo di tumori *BRCA*-correlati è maggiore nelle femmine che nei maschi), dell'età, dell'esecuzione di interventi chirurgici profilattici o di morte prematura. Se la variante viene cercata ma non riscontrata nei genitori, ci si orienta tipicamente verso un'origine *de novo* della variante, anche se, in presenza della mutazione in almeno un'altra sorella o un altro fratello ma in nessuno dei due genitori, diviene verosimile la possibilità di un mosaicismo germinali (molto rari sono invece i mosaicismi somatici). Nel caso di un'origine familiare della mutazione i fratelli e le sorelle di una persona portatrice hanno ognuno una probabilità del 50% di avere ereditato la variante, con rischio oncologico modulato da penetranza, sesso ed età. Analogamente, ogni figlio

o figlia di una persona portatrice ha una probabilità del 50% di ereditare la stessa variante parentale e il rischio oncologico dipende da penetranza, sesso ed età (Petrucelli et al., 1998/2025).

Le **Figure I e II** mostrano i pedigree di famiglie con varianti patogene di *BRCA1* e *BRCA2*. Tali rappresentazioni in forma grafica e sintetica dell'anamnesi personale e familiare consentono di visualizzare immediatamente le caratteristiche della trasmissione autosomica dominante classica (trasmissione “verticale” con più generazioni interessate e affetti di entrambi i sessi). (PDQ Cancer Genetics Editorial Board, 2025).

Figura I, pedigree BRCA1:

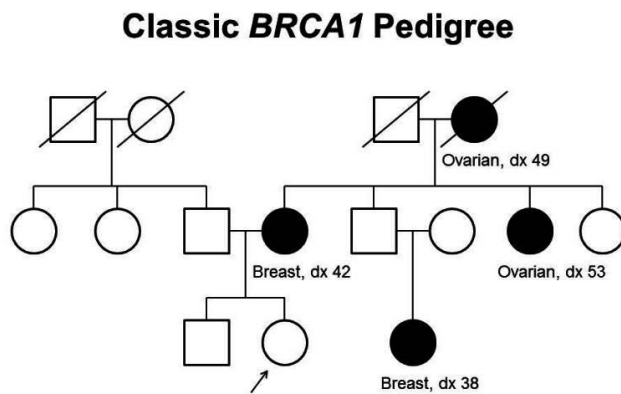
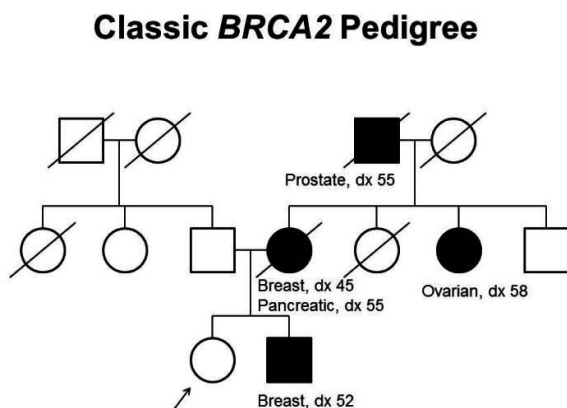


Figura II, pedigree BRCA 2:



Le linee guida internazionali

Per garantire una gestione ottimale del rischio oncologico *BRCA*-correlato, è fondamentale considerare le raccomandazioni delle principali linee guida internazionali.

Le linee guida internazionali (ASCO, NCCN, PDQ Cancer Genetics Editorial Board, 2025) raccomandano l'esecuzione (ovviamente sempre con il consenso informato delle persone) di test genetici per identificare le varianti patogene di *BRCA1* e *BRCA2* in individui con rischio elevato.

L'American Society of Breast Surgeons ha addirittura suggerito di offrire il test a tutte le pazienti con carcinoma mammario. Attualmente, tuttavia, si procede valutando in maniera personalizzata, anche con il supporto dei modelli predittivi, il rischio della persona di essere portatrice di mutazione e offrendo il test solo quando tale rischio supera un determinato cut-off (10% o 5%, a seconda della nazione o del centro). I vantaggi della determinazione genetica al momento della diagnosi includono la possibilità di orientare le scelte chirurgiche verso interventi più radicali, come mastectomia bilaterale e salpingo-ovariectomia, in particolare per le pazienti giovani.

Inoltre, la conoscenza della variante patogena può guidare l'uso di farmaci chemioterapici, biologici o della radioterapia in modo personalizzato: le portatrici di mutazioni *BRCA* mostrano maggiore sensibilità ai derivati del platino e agli inibitori di PARP (polimerasi dell'ADP-ribosio) migliorando la sopravvivenza libera da progressione (PDQ Cancer Genetics Editorial Board, 2025).

Le linee guida inglesi "*Carcinoma mammario familiare*" (NICE, 2013/2023) affrontano la gestione del rischio di carcinoma mammario e di tumori correlati (ovaio, prostata, pancreas) nelle famiglie ad alto rischio, con l'obiettivo di migliorare la prevenzione, la diagnosi precoce e le scelte terapeutiche. Le strategie comprendono test genetici, sorveglianza mammografica, farmaci per la chemoprevenzione come tamoxifene e raloxifene e, nei casi appropriati, interventi chirurgici profilattici come la mastectomia.

La raccolta accurata dell'anamnesi familiare rappresenta in ogni caso il primo passo: nell'ambito delle cure primarie si indagano parenti di primo e secondo grado, includendo dati su età alla diagnosi, sede dei tumori e presenza di casi multipli; nei centri di Genetica clinica la valutazione si estende fino ai parenti di terzo grado. Per stimare il rischio possono essere impiegati strumenti validati, come BOADICEA, integrati dal giudizio clinico.

Il rischio personale deve essere comunicato in modo chiaro e comprensibile, affiancando alle informazioni scientifiche un supporto psicologico e pratico, così da favorire decisioni consapevoli sulla prevenzione e il trattamento.

Per quanto riguarda i test genetici, le linee guida raccomandano di iniziare da un familiare affetto, con analisi dei geni *BRCA1*, *BRCA2*. L'offerta del test dipende dalla probabilità stimata per la persona di essere portatrice ($\geq 10\%$), sia nel caso di persone sane con parenti affetti sia nel caso di pazienti già colpite/i da carcinoma mammario o ovarico. La consulenza genetica è un passaggio essenziale, poiché consente di discutere benefici, rischi e implicazioni familiari, integrandosi con l'approccio multidisciplinare alla cura.

Queste raccomandazioni permettono di identificare le persone più a rischio e di adottare misure preventive mirate, migliorando la gestione clinica e la salute a lungo termine delle famiglie predisposte.

Lo stesso approccio è ripreso dalle linee guida NICE del 2024 che affrontano la valutazione del rischio familiare e genetico di carcinoma ovarico. Le mutazioni nei geni *BRCA1* e *BRCA2* aumentano significativamente il rischio e possono essere trasmesse ai figli.

La consulenza e i test genetici vanno offerti a chi ha elevata probabilità di portare una variante patogena, sulla base dell'anamnesi familiare o della presenza di parenti affetti. È raccomandato il test a cascata nei parenti di primo grado, estendibile a quelli di secondo se necessario. Alcune popolazioni, come ebrei ashkenaziti o sefarditi, presentano un rischio maggiore e dovrebbero essere indirizzate a consulenza genetica anche senza storia familiare.

Tutte le persone con carcinoma ovarico epiteliale invasivo o con tumori rari dell'ovaio devono ricevere consulenza pre-test e test genetico della linea germinale. L'uso di pannelli genici consente di selezionare l'analisi più appropriata in base alla storia personale o familiare.

La valutazione del rischio deve essere condotta da servizi di genetica o team multidisciplinari, utilizzando strumenti validati come CanRisk, integrati da fattori aggiuntivi quali parità, uso di contraccettivi orali o presenza di endometriosi. La comunicazione del rischio deve essere chiara, personalizzata e orientata a decisioni condivise, accompagnata da indicazioni preventive e di sorveglianza.

In sintesi, le linee guida sottolineano l'importanza dell'identificazione precoce dei soggetti a rischio, dell'uso mirato dei test genetici e della consulenza genetica multidisciplinare, al fine di favorire scelte cliniche e familiari informate.

2.2 I trattamenti oncologici e i loro effetti sulla fertilità

Per combattere i tumori, la Medicina dispone di diversi strumenti e trattamenti, utilizzati singolarmente o in combinazione, in base al tipo di tumore, alle sue caratteristiche e alle condizioni del paziente. Ogni trattamento comporta benefici ma anche rischi, che devono sempre essere attentamente valutati al momento della scelta terapeutica.

Tra i possibili effetti collaterali, un ambito di crescente interesse riguarda la fertilità: i trattamenti oncologici possono infatti provocare sterilità o infertilità secondaria. In questo capitolo verranno analizzati gli effetti dei principali trattamenti oncologici sulla fertilità, con particolare attenzione ai loro effetti nelle donne con mutazioni nei geni *BRCA1/2*.

La chemioterapia

Nei pazienti oncologici il danno gonadotossico derivante dalla chemioterapia varia in base alla classe di farmaci, alla dose, alla posologia e all'età del paziente, che rappresenta un fattore determinante: maggiore è l'età al

momento del trattamento, più elevato è il rischio di perdita definitiva della funzione riproduttiva (De Placido, Conforti, Vallone, De Rosa, Buonomo, & Alviggi, 2018). Inoltre le pazienti *BRCA*-mutate potrebbero essere più vulnerabili alla gonadotossicità dei chemioterapici che inducono le rotture a doppio filamento (DSB) negli ovociti (Silvestris et al., 2024).

Gli agenti alchilanti sono considerati i più tossici poiché, non essendo ciclo-specifici, danneggiano sia le cellule in fase replicativa sia quelle quiescenti, risultando fortemente associati all'insufficienza ovarica prematura (POF) in entrambi i sessi. Essi, infatti, riducono la riserva ovarica e aumentano il rischio di insufficienza ovarica correlata alla terapia (De Placido, et al., 2018; Malhotra et al., 2025).

Alcuni studi hanno analizzato il dosaggio dell'ormone Anti-Mülleriano (AMH) che rappresenta un indicatore affidabile della funzione ovarica residua e hanno dimostrato che le pazienti portatrici di mutazioni *BRCA1* e *BRCA2* recuperano più lentamente rispetto ai controlli, suggerendo un invecchiamento ovarico accelerato (Silvestris et al., 2024).

I farmaci a base di platino, come il cisplatino e il carboplatino, possono danneggiare le ovaie e ridurre la fertilità, quindi hanno un effetto gonadotossico riconosciuto. Questi farmaci sono spesso usati nel carcinoma mammario tripli negativi (TNBC) *BRCA1*-correlato e nei tumori HR-positivi (tumori che sulla superficie cellulare esprimono i recettori ormonali) *BRCA2*-correlati. Nei tumori ovarici *BRCA1/2-correlati*, la carenza di riparazione per ricombinazione omologa (HRR) rende le cellule tumorali più sensibili al platino.

Studi clinici condotti prima dell'intervento chirurgico come GeparSixto e BrighTNess non hanno mostrato benefici chiari dall'aggiunta del platino nelle pazienti portatrici di mutazioni *BRCA*. Tuttavia, in caso di tumori metastatici, il carboplatino ha dato risultati migliori rispetto al docetaxel, un farmaco chemioterapico appartenente alla classe dei taxani, nelle pazienti con TNBC e mutazioni *BRCA*, mostrando una maggiore risposta al trattamento (68% contro 33,3%). Inoltre, i dati suggeriscono che somministrare il platino prima

degli inibitori di PARP può migliorare la sopravvivenza (National Cancer Institute, 2025).

La radioterapia

Nelle donne, la radioterapia può causare una disfunzione gonadica permanente. Dosi comprese tra 5 e 20 Gy localizzate sull'ovaio sono sufficienti a provocare danni duraturi, mentre una dose di 30 Gy determina menopausa precoce nel 60% delle pazienti con età inferiore ai 26 anni. Nelle donne oltre i 40 anni, anche esposizioni di 5-6 Gy possono compromettere irreversibilmente la funzione ovarica, soprattutto in caso di riserva pretrattamento già ridotta.

La radiosensibilità dipende dallo stadio maturativo dei follicoli: i primordiali mostrano maggiore resistenza rispetto ai follicoli maturi (De Placido et al., 2018).

Inibitori di PARP

Gli inibitori di PARP rappresentano un'opzione terapeutica fondamentale per pazienti con carcinoma mammario o ovarico associato a *BRCA*, agendo attraverso il principio della letalità sintetica e compromettendo la riparazione del DNA nelle cellule con difetti di HRR.

PARP è un enzima presente nelle cellule, che ripara principalmente danni a singolo filamento del DNA. Se questi danni non vengono riparati, la cellula tende ad accumulare errori e rischia di morire. Gli inibitori di PARP bloccano l'attività di tale enzima, impedendo la riparazione del DNA a singolo filamento. Essi, inoltre, mediante un meccanismo di *replication fork collapse*, conseguente ad un loro "intrappolamento" sul DNA, inducono indirettamente DSB. In questo modo, con la replicazione del DNA si generano nelle cellule anche rotture del DNA a doppio filamento. In presenza dei PARP-inibitori le cellule tumorali delle persone portatrici di mutazioni germinali dei geni *BRCA1/2*, che, come noto, presentano un difetto di HRR, sono particolarmente vulnerabili ai danni del DNA, in quanto in esse risultano compromessi due

sistemi di riparazione del DNA, quello delle rotture a singolo filamento (a causa dell'azione dei PARP-inibitori) e quello delle DBS (a causa delle mutazioni dei geni *BRCA*). In queste cellule, quindi, con l'utilizzo dei PARP-inibitori si genera un accumulo di danni al DNA ed un'instabilità genetica, che porta ad un danno genotossico tale da causarne la morte. Questo fenomeno si chiama letalità sintetica.

Pazienti affette con mutazioni dei geni *BRCA1/2*, mostrano risposte migliori sia alla chemioterapia sia alla terapia di mantenimento con inibitori di PARP come olaparib, rucaparib e niraparib.

Nel carcinoma mammario, olaparib ha dimostrato un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da progressione (PFS) nelle pazienti ad alto rischio con TNBC o HR-positivo, portatrici di varianti germinali patogene *BRCA1/2*, nonché nella malattia metastatica.

Talazoparib, un altro PARP-inibitore, mostra invece benefici simili nei tumori metastatici HER2-negativi (National Cancer Institute, 2025).

Per pazienti con mutazione germinale dei geni *BRCA1/2* e carcinoma mammario HER2-negativo ad alto rischio di recidiva è disponibile nel setting post-operatorio olaparib, che è autorizzato dall' Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e rimborsato in Italia da parte del Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

Inoltre, in pazienti HR+/HER2-, se portatrici di variante patogenetica germinale a livello dei geni *BRCA1* e/o *BRCA2* e se pretrattate, è oggi rimborsato in Italia dal SSN talazoparib, che ha dimostrato di aumentare la PFS rispetto a chemioterapia.

Anche alle pazienti con TNBC metastatico portatrici di variante patogenetica germinale a livello dei geni *BRCA1* e/o *BRCA2* e pretrattate, sono attualmente rimborsati da parte del SSN olaparib e talazoparib, che hanno dimostrato di aumentare la PFS rispetto a chemioterapia (Associazione Italiana di Oncologia Medica et al., 2024).

Implicazioni generali sulla fertilità

Indipendentemente dal tipo di trattamento oncologico, è fondamentale considerare la preservazione della fertilità prima dell'inizio della terapia.

In generale, qualsiasi sia il tipo di trattamento oncologico utilizzato, per ridurre il rischio di anomalie congenite, si raccomanda di posticipare il concepimento almeno sei mesi dopo la fine delle cure e preferibilmente fino a due anni, periodo critico anche per il rischio di recidiva. Comunque, i tassi di natalità nei soggetti sopravvissuti ad una malattia oncologica non differiscono significativamente da quelli della popolazione generale, se la gravidanza viene affrontata a distanza di tempo dalle terapie (Malhotra et al., 2025).

La preservazione della fertilità nei pazienti oncologici rappresenta una sfida clinica significativa, poiché i trattamenti antitumorali, pur salvaguardando la vita, possono compromettere la riserva ovarica e la qualità degli ovociti. Chemioterapia e radioterapia colpiscono le cellule ad alta capacità replicativa, come i follicoli ovarici e il midollo osseo. Poiché la riserva ovarica femminile è limitata fin dalla nascita, questi trattamenti ne accelerano l'esaurimento. Anche se gli ovociti sopravvivono, il loro DNA può subire danni che compromettono la funzionalità riproduttiva (Malhotra et al., 2025).

Questo rischio è particolarmente rilevante per le pazienti portatrici di mutazioni *BRCA*, in cui la funzionalità dei geni oncosoppressori *BRCA1* e *BRCA2*, fondamentali per la riparazione del DNA, è già compromessa.

Negli ovociti invecchiati, l'accumulo di DSB e la ridotta espressione di *BRCA* suggeriscono un possibile impatto negativo delle mutazioni sulla fertilità.

Di conseguenza, le pazienti portatrici di mutazioni nei geni *BRCA* potrebbero essere maggiormente vulnerabili agli effetti gonadotossici dei trattamenti oncologici, rendendo la consulenza sulla preservazione della fertilità e l'adozione di strategie personalizzate un passaggio cruciale nella loro gestione clinica.

Strategie di preservazione della fertilità, come la crioconservazione di ovociti o embrioni, dovrebbero essere discusse prima dell'inizio dei trattamenti oncologici, per ottimizzare le possibilità di gravidanza futura.

Questa considerazione apre il percorso per approfondire l'impatto specifico delle mutazioni dei geni *BRCA* sulla fertilità femminile, che sarà trattato nel capitolo successivo.

2.3 Effetti delle mutazioni dei geni *BRCA* sulla fertilità e sulla riserva ovarica

I geni *BRCA* svolgono un ruolo cruciale nella riparazione delle rotture a doppio filamento (DSB) del DNA tramite la ricombinazione omologa (HR), essenziale per il mantenimento dell'integrità genomica. Le donne portatrici di varianti germinali patogene di *BRCA1* o *BRCA2* (pv*BRCA1/2*) presentano un rischio elevato di carcinoma mammario e/o ovarico. La frequenza stimata di tali varianti nella popolazione generale è circa 0,1% (Denis-Laroque et al., 2021). I geni *BRCA1* e *BRCA2*, oltre al loro noto ruolo nella prevenzione tumorale, partecipano allo sviluppo degli ovociti e all'embriogenesi, con *BRCA1* altamente espresso nelle cellule germinali e nelle blastocisti (Lambertini et al., 2017; Magaton et al., 2024).

Nonostante il ruolo noto nella prevenzione tumorale, è importante considerare come le mutazioni dei geni *BRCA* possano influenzare direttamente la fertilità e la riserva ovarica.

L'effetto di tali mutazioni sull'invecchiamento ovarico è controverso e negli esseri umani, valutare la riserva ovarica è difficile a causa della variabilità intra/interindividuale.

Le mutazioni *loss-of-function* dei geni *BRCA* costringono le cellule a percorsi di riparazione del DNA più suscettibili a errori, aumentando il rischio di apoptosi degli ovociti e di insufficienza ovarica prematura (POF). Una riparazione inadeguata può determinare apoptosi dei follicoli, insufficienza ovarica precoce (POI) e menopausa anticipata. Studi preclinici indicano che le pv*BRCA1/2* possono accelerare l'invecchiamento ovarico e ridurre la riserva

ovarica, con possibili conseguenze sulla fertilità (Magaton et al., 2024). Questi dati aprono prospettive di ricerca non solo in ambito oncologico, ma anche nella medicina della riproduzione.

Studi preclinici suggeriscono che le PV di *BRCA* accelerino l'invecchiamento ovarico, con effetti più evidenti per *BRCA1*. AMH regola il pool di follicoli primari e il suo valore è correlato al numero di ovociti recuperabili dopo stimolazione ovarica, anche se non predice direttamente la fertilità spontanea (Magaton et al., 2024; Buonomo et al., 2021).

La riserva ovarica può essere valutata tramite AMH e conta dei follicoli antrali (AFC), indicatori predittivi della risposta ovarica alle tecniche di riproduzione assistita (ART) (Denis-Laroque et al., 2021). Studi recenti indicano che la riduzione della riserva ovarica è più marcata in caso di mutazioni di *BRCA1* e tende ad aumentare con l'età (>35 anni), suggerendo che la gravidanza dovrebbe essere pianificata prima di questa soglia per ottimizzare le possibilità riproduttive (Silvestris et al., 2024). Le portatrici presentano anche maggiore suscettibilità ad amenorrea indotta da chemioterapia e menopausa precoce, con implicazioni per l'infertilità.

Gli studi clinici mostrano risultati eterogenei: alcune indagini prospettiche riportano che portatrici di mutazioni di *BRCA1* hanno AMH più basso e minor numero di ovociti maturi, mentre l'effetto in caso di mutazioni di *BRCA2* sembra più limitato (Porcu et al., 2020; Gasparri et al., 2021). Studi osservazionali retrospettivi hanno confrontato 119 donne *pvBRCA1/2* con 92 controlli, escludendo soggetti in menopausa o con fattori confondenti come chemioterapia, radioterapia pelvica o ovariectomia, e i risultati mostrano che, sebbene i valori medi di AMH e AFC non differiscano significativamente tra portatrici e controlli, le donne *pvBRCA1/2* presentano un rischio significativamente maggiore di AMH e AFC ridotti. Non si osservano differenze significative nei parametri di fertilità spontanea, come tempo al concepimento o storia di infertilità (Denis-Laroque et al., 2021).

Questi dati suggeriscono una tendenza alla riduzione precoce della riserva ovarica nelle portatrici di mutazioni nei geni *BRCA*, soprattutto in relazione a

mutazioni di *BRCA1*, mentre la fertilità clinica spontanea non appare significativamente compromessa.

L'esaurimento follicolare prematuro potrebbe essere correlato a difetti nella riparazione del DNA e nel mantenimento dei telomeri. Va comunque sottolineato che limiti metodologici, come la dimensione ridotta dei campioni di soggetti in studio e la natura retrospettiva, condizionano la solidità delle conclusioni, così come l'impossibilità di distinguere chiaramente tra *BRCA1* e *BRCA2*.

Altri lavori, incluse revisioni sistematiche e meta-analisi, non evidenziano differenze significative, sottolineando l'eterogeneità dei dati (Cordeiro Mitchell et al., 2020; Magaton et al., 2024). Analisi di sottogruppi suggeriscono che la riduzione dei livelli di AMH riguarda soprattutto le portatrici di mutazioni di *BRCA1* (Gasparri et al., 2021).

È importante ricordare che anche i trattamenti oncologici contribuiscono in maniera significativa alla compromissione della riserva ovarica.

La chemioterapia, in particolare regimi contenenti ciclofosfamide, antracicline e taxani, comporta rischio di gonadotossicità e POF, con calo marcato di AMH seguito da parziale recupero entro sei mesi; effetti più rilevanti si osservano nelle donne >35 anni (Magaton et al., 2024; Romito et al., 2021). Dai dati disponibili, le portatrici di PV *BRCA1/2* non mostrano differenze consistenti rispetto alle non portatrici.

Da queste considerazioni emerge come la pianificazione riproduttiva nelle portatrici debba essere valutata con attenzione, poiché influenzata sia dalla predisposizione genetica sia dai trattamenti oncologici, in particolare per la raccomandazione di ovariectomia profilattica bilaterale dopo i 40 anni, che limita ulteriormente la finestra fertile.

Studi retrospettivi multicentrici indicano che la gravidanza post-carcinoma mammario è sicura, senza effetti negativi sugli outcome fetali o materni (ASCO, 2019). Alcune evidenze indicano risposta ovarica ridotta nel caso di

mutazioni di *BRCA1*, mentre le mutazioni di *BRCA2* sembrano avere un impatto più limitato (AIOM, 2020; Magaton et al., 2024).

Alla luce di ciò la consulenza sulla oncofertilità deve essere personalizzata, considerando età, mutazione e trattamento oncologico, e vanno sempre discusse le strategie di preservazione della fertilità (Lambertini et al., 2017). Esse sono considerate, secondo le linee guida tedesche, austriache e svizzere (Dittrich et al., 2018) sicure nelle portatrici non affette da carcinoma ovarico e non vi è rischio tumorale aumentato associato a tecniche di procreazione assistita.

In conclusione, pur con dati limitati e talvolta contrastanti, le mutazioni di *BRCA1* e, in misura minore, *BRCA2*, possono influenzare la riserva ovarica e la risposta alla stimolazione ovarica. L'integrazione della consulenza sulla oncofertilità nella pratica clinica è fondamentale per guidare le pazienti nelle scelte riproduttive. Tuttavia, l'assenza di risultati omogenei e la variabilità metodologica degli studi attualmente disponibili evidenziano la necessità di ulteriori indagini. Saranno fondamentali studi prospettici di più ampia scala, con follow-up prolungati e criteri di selezione rigorosi, per chiarire l'effettivo impatto delle mutazioni dei geni *BRCA* sulla riserva ovarica e sui tassi di fertilità spontanea e assistita. Solo attraverso evidenze più solide sarà possibile definire protocolli clinici condivisi e strategie di preservazione personalizzate, migliorando così la qualità delle cure e le prospettive riproduttive di queste pazienti.

CAPITOLO 3. Strategie di preservazione della fertilità e pianificazione familiare nelle portatrici di varianti patogenetiche *BRCA1/2*

3.1 Tecniche di preservazione della fertilità

L'impatto delle mutazioni *BRCA1* e *BRCA2* sulla fertilità non è ancora completamente definito, poiché mancano indicatori affidabili e i risultati disponibili negli studi finora effettuati sono spesso discordanti. Tuttavia, l'accumulo di rotture a doppio filamento (DSB) e la progressiva riduzione dell'attività dei geni codificanti proteine coinvolte nei meccanismi di riparazione del DNA con l'avanzare dell'età suggeriscono una maggiore vulnerabilità riproduttiva nelle portatrici di mutazioni dei geni *BRCA*. Per tale motivo, è consigliabile offrire consulenza precoce e valutare tutte le opzioni di preservazione della fertilità, compresa la crioconservazione degli ovociti prima dell'eventuale insorgenza di neoplasia, anche in assenza di diagnosi oncologica.

La preservazione della fertilità rappresenta oggi un elemento centrale nella gestione oncologica: l'aumento della sopravvivenza a lungo termine sposta l'attenzione non solo sulla cura della malattia, ma anche sulla qualità della vita post-trattamento. È pertanto essenziale che ogni paziente riceva informazioni chiare e abbia accesso alle strategie disponibili prima dell'inizio delle terapie, anche se in contesti a basso reddito possono persistere barriere economiche, organizzative o culturali (Malhotra et al., 2025).

Le strategie di preservazione della fertilità anche nelle donne portatrici di varianti patogene di *BRCA1* e *BRCA2* comprendono, la crioconservazione di ovociti o embrioni ottenuti tramite stimolazione ovarica controllata (COS), la crioconservazione del tessuto ovarico (OTC) (Silvestris et al., 2024).

Crioconservazione del materiale riproduttivo

La crioconservazione di ovociti ed embrioni rappresenta la strategia principale di preservazione della fertilità nelle pazienti con carcinoma mammario portatrici di mutazioni germinali dei geni *BRCA1* o *BRCA2*. La COS si basa

sulla somministrazione di FSH (Ormone Follicolo-Stimolante), con o senza LH (Ormone Luteinizzante), seguita dal recupero degli ovociti maturi, che possono essere congelati direttamente oppure fecondati per generare embrioni. Un aspetto critico della COS è l'aumento dei livelli sierici di estradiolo, storicamente considerato un fattore di rischio per le pazienti con neoplasia mammaria. Per ridurre tale incremento si utilizza un protocollo che associa l'inibitore dell'aromatasi letrozolo, in grado di contenere l'esposizione estrogenica senza compromettere la risposta ovarica. Studi con follow-up fino a 24 mesi hanno confermato la sicurezza oncologica di questo approccio (Oktay et al., 2005; Buonomo et al., 2021).

Sebbene le portatrici di mutazioni dei geni *BRCA* possano produrre un numero inferiore di ovociti rispetto alla popolazione generale, la tecnica resta sicura e consente l'accesso alla diagnosi genetica preimpianto per malattie monogeniche (PGT-M), ampliando le possibilità riproduttive. La crioconservazione è considerata appropriata per donne portatrici di mutazioni dei geni *BRCA* sia sane sia con malattia oncologica, permettendo non solo di preservare la fertilità, ma anche di estendere la finestra riproduttiva dopo l'ooforectomia profilattica (RRSO).

L'opzione della OTC viene valutata solo in circostanze selezionate, quando le altre tecniche non sono praticabili, tenendo sempre conto dei rischi legati al reimpianto e della futura necessità di RRSO.

La pianificazione della preservazione della fertilità in queste pazienti deve pertanto essere personalizzata, considerando sia la gonadotossicità delle terapie oncologiche sia le implicazioni genetiche. Dati recenti confermano inoltre la sicurezza di una gravidanza dopo i trattamenti oncologici anche nelle portatrici di mutazioni dei geni *BRCA* (Magaton et al., 2024).

Crioconservazione degli embrioni

È la metodica più consolidata e largamente diffusa a livello internazionale, indicata soprattutto per coppie stabili. Richiede circa due settimane di

stimolazione ovarica. I tassi di nati vivi si attestano intorno al 44–45%, valori sovrapponibili a quelli osservati nelle donne che non hanno sviluppato patologia oncologica (Malhotra et al., 2025). Gli embrioni mostrano un'ottima sopravvivenza allo scongelamento e, nelle donne con età inferiore a 35 anni, il tasso di natalità per embrione trasferito è pari al 38,7%. In Italia, tuttavia, la produzione di embrioni da crioconservare è vietata dalla legge 40/2004 (art.14, comma 1) (De Placido et al., 2018).

Crioconservazione degli ovociti

Per le donne senza partner o che desiderano mantenere autonomia decisionale, la crioconservazione degli ovociti rappresenta la scelta preferenziale. Anche questa opzione richiede stimolazione ovarica, con tassi di fecondazione pari al 76,6% e di nati vivi pari al 36%, benché i dati specifici sulle pazienti oncologiche restino limitati (Malhotra et al., 2025).

La crioconservazione di ovociti maturi è oggi la tecnica più diffusa in Italia e in costante crescita nel mondo. È praticabile quando sia possibile posticipare l'inizio delle terapie di circa 2–3 settimane e vi sia un'adeguata riserva ovarica. Inizialmente considerata sperimentale, ha progressivamente raggiunto risultati paragonabili all'impiego di ovociti freschi. L'età della donna al momento del congelamento e il numero di ovociti crioconservati sono i principali fattori prognostici: con l'aumentare dell'età cresce infatti il numero di ovociti necessari per ottenere una gravidanza (De Placido et al., 2018).

La crioconservazione di ovociti immaturi, invece, si rivolge a pazienti che non possono ritardare l'inizio delle terapie o per le quali la stimolazione ovarica è controindicata. In questo caso vengono recuperati follicoli in fase precoce (entro l'8°–10° giorno del ciclo, con diametro ≤ 12 mm) e successivamente gli ovociti vengono fatti maturare *in vitro*. La tecnica non prevede stimolazione ormonale, ma rimane ancora sperimentale, nonostante i dati iniziali siano promettenti (De Placido et al., 2018).

Crioconservazione del tessuto ovarico

La crioconservazione del tessuto ovarico rappresenta un'opzione di preservazione della fertilità rivolta principalmente alle pazienti che non possono sottoporsi a stimolazione ovarica controllata, come bambine e adolescenti prepuberi oppure donne adulte che devono iniziare terapie gonadotossiche senza possibilità di posticipo. A differenza della crioconservazione di ovociti o embrioni, questa tecnica non richiede stimolazione ormonale né ritardi nei trattamenti oncologici, risultando particolarmente utile anche nelle neoplasie sensibili agli ormoni (De Placido et al., 2018).

Il tessuto ovarico, prelevato per via laparoscopica prima delle cure, viene generalmente conservato in frammenti di corticale ovarica che contengono un elevato numero di follicoli primordiali. Una volta reimpiantato, la funzione endocrina si ripristina nel 90–100% dei casi, con una durata media di circa cinque anni. La ripresa funzionale si osserva in genere entro 60–240 giorni dal trapianto.

I reimpianti possono essere eseguiti in sede ortotopica, cioè nella pelvi, con possibilità di concepimento spontaneo, oppure in sede eterotopica, ad esempio nell'addome o nell'avambraccio, con necessità di ricorrere a FIV/ICSI (Fecondazione In Vitro - Iniezione Intracitoplasmatica dello Spermatozoo). I trapianti ortotopici mostrano i risultati migliori e possono consentire più gravidanze a partire da un unico reimpianto (De Placido et al., 2018; Malhotra et al., 2025).

Nonostante i buoni risultati, la tecnica presenta diverse criticità. Oltre ai rischi operatori legati al prelievo e al reimpianto, il tessuto ovarico può contenere cellule neoplastiche residue, con conseguente rischio di reintroduzione tumorale. Proprio per questo, nelle pazienti affette da leucemie, linfomi, neuroblastomi o tumori in stadio avanzato, incluso il carcinoma mammario e quello colorettaale, il reimpianto deve essere valutato con estrema cautela, e in

alternativa possono essere considerate strategie come la maturazione *in vitro* degli ovociti o i trapianti eterotopici temporanei (Malhotra et al., 2025).

Nelle pazienti portatrici di mutazioni germinali dei geni *BRCA1* o *BRCA2*, i dati disponibili sono limitati. In questo gruppo di donne l'OTC non è raccomandata come prima scelta, poiché il rischio elevato di carcinoma ovarico ne riduce la sicurezza a lungo termine. Nei casi in cui la tecnica venga comunque adottata, è indicato che il tessuto reimpiantato venga rimosso una volta completata la pianificazione familiare, al fine di minimizzare il rischio oncologico residuo (Buonomo et al., 2021; Malhotra et al., 2025).

Soppressione ovarica temporanea e agenti farmacologici protettivi

La soppressione ovarica temporanea mediante agonisti del GnRH (Ormone di Rilascio delle Gonadotropine) durante i trattamenti chemioterapici neo-adiuvanti rappresenta una strategia utile per ridurre il rischio di danno ovarico e preservare la funzione riproduttiva. Questa opzione deve essere offerta a tutte le pazienti che desiderano tutelare la fertilità, incluse le portatrici di mutazioni dei geni *BRCA* diagnosticate in età precedente a quella indicata per la chirurgia di riduzione del rischio (Buonomo et al., 2021).

L'impiego di agonisti di GnRH, tuttavia, non sostituisce le strategie di preservazione già consolidate, come la crioconservazione di ovociti, embrioni o tessuto ovarico, ma può rappresentare un supporto complementare. Tra gli agenti farmacologici protettivi rientrano, oltre agli agonisti del GnRH, anche i contraccettivi orali, che in alcuni studi hanno mostrato la capacità di attenuare la gonadotossicità indotta dalla chemioterapia. L'efficacia complessiva di questi approcci rimane oggetto di dibattito, ma l'utilizzo è consigliato come misura aggiuntiva, purché non vi siano controindicazioni cliniche (Malhotra et al., 2025).

La preservazione della fertilità deve essere considerata sin dall'inizio del percorso oncologico. Un approccio multidisciplinare, che coinvolga oncologi, ginecologi, e specialisti in medicina della riproduzione è fondamentale per

ottimizzare nelle pazienti la sopravvivenza e per offrire loro possibilità future di concepimento (Malhotra et al., 2025).

Il capitolo successivo approfondirà la diagnosi genetica preimpianto (PGT), strumento essenziale per le portatrici di mutazioni dei geni *BRCA*, che si può associare con le strategie di preservazione della fertilità che implicano la fecondazione *in vitro* degli embrioni e che consente di ridurre il rischio di trasmissione delle mutazioni alla progenie.

3.2 diagnosi genetica preimpianto

Alcune donne portatrici di varianti patogene dei geni *BRCA1/BRCA2* percepiscono il rischio di trasmissione ai figli della mutazione di cui sono portatrici come un fattore determinante nelle decisioni riproduttive, e questo può generare ansia nelle famiglie con carcinoma mammario e ovarico ereditario (HBOC), inducendo talvolta i portatori a rinviare o evitare la gravidanza (PDQ Cancer Genetics Editorial Board, 2025; National Cancer Institute, 2025).

La diagnosi genetica preimpianto (PGT) consente di analizzare gli embrioni ottenuti *in vitro* prima dell'impianto in utero, ricercando la variante patogena nota di *BRCA1* o *BRCA2* presente nel genitore portatore e predisponente al cancro ereditario. Essa quindi, influenzando le decisioni riproduttive dei genitori relative alla selezione negativa dell'impianto di embrioni portatori di una mutazione con probabilità aumentata (ma senza la certezza...) di sviluppare uno dei tumori *BRCA*-correlati, solleva complesse questioni etiche (PDQ Cancer Genetics Editorial Board, 2025; National Cancer Institute, 2025).

I portatori di varianti patogene dei geni *BRCA* interessati a prevenire la trasmissione della mutazione alla prole dovrebbero essere informati sulla possibilità di sottoporsi alla diagnosi genetica preimpianto per malattie monogeniche (PGT-M). È tuttavia fondamentale offrire una consulenza genetica e riproduttiva completa, che illustri chiaramente i vantaggi, i limiti e le implicazioni etiche della procedura (Buonomo et al., 2021).

Studi internazionali hanno analizzato la conoscenza e l'interesse verso la PGT delle persone che potrebbero accedervi. Negli Stati Uniti, ricerche su membri di FORCE, un'organizzazione per individui a rischio di HBOC, hanno evidenziato una consapevolezza limitata della PGT (20-32%) e un interesse variabile (13-33%), maggiore tra chi desiderava avere più figli, aveva già effettuato test genetici o era consapevole della PGT, mentre fattori religiosi o etici riducevano il ricorso ad essa. In una coorte di 1.081 soggetti portatori di mutazione in uno dei geni *BRCA*, la maggioranza si dichiarava favorevole a PGT e diagnosi prenatale, e il 41% di chi non aveva ancora completato il proprio progetto riproduttivo e di pianificazione familiare riferiva che lo status di persona portatrice di mutazione influenzava le decisioni riproduttive (National Cancer Institute, 2025).

Nel Regno Unito e in Spagna, la maggior parte dei soggetti portatori di mutazione in uno dei geni *BRCA* supportava la PGT, sebbene l'interesse variasse dal 14% al 61% in base a età, stato familiare e precedenti esperienze oncologiche. In Francia, la PGT è disponibile gratuitamente per coppie autorizzate da un'équipe multidisciplinare, ma finora nessun portatore di una mutazione in *BRCA1/2* ne ha usufruito. La maggioranza dei partecipanti riteneva che le informazioni su PGT e diagnosi prenatale dovessero essere fornite insieme ai risultati del test *BRCA*, preferibilmente da genetisti o ostetrici/ginecologi (National Cancer Institute, 2025).

Studi qualitativi su donne portatrici di mutazioni nei geni *BRCA* hanno mostrato che la decisione di sottoporsi al test era principalmente guidata dal rischio personale di cancro, più che da considerazioni riproduttive, mentre l'interesse per PGT o diagnosi prenatale dipendeva da esperienze personali e preferenze individuali. Tra gli uomini ad alto rischio, la conoscenza della PGT era bassa (20%) e fattori religiosi o personali riducevano ulteriormente la probabilità di considerare un ricorso ad essa (National Cancer Institute, 2025).

In questo contesto, il documento SIGU (Società Italiana di Genetica Umana) 2017 fornisce linee guida sulla PGT, pratica in crescita, ma non ancora

regolamentata in Italia. Tale documento definisce criteri per garantire sicurezza ed efficacia, con attenzione a consulenza genetica, requisiti di laboratorio, procedure di biopsia e crioconservazione, parametri diagnostici, certificazioni di qualità e aspetti giuridici. In particolare, la PGT-M può essere utilizzata dai soggetti portatori di varianti patogenetiche che conferiscono predisposizione oncologica, tra i quali rientrano anche le persone portatrici di mutazioni dei geni *BRCA1/BRCA2*, per evitare la trasmissione del rischio di carcinoma mammario e ovarico (SIGU, 2017).

Considerazioni etiche

L'American Society for Reproductive Medicine (ASRM) giustifica la PGT-M “quando si tratta di condizioni patologiche gravi e prive di interventi noti o efficaci per il loro trattamento, o questi sono inadeguati o gravosi” e già nel 2003, la Task-force di Etica dell'ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) ne aveva ritenuto “accettabile” l'impiego per malattie a esordio tardivo e alcune predisposizioni genetiche al cancro, perché pur non essendo queste ultime delle malattie, l'ansia e l'angoscia legate al monitoraggio preventivo giustificano eticamente l'accesso alla PGT come scelta di libertà riproduttiva (Buonomo et al., 2021; SIGU, 2017).

Tuttavia, è necessario discutere con la coppia i pro e i contra, considerando l'esordio tipicamente non precoce della patologia, la penetranza incompleta, l'esistenza di strategie profilattiche e terapeutiche efficaci (mastectomia, ovariectomia) e il possibile rischio neoplastico associato alla stimolazione ovarica, sebbene non vi siano evidenze negative nelle donne portatrici di mutazioni dei geni *BRCA1/BRCA2* (SIGU, 2017).

Recenti studi hanno evidenziato che la maggior parte delle donne con varianti patogene dei geni *BRCA* considera opportuno che venga offerta loro la PGT-M, sebbene meno della metà la utilizzerebbe personalmente. L'atteggiamento verso la PGT dipende dalla storia familiare e personale di cancro e dalla storia riproduttiva. Le questioni etiche risultano centrali, considerando che la condizione di soggetto portatore di mutazione di uno dei geni *BRCA* comporta

un aumento del rischio oncologico ma non rappresenta di per sé una malattia, si associa ad una penetranza incompleta ed è caratterizzata dalla possibilità di trattamento spesso efficace (Buonomo et al., 2021).

I test di suscettibilità al cancro al seno e alle ovaie pongono sfide etiche e legali nella condivisione dei risultati all'interno delle famiglie. La consapevolezza dei familiari varia notevolmente e permangono preoccupazioni riguardo alla privacy e alla riservatezza. Solo circa la metà dei familiari diretti ritiene necessaria un'autorizzazione scritta per divulgare i risultati dei test dei geni *BRCA1/BRCA2*. Una preparazione adeguata alla comunicazione dei risultati può ridurre il carico emotivo e facilitare una gestione etica delle informazioni sul rischio ereditario (National Cancer Institute, 2025).

Molte famiglie non considerano la sola presenza di una variante patogenetica di uno dei geni *BRCA* un motivo sufficiente per interrompere una gravidanza, riconoscendo tuttavia il valore della PGT nella pianificazione riproduttiva (PDQ Cancer Genetics Editorial Board, 2025).

3.3 L'influenza della diagnosi sulla scelta del timing delle gravidanze in caso di mutazioni dei geni *BRCA1/2*

La scoperta di una mutazione nei geni *BRCA1/2* influenza in modo significativo il momento in cui le donne scelgono di affrontare una gravidanza. La necessità di trattamenti oncologici, il rischio di insufficienza ovarica precoce e la raccomandazione di procedure preventive, come la salpingo-ooforectomia, rendono il timing riproduttivo una decisione complessa. Studi recenti mostrano che la gravidanza dopo il trattamento può essere affrontata senza particolari rischi, ma l'età alla diagnosi e la pianificazione degli interventi profilattici richiedono una valutazione attenta. Pertanto, la definizione del timing riproduttivo rappresenta un passaggio fondamentale, influenzato sia dalle implicazioni cliniche della mutazione del gene *BRCA1/2* sia dalle priorità personali della donna.

Alla luce di queste complessità, è importante far presente che la gravidanza può essere considerata sicura per le donne sopravvissute al carcinoma

mammario portatrici di mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2*, nonostante le complessità legate alla chirurgia preventiva e ai trattamenti oncologici. Studi indicano che la sopravvivenza libera da malattia e quella globale non risultano compromesse dalle gravidanze post-trattamento, mentre l'allattamento al seno può contribuire a ridurre il rischio di carcinoma ovarico (Silvestris et al., 2024). Pertanto, la pianificazione riproduttiva precoce e una consulenza di oncofertilità personalizzata sono elementi fondamentali.

Un ulteriore nodo critico riguarda l'impatto delle terapie oncologiche sulla riserva ovarica e sulla fertilità residua.

Tra gli effetti collaterali dei trattamenti antitumorali nelle giovani pazienti con carcinoma mammario vi è lo sviluppo di insufficienza ovarica prematura (POF), la cui probabilità varia in base al tipo e alla dose degli agenti chemioterapici, all'età della paziente e alla necessità di terapia endocrina adiuvante (Lambertini et al., 2017).

Nelle pazienti con carcinoma mammario portatrici di mutazioni dei geni *BRCA*, la riserva ovarica potrebbe essere particolarmente vulnerabile all'impatto gonadotossico degli agenti chemioterapici a causa dell'insufficienza ovarica primaria e della maggiore sensibilità dei follicoli al danno del DNA (Lambertini et al., 2017). Tuttavia, la valutazione individuale del rischio di POF è complicata dalla limitata disponibilità di dati specifici per questa popolazione.

Accanto agli aspetti biologici e clinici, occorre considerare anche le implicazioni riproduttive e genetiche legate alla possibilità di trasmettere la mutazione. Il momento ottimale per discutere il rischio genetico e la possibilità di test preimpianto o prenatali è prima della gravidanza. È quindi raccomandata la consulenza genetica ai giovani adulti portatori di mutazioni dei geni *BRCA*, comprendente la discussione dei rischi per la prole e delle opzioni riproduttive (Petrucci et al., 1998/2025).

Una volta identificata una variante patogena germinale dei geni *BRCA1* o *BRCA2* all'interno della famiglia, le persone che risultano portatrici possono prendere in considerazione, se desiderato, la possibilità di effettuare test

genetici prenatali e preimpianto per la sindrome del carcinoma mammario e ovarico ereditario (HBOC) associata. La percezione dell'opportunità di accedere a tali test può variare tra i diversi membri della famiglia, ma la discussione dei rischi e delle opzioni riproduttive è considerata utile (Petrucelli et al., 1998/2025).

Tutti questi elementi si intrecciano in un percorso decisionale complesso, che deve tenere insieme aspetti medici, riproduttivi ed etici.

Il processo decisionale relativo alla pianificazione familiare nei portatori di mutazioni dei geni *BRCA* deve considerare diversi aspetti: età al momento della rivelazione della mutazione, possibile effetto negativo delle varianti sulla riserva ovarica, opportunità di prevenire la trasmissione della variante mediante la diagnosi genetica preimpianto per malattie monogeniche (PGT-M), tempistica della salpingo-ovariectomia profilattica (RRSO) in relazione alla variante specifica e alla storia familiare, necessità di trattamenti antitumorali gonadotossici e/o di terapia endocrina adiuvante, nonché sicurezza e possibilità di ottenere una gravidanza dopo carcinoma mammario. Una consulenza di fertilità strutturata dovrebbe essere offerta alle persone portatrici di mutazione sia sane che affette, sia prima che dopo il test genetico, per identificare tempestivamente una strategia personalizzata di preservazione della fertilità (Buonomo et al., 2021).

3.4 L'importanza del supporto psicologico per le donne con mutazioni dei geni *BRCA1/2*

Un'indagine AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica, 2024) evidenzia come il 64% dei portatori di mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2* manifesti disagio psicologico: il 16% presenta sintomi depressivi e il 47% riferisce ansia lieve o moderata. Questo fenomeno riguarda sia i pazienti oncologici sia chi possiede la mutazione senza aver sviluppato tumori. Nell'ambito del progetto "I Tumori Eredo-Familiari", la Fondazione AIOM promuove sensibilizzazione e informazione sui tumori ereditari, sottolineando l'importanza di test genetici tempestivi e di un supporto psiconcologico adeguato a pazienti e familiari.

Pur non associandosi alla certezza di sviluppo di una patologia oncologica, un risultato positivo del test genetico può generare ansia e incertezza, rendendo fondamentale il supporto psicologico. Solo il 20% dei pazienti ha usufruito di consulenza psiconcologica, ma tra chi l'ha ricevuta il tasso di soddisfazione supera il 90%.

I professionisti AIOM sottolineano l'importanza di un approccio multidisciplinare che coinvolga genetisti clinici, oncologi e psiconcologi per accompagnare i portatori di mutazioni *BRCA* in tutte le fasi della gestione del rischio e del percorso terapeutico. Considerando che in Italia vivono oltre 150.000 persone con mutazioni dei geni *BRCA*, la campagna mira a rafforzare la consapevolezza sui tumori ereditari e sull'importanza di prevenzione, monitoraggio e supporto psicologico adeguato (AIOM, 2024).

L'esempio dell'Emilia-Romagna

In Emilia-Romagna è stato sviluppato un protocollo assistenziale per donne a rischio ereditario di tumore della mammella e/o dell'ovaio, che integra consulenza oncogenetica e supporto psicologico (Regione Emilia-Romagna, 2016). Il percorso offre sostegno continuo, dalla valutazione del rischio fino alle decisioni su strategie di prevenzione o interventi di riduzione del rischio, enfatizzando un rapporto terapeutico stabile e il monitoraggio psicologico a lungo termine. L'approccio favorisce l'adattamento emotivo, decisioni consapevoli e la corretta condivisione delle informazioni con i familiari, integrando aspetti emotivi, etici, relazionali e sociali.

La consulenza psicologica comprende la valutazione della motivazione a conoscere il rischio, l'analisi delle dinamiche familiari, la costruzione di un rapporto empatico, il sostegno all'autonomia decisionale e l'osservazione degli stati emotivi di paziente e famiglia. Vengono considerati anche fattori di vulnerabilità psicologica, come lutti non elaborati, esperienze oncologiche pregresse o scarso supporto familiare. Le reazioni psicologiche al risultato del test genetico includono una fase immediata di ansia e shock e una fase a lungo termine influenzata da fattori diversi dal risultato stesso, rendendo necessario un monitoraggio continuo.

La situazione in Alto-Adige

In Alto Adige, il Servizio di Consulenza Genetica fornisce una valutazione completa del rischio ereditario per tumori associati a mutazioni dei geni *BRCA*, offrendo informazioni sui test genetici, sull'interpretazione dei risultati e sulle strategie di prevenzione e sorveglianza. Il servizio collabora strettamente con il Servizio di Psicologia dell'Ospedale di Bolzano, garantendo una continuità assistenziale psicologica particolarmente significativa: la stessa psicologa segue i pazienti sia nella fase pre-test, aiutandoli a gestire ansia e incertezza, sia nella fase post-diagnosi, supportandoli nell'affrontare le implicazioni emotive, le decisioni che ruotano attorno alle misure preventive, specie chirurgiche, e la pianificazione familiare. Questo approccio integrato e personalizzato rappresenta un modello di eccellenza nella cura centrata sulla persona, in cui l'assistenza genetica e psicologica si completano, assicurando un percorso di sostegno coerente e stabile.

3.5 Ruolo dell'ostetrica e dell'équipe multidisciplinare nel trattamento dell'oncofertilità

Secondo la Federazione Nazionale degli Ordini della professione di Ostetrica (FNOPO,2025), l'ostetrica rappresenta una figura professionale versatile e fondamentale nei percorsi di oncofertilità, capace di rispondere con competenza e tempestività ai bisogni delle donne.

All'interno di un'équipe multidisciplinare, l'ostetrica ha il ruolo di gestire in modo integrato i percorsi di preservazione della fertilità e di fornire assistenza personalizzata alle pazienti.

La FNOPO sottolinea l'importanza di valorizzare il ruolo dell'ostetrica nei centri di oncofertilità.

Durante l'audizione in Commissione XII Affari Sociali della Camera, la Vicepresidente Nadia Rovelli ha evidenziato come l'ostetrica sia una figura versatile e qualificata, capace di offrire assistenza personalizzata alle donne e alle famiglie che affrontano percorsi oncologici con esigenze di preservazione della fertilità.

L'ostetrica svolge funzioni di coordinamento tra specialisti e professionisti sanitari, facilita la comunicazione all'interno dell'équipe e supporta le pazienti nel processo decisionale riguardante la fertilità. Grazie alla sua formazione, è l'unica professionista sanitaria legittimata a prestare assistenza ostetrica e ginecologica, è qualificata a coordinare gli interventi sanitari prescritti dai diversi specialisti e professionisti garantendo un'assistenza personalizzata, instaurando una relazione di fiducia e favorendo anche un'aderenza maggiore alle terapie. La FNOPO propone quindi di inserire l'ostetrica tra gli specialisti dei centri di oncofertilità, riconoscendola come figura di riferimento fondamentale.

L'inclusione dell'ostetrica è particolarmente rilevante considerando l'aumento delle diagnosi oncologiche in età fertile e la complessità dei trattamenti che possono compromettere la fertilità. Negli ultimi anni, l'ostetrica ha ampliato le proprie competenze anche nella gestione di patologie oncologiche femminili, svolgendo un ruolo strategico sia nei centri di procreazione medicalmente assistita sia nei centri di oncofertilità.

In contesti specifici, come nel caso delle donne portatrici di varianti patogenetiche dei geni *BRCA1* e *BRCA2*, che si trovano spesso ad affrontare decisioni complesse riguardo alla fertilità e alla pianificazione familiare, a causa del rischio oncologico aumentato e delle possibili implicazioni dei trattamenti preventivi, l'ostetrica svolge un ruolo determinante nell'accompagnamento alle scelte riproduttive, fornendo informazioni dettagliate e aggiornate sulle strategie di preservazione della fertilità, supporto emotivo e counseling psicologico. Essa facilita la valutazione dei rischi e dei benefici delle diverse opzioni, considerando età, mutazione genetica e rischio oncologico individuale, e coordina il follow-up con gli specialisti, assicurando continuità nella comunicazione e nella gestione sanitaria.

In definitiva, l'ostetrica emerge come punto di riferimento essenziale nel trattamento dell'oncofertilità, capace di integrare competenze cliniche, organizzative ed emotive, sostenendo la donna nella costruzione di scelte riproduttive sicure, informate e personalizzate, e contribuendo a un modello di

cura multidisciplinare che unisce prevenzione oncologica e pianificazione familiare.

CAPITOLO 4. Prevenzione oncologica e diagnosi precoce nelle portatrici di varianti patogenetiche *BRCA1/2*

4.1 Strategie di prevenzione: chirurgia profilattica e farmaco-prevenzione

Questo capitolo analizza le strategie di prevenzione del cancro mammario e ovarico nelle persone a rischio genetico elevato, con particolare attenzione alle portatrici di mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2*. Vengono descritte le opzioni di prevenzione chirurgica, come mastectomia profilattica (RRM) e la salpingo-ovariectomia profilattica (RRSO), le strategie farmacologiche di chemioprevenzione e le raccomandazioni per la sorveglianza clinica.

Per la prevenzione primaria del carcinoma mammario, le strategie includono RRM bilaterale, chemioprevenzione con tamoxifene e allattamento prolungato, che può contribuire a ridurre il rischio di cancro al seno (Petrucci et al., 1998/2025).

Per il carcinoma ovarico e delle tube di Falloppio, la prevenzione comprende RRSO, salpingectomia ritardata al momento della menopausa e chiusura delle tube, con riduzione significativa del rischio. L'uso dei contraccettivi orali è considerato sicuro e benefico nelle portatrici sane di *BRCA1/2*.

Le persone con predisposizione genetica possono beneficiare di strategie preventive mirate, finalizzate a ridurre il rischio di sviluppare tumori mammari e ovarici (Yoshida, 2021).

Strategie chirurgiche

Mastectomia bilaterale profilattica

La RRM rappresenta un intervento volto a ridurre significativamente il rischio di carcinoma mammario nelle portatrici di mutazioni del gene *BRCA1* o *BRCA2* (Yoshida, 2021). Nei casi ad alto rischio genetico, la mastectomia bilaterale o controlaterale può essere raccomandata per diminuire la probabilità di recidiva (National Cancer Institute, 2025; Yoshida, 2021).

La RRM bilaterale è appropriata solo per una piccola percentuale di donne ad alto rischio nelle quali non sia stata identificata una mutazione in uno dei geni predisponenti a carcinoma mammario e ovarico ereditario (HBOC) e deve essere gestita da un team multidisciplinare. È essenziale la consulenza oncogenetica, il counselling psicologico, la discussione del rischio individuale, delle conseguenze psicosociali e sessuali e delle opzioni di ricostruzione immediata o ritardata. La verifica della storia familiare deve precedere l'intervento, offrendo accesso a gruppi di supporto e testimonianze di altre pazienti (NICE, 2004) (NICE, 2013).

La sorveglianza clinica rimane un'opzione per chi sceglie di non sottoporsi a mastectomia (NICE, 2013).

La chirurgia conservativa del seno

La chirurgia conservativa del seno (BCT) costituisce un'alternativa valida per il carcinoma mammario in fase iniziale; tuttavia, le linee guida NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) indicano controindicazioni relative per BCT nelle donne con predisposizione genetica nota o sospetta (*BRCA*), soprattutto se prevista radioterapia adiuvante, a causa del potenziale rischio di recidiva (Yoshida, 2021).

Salpingo-ovariectomia profilattica

La RRSO è una procedura chirurgica preventiva che riduce significativamente il rischio di carcinoma ovarico, risultando particolarmente efficace nelle giovani portatrici di mutazioni di *BRCA1/BRCA2* con tumori positivi ai recettori degli estrogeni. La RRSO può influenzare positivamente anche la mortalità complessiva, apportando un beneficio maggiore nelle portatrici di mutazioni di *BRCA1*. La RRSO inoltre sembra associarsi anche ad una riduzione del rischio di carcinoma mammario nei casi in cui viene eseguita in epoca premenopausale (Yoshida, 2021).

Le raccomandazioni NICE 2024 indicano che l'intervento di salpingo-ovariectomia bilaterale dovrebbe essere offerto a persone che hanno

completato il proprio progetto riproduttivo o che non intendono concepire naturalmente e con un rischio significativamente aumentato di carcinoma ovarico, dovuto a varianti patogene associate o a una storia familiare significativa. La chirurgia deve essere personalizzata considerando età, mutazioni genetiche, storia familiare e circostanze individuali, con il supporto di un team multidisciplinare specializzato.

L'ovariectomia bilaterale per riduzione del rischio è riservata a donne ad alto rischio, con adeguata informazione sui benefici e rischi, incluse le implicazioni della menopausa precoce e la possibilità di terapia ormonale sostitutiva. È importante discutere fattori emotivi, psicosociali e sessuali e raccomandare la rimozione delle tube di Falloppio insieme all'intervento, garantendo supporto informativo e rinvio a team specializzati quando necessario (NICE, 2004).

In alcune situazioni, si può valutare una isterectomia totale dopo i 45 anni per prevenire il carcinoma endometriale, eventualmente seguita da RRSO in base a età, menopausa e storia familiare. Prima dell'intervento, si raccomandano ecografia transvaginale e test sierico CA125 per la RRSO e biopsia endometriale per l'isterectomia, per ridurre il rischio di non diagnosticare tumori asintomatici (NICE, 2024).

Studi preliminari suggeriscono che la salpingectomia profilattica potrebbe essere un'alternativa nelle donne giovani che non desiderano l'ovariectomia, con una riduzione del rischio di carcinoma ovarico del 35-50% (Neff et al., 2017). La salpingectomia profilattica, tuttavia rappresenta al momento ancora una metodica di prevenzione primaria sperimentale nelle donne portatrici di mutazione in uno dei geni *BRCA*.

La chirurgia deve privilegiare approcci a minima invasività (NICE, 2024).

Per le donne senza storia personale di cancro al seno che hanno subito una RRSO prima della menopausa naturale, in presenza di mutazioni del gene *BRCA1* o *BRCA2* o storia familiare di carcinoma mammario, le linee guida NICE raccomandano la terapia ormonale sostitutiva combinata, se è presente l'utero, o solo con estrogeni, se l'utero è stato asportato, fino all'età media della

menopausa naturale, gestendo eventuali sintomi come nella menopausa fisiologica (NICE, 2013).

Sorveglianza clinica

La sorveglianza clinica rimane un'opzione per chi sceglie di non sottoporsi a ovariectomia bilaterale (NICE, 2013).

Per chi sceglie di ritardare o non sottoporsi all'intervento di salpingo-ovariectomia bilaterale la sorveglianza rimane fondamentale: controlli ematici periodici del CA125, algoritmi dedicati e revisione annuale delle opzioni chirurgiche, pur riconoscendo che la sorveglianza non riduce il rischio tumorale. La sorveglianza è indicata principalmente nelle donne portatrici di varianti patogene di *BRCA1* oltre i 35 anni e di *BRCA2* oltre i 40 anni (NICE, 2024).

L'uso di contraccettivi orali può ridurre ulteriormente il rischio di carcinoma ovarico fino al 50% nelle portatrici di mutazioni *BRCA1/BRCA2* (Neff et al., 2017).

Farmaco-prevenzione:

Contraccettivi ormonali

La gestione del rischio di cancro al seno richiede attenzione ai fattori ormonali, riproduttivi e genetici, con raccomandazioni personalizzate secondo età e storia familiare (NICE, 2013/2023). Gli operatori sanitari devono informare le donne sugli effetti dei fattori ormonali sul rischio di carcinoma mammario e guidarle sull'uso dei contraccettivi ormonali. Nelle donne sotto i 35 anni con storia familiare di cancro al seno, l'assunzione della pillola anticoncezionale segue le indicazioni generali, mentre nelle donne oltre i 35 anni il rischio aumenta con l'età.

Per le portatrici di mutazioni di *BRCA1*, va discusso il bilanciamento tra un possibile aumento del rischio di carcinoma mammario prima dei 40 anni e la protezione a lungo termine contro il carcinoma ovarico, evitando la

prescrizione della pillola anticoncezionale esclusivamente per ridurre il rischio ovarico in caso di ovariectomia preventiva.

Chemioprevenzione

Per le donne senza storia personale di cancro ma a rischio moderato o alto, la chemioprevenzione deve essere discussa in maniera condivisa, illustrando la riduzione del rischio di carcinoma mammario invasivo, gli effetti collaterali e le alternative come sorveglianza o interventi chirurgici preventivi.

Secondo le raccomandazioni NICE, per le donne ad alto rischio di cancro al seno si può offrire tamoxifene per cinque anni alle premenopausali, salvo fattori che aumentano il rischio di tromboembolismo o carcinoma dell'endometrio.

Alle donne in postmenopausa viene generalmente proposto anastrozolo per lo stesso periodo, a meno di grave osteoporosi; in tal caso o se l'anastrozolo è controindicato, si può valutare l'uso di tamoxifene o raloxifene per cinque anni, compatibilmente con il rischio tromboembolico e la presenza dell'utero, ricordando che la chemioprevenzione non va offerta a chi ha già subito RRM bilaterale (NICE, 2013/2017).

Per tutte le donne che assumono farmaci per la chemioprevenzione, le linee guida NICE raccomandano di non prolungare il trattamento oltre cinque anni nelle donne senza storia personale di cancro al seno e di interrompere tamoxifene almeno due mesi prima di un eventuale concepimento programmato e sei settimane prima di interventi chirurgici elettivi (NICE, 2013/2017).

4.2 Strategie di screening

I programmi di screening oncologici per la popolazione generale fanno parte dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e sono offerti gratuitamente a tutti i cittadini residenti in Italia. Il monitoraggio degli screening è affidato all'Osservatorio Nazionale Screening (ONS), che supporta Ministero della Salute e Regioni. I dati 2023 mostrano miglioramenti continui nella capacità di invito e nella copertura della popolazione.

I progressi nella ricerca oncologica hanno aumentato la sopravvivenza, ma la diagnosi precoce resta decisiva: permette trattamenti più efficaci, meno invasivi e con minori complicanze, migliorando prognosi, qualità e durata della vita. Le Linee Guida internazionali raccomandano programmi di screening organizzati, gratuiti e basati su inviti attivi con percorsi diagnostici e terapeutici definiti (Associazione Italiana di Oncologia Medica et al., 2024). Tuttavia, nei gruppi ad alto rischio, come ad esempio i soggetti portatori di mutazioni dei geni *BRCA*, le misure di sorveglianza intensificate non rientrano tra i LEA e pertanto sono offerte gratuitamente solo da quelle amministrazioni che scelgono autonomamente di finanziarle, inserendole tra le prestazioni extra-LEA offerte gratuitamente.

Lo screening mammografico rappresenta un intervento efficace nella riduzione della mortalità per carcinoma mammario ed è raccomandato da tutte le principali agenzie internazionali (Associazione Italiana di Oncologia Medica et al., 2024). Tuttavia, la mammografia presenta dei limiti, tra cui una sensibilità ridotta nelle donne con seno denso, che può determinare la mancata individuazione di alcuni tumori.

Per superare tali criticità, la comunità scientifica propone strategie di personalizzazione dello screening, articolate in quattro approcci principali:

- identificare gruppi per i quali lo screening non risulta vantaggioso;
- personalizzare l'età di inizio e di fine del programma;
- modulare l'intensità dello screening, variando l'intervallo degli esami o combinando più test;
- prevedere strategie più invasive per sottogruppi ad alto rischio, non applicabili alla popolazione generale (Associazione Italiana di Oncologia Medica et al., 2024).

In ogni caso, le linee guida NICE raccomandano che tutte le donne nei programmi di sorveglianza mammaria ricevano supporto completo, inclusi consulenza sul rischio, sostegno psicologico e orientamento alla gestione del

rischio, anche se non ammissibili a sorveglianza aggiuntiva (NICE, 2004/2013). Prima dell'inizio della sorveglianza, devono essere fornite informazioni sui benefici e rischi, tra cui possibilità di una mancata individuazione di tumori, sovradiagnosi, esposizione a radiazioni e impatto psicologico di richiami e accertamenti (NICE, 2004/2013).

L'idoneità alla sorveglianza va rivalutata in caso di cambiamenti nella storia familiare o nuove mutazioni genetiche. All'avvio o in caso di modifiche del programma, le donne devono ricevere dettagli sui test, frequenza, durata e fonti di supporto (NICE, 2006/2013).

Il tumore ovarico è ancora oggi uno dei “big killers” tra le neoplasie ginecologiche ed occupa il decimo posto tra tutti i tumori femminili. L'elevata mortalità associata a questo tumore è attribuibile a molti fattori tra cui: una sintomatologia tardiva e l'assenza di strategie di screening validate che garantiscano una diagnosi precoce.

Circa il 75-80% delle pazienti presenta, infatti, al momento della diagnosi una malattia in fase avanzata (stadio FIGO III-IV); ben più raro (10%) è il riscontro di una neoplasia limitata alle ovaie (stadio FIGO I) o alla pelvi (FIGO II) il più delle volte scoperta occasionalmente durante controlli ginecologici routinari (Associazione Italiana di Oncologia Medica et al., 2024).

Infatti, non esistono ancora screening efficaci per le donne che hanno deciso di non effettuare una salpingo-ovariectomia profilattica (RRSO) bilaterale, anche se, nei casi ad alto rischio, qualora non venga attuata la chirurgia di riduzione del rischio appaia opportuno proporre controlli periodici come ecografie transvaginali annuali e/o dosaggi di CA-125 (Petrucci et al., 1998/2025).

4.3 Protocolli di sorveglianza in Alto Adige per le persone portatrici di mutazioni dei geni *BRCA*

Negli ultimi anni è cresciuta l'attenzione verso i tumori ereditari legati alle mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2*, che richiedono percorsi dedicati di prevenzione e controlli mirati. A livello nazionale inoltre diversi documenti,

come il Patto per la Salute, i Piani Nazionali di Prevenzione e le linee guida oncologiche e di genomica, hanno evidenziato la necessità di creare percorsi specifici per la prevenzione dei tumori eredo-familiari, in particolare quelli collegati a mutazioni dei geni *BRCA*.

Per questo, in Alto Adige, con la Deliberazione della Giunta Provinciale n. 856 del 22 novembre 2022 è stato ufficializzato l'elenco delle prestazioni di sorveglianza oncologica extra-LEA, specifiche per i soggetti portatori di mutazioni dei geni *BRCA* e ha introdotto un nuovo codice di esenzione, il D99. Tale codice può essere rilasciato a tutte le cittadine e a tutti i cittadini residenti in Provincia di Bolzano, risultati positivi al test-*BRCA* (riscontro genetico-molecolare di una variante patogenetica nel gene *BRCA1* o *BRCA2*) e consente di erogare loro del tutto gratuitamente tutte le prestazioni extra-LEA previste dal programma di sorveglianza che viene redatto in forma personalizzata, in base al tipo di mutazione di uno dei geni *BRCA* e alla diagnosi oncologica personale e familiare, alla fine di un percorso preventivo-diagnostico-terapeutico-assistenziale (PPDTA) mirato che viene messo in atto all'interno dell'Azienda Sanitaria dell'Alto Adige.

La normativa nazionale, infatti, riconosce alle amministrazioni regionali e delle province autonome la facoltà di integrare gli elenchi delle condizioni esentabili, introducendo eventuali prestazioni extra-LEA erogabili a carico dell'amministrazione, senza alcun costo per i cittadini che hanno diritto ad usufruirne.

Alla data del 31 ottobre 2022 i soggetti portatori di mutazione in uno dei geni *BRCA* identificati in provincia erano 174, di cui 140 donne e 34 uomini. All'epoca questi soggetti sostenevano per la sorveglianza oncologica costi stimati in circa 200 euro l'anno per le donne e di 90 euro per gli uomini. È stato pertanto evidenziata la necessità di predisporre un PPDTA mirato, sottolineando come l'identificazione precoce dei portatori abbia un valore sia terapeutico sia preventivo, in grado di migliorare la prognosi, la qualità della vita e al contempo di ridurre la spesa sanitaria complessiva.

La deliberazione dispone quindi l'inserimento dei portatori di mutazione *BRCA* in programmi di sorveglianza oncologica con esenzione dal ticket, riconosciuta attraverso il codice D99. Le prestazioni incluse nel percorso comprendono visite, ecografie, mammografie, risonanze, esami di marker tumorali e altri controlli mirati su mammella, ovaio, prostata, pancreas e melanoma, con protocolli differenziati in base al sesso e all'età.

L'esenzione D99, che ha validità illimitata, può essere certificata esclusivamente dal Servizio di Consulenza Genetica dell'Azienda Sanitaria.

La delibera, con decorrenza dal 1° gennaio 2023, ha introdotto dunque il codice D99 per i soggetti con mutazione dei geni *BRCA1* e *BRCA2* e ha approvato l'elenco delle prestazioni esenti.

Il protocollo dell'Azienda sanitaria dell'Alto Adige che stabilisce la sorveglianza oncologica, dedicato ai soggetti portatori di mutazioni di *BRCA1* e *BRCA2*, è differenziato per sesso, fascia d'età e livello di rischio, e prevede non solo controlli diagnostici periodici, ma anche supporto psicologico.

Per quanto riguarda le donne, dai 25 ai 34 anni è previsto un programma di visite senologiche ed ecografie annuali, accompagnate da risonanza magnetica con mezzo di contrasto, con possibilità di personalizzare l'età di inizio in base alla storia familiare.

Tra i 35 e i 54 anni le visite senologiche vengono affiancate a ecografie, mammografie e risonanze magnetiche annuali.

Nella fascia 55-70 anni restano indicate le visite senologiche annuali con ecografia e mammografia, mentre la risonanza magnetica viene prescritta solo se indicato dal radiologo senologo.

Dai 71 anni in su la sorveglianza prevede visite senologiche annuali e mammografie con frequenza biennale.

Per la prevenzione dei tumori ovarici, tubarici e peritoneali, dal compimento dei 30 anni è previsto il dosaggio ematico semestrale del marker CA-125 e un'ecografia transvaginale ogni 6 mesi, con possibilità di anticipare l'inizio

della sorveglianza in presenza di una forte familiarità. Sono inoltre previsti controlli specifici dopo eventuali interventi chirurgici, come mastectomia o annessiectomia terapeutiche o di riduzione del rischio.

Negli uomini la sorveglianza comprende una visita senologica annuale a partire dai 35 anni, l'ecografia mammaria a discrezione del radiologo senologo e, se indicato, la mammografia dai 50 anni in poi. Per la prevenzione del carcinoma prostatico è previsto, dai 40 anni, un dosaggio annuale della proteina PSA e visita urologica con esplorazione rettale annuale.

Per entrambi i sessi il protocollo include ulteriori misure di prevenzione. A partire dai 50 anni, i soggetti che abbiano almeno un parente di primo o secondo grado colpito da carcinoma pancreatico hanno l'indicazione a sottoporsi annualmente a una colangiopancreatografia per risonanza magnetica con e senza mezzo di contrasto.

Per il melanoma, invece, sono indicate visite dermatologiche annuali a partire dai 35 anni nei portatori di mutazioni *BRCA1*, mentre nelle persone portatrici di mutazione del gene *BRCA2* sono indicati gli stessi controlli periodici solo in presenza di almeno un parente di primo o secondo grado con melanoma.

Oltre ai controlli clinici, viene raccomandata a tutte le donne dai 18 anni e agli uomini dai 35 anni la pratica mensile dell'autopalpazione mammaria, intesa come strumento di consapevolezza e prevenzione.

Il protocollo contempla anche prestazioni di supporto psicologico e la possibilità di visite multidisciplinari personalizzate secondo i bisogni individuali.

Ovviamente il programma di sorveglianza viene personalizzato a seconda della mutazione presente, della storia personale e familiare e dell'andamento del programma di sorveglianza.

L'Istruzione operativa della Direzione aziendale del 21 aprile 2023 disciplina le modalità di accesso al Servizio di Consulenza Genetica per l'esecuzione del test dei geni *BRCA1* e *BRCA2*, nei casi di sospetto di forme ereditarie di tumori *BRCA*-correlati. Essa si applica a tutta l'Azienda sanitaria e definisce il percorso per tutti i pazienti eleggibili al test genetico. Il riferimento normativo

di questa istruzione operativa è rappresentato dalla già citata Deliberazione della Giunta Provinciale n. 856 del 22 novembre 2022, che ha posto le basi per l'introduzione del nuovo percorso di esenzione e sorveglianza oncologica per i soggetti portatori di mutazioni *BRCA1* e *BRCA2*.

I principali soggetti coinvolti sono il Servizio aziendale di Consulenza Genetica, le direzioni mediche ospedaliere, i reparti e i servizi di ginecologia e ostetricia, oncologia, radiologia, chirurgia, anatomia e istologia patologica, psicologia, medicina nucleare, radioterapia e dermatologia.

Accesso alla consulenza genetica e sorveglianza per tumori *BRCA*-correlati:

- Pazienti con tumore *BRCA*-correlato:

Lo specialista richiede la prima visita genetica con esenzione 048. Il genetista poi prescrive test e accertamenti con la stessa esenzione e se c'è una mutazione, rilascia il certificato per esenzione D99, avvia il protocollo di sorveglianza e informa il paziente e il medico (con consenso). Le visite successive sono in esenzione D99, secondo il protocollo aziendale.

- Persone sane con parente *BRCA*-positivo:

Accesso diretto tramite invio o spontaneo. Il genetista prescrive test e controlli con esenzione D99. In caso di mutazione, attiva il protocollo di sorveglianza e rilascia il certificato D99. Segue poi la presa in carico con controlli periodici.

- Persone sane con familiarità ma senza mutazione nota in famiglia:

Accesso diretto. Il genetista può prescrivere la consulenza con esenzione D99 e, se indicato, il test genetico. Se emerge una mutazione, il percorso è identico a quello delle persone sane con parente *BRCA*-positivo.

4.4 Il ruolo dell'ostetrica nella prevenzione e sorveglianza oncologica

La prevenzione oncologica e la diagnosi precoce costituiscono elementi chiave nella gestione delle donne portatrici di varianti patogene di *BRCA1* e *BRCA2*, data la loro maggiore suscettibilità a sviluppare tumori mammari e ovarici. L'ostetrica, secondo il profilo professionale italiano, riveste un ruolo cruciale nella promozione della salute, nell'educazione e nel supporto alla

donna, contribuendo a migliorare l'adesione ai programmi di sorveglianza e prevenzione.

Le attività principali dell'ostetrica in questo ambito includono:

- partecipare alla prevenzione e all'accertamento dei tumori della sfera genitale femminile;
- informare le donne sui rischi oncologici illustrando le strategie di prevenzione come screening e programmi di sorveglianza;
- promuovere l'adesione ai protocolli di sorveglianza raccomandati, come mammografia, risonanza magnetica mammaria, ecografia e controlli ginecologici periodici, monitorando le date dei controlli e facilitando la continuità del follow-up;
- supportare le donne nella comprensione dei risultati degli esami e nella gestione dell'ansia correlata alla sorveglianza genetica e oncologica, indirizzandole verso ulteriori consulenze specialistiche quando necessario;
- favorire un approccio multidisciplinare, collaborando attivamente con oncologi, ginecologi e genetisti per garantire un percorso integrato, personalizzato e sicuro;
- rafforzare l'empowerment della donna, stimolando una partecipazione attiva alla sorveglianza;
- partecipare alla preparazione e all'assistenza ad interventi ginecologici.

In questo quadro, l'ostetrica assume un ruolo che va oltre l'educazione e il coordinamento, diventando promotrice del benessere complessivo della donna e favorendo un ambiente di cura centrato sulla persona, che combina prevenzione, sostegno emotivo e gestione consapevole del rischio oncologico.

Secondo le linee guida italiane, incluse AIOM e SIGU, la gestione delle portatrici di mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2* deve essere integrata e

multidisciplinare. In questo modello, l'ostetrica contribuisce con competenze specifiche, supportando la prevenzione oncologica e la diagnosi precoce.

CONCLUSIONI

La revisione della letteratura condotta ha permesso di delineare in modo completo la complessità che caratterizza le mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2*, evidenziando il profondo impatto che esse esercitano non solo sul rischio oncologico, ma anche sulla sfera riproduttiva, psicologica e relazionale delle donne portatrici.

In Italia secondo i dati AIOM 2014 circa il 3% dei casi di tumore maligno viene diagnosticato in pazienti sotto i 40 anni, tra cui il carcinoma mammario rappresenta la forma più frequente nelle donne. Un aspetto di crescente rilevanza riguarda il rischio di infertilità secondaria ai trattamenti oncologici, che può generare un forte impatto psicologico e compromettere i progetti riproduttivi. Nonostante le raccomandazioni nazionali, numerose donne dichiarano di non ricevere informazioni adeguate sul rischio di perdita della fertilità né sulle possibilità di preservarla prima delle terapie, evidenziando carenze comunicative tra equipe oncologica e paziente. In questo contesto, diventa fondamentale il ruolo delle figure sanitarie, come le ostetriche, nel promuovere un counselling precoce, personalizzato e multidisciplinare, volto a garantire decisioni consapevoli e una presa in carico realmente centrata sulla donna.

Le decisioni riguardanti la preservazione della fertilità, la tempistica della maternità e l'eventuale ricorso a tecniche di riproduzione assistita si intrecciano con le scelte di prevenzione oncologica, come la chirurgia profilattica o la sorveglianza intensificata.

Dalla letteratura emerge la necessità di un approccio multidisciplinare che integri oncologi, genetisti, ginecologi, ostetriche e psicologi, al fine di offrire un percorso di cura personalizzato e rispettoso dei desideri riproduttivi della donna.

I trattamenti oncologici pur rappresentando strumenti fondamentali per la prevenzione e la cura, comportano spesso effetti negativi sulla fertilità.

In questo scenario, le tecniche di preservazione della fertilità e l'impiego della diagnosi genetica pre-impianto assumono un ruolo cruciale nel consentire alle donne portatrici di mutazione dei geni *BRCA* di mantenere aperta la possibilità di una maternità consapevole e sicura.

Accanto agli aspetti medici, la letteratura sottolinea l'importanza del supporto psicologico come elemento indispensabile nel percorso decisionale. La gestione delle emozioni, dei timori legati al rischio oncologico, alla trasmissione genetica e alle scelte riproduttive richiede un accompagnamento empatico e continuativo, che faciliti l'elaborazione di decisioni informate e serene.

In questo contesto, l'ostetrica riveste un ruolo fondamentale, rappresentando un punto di riferimento per la donna e la coppia, fornendo informazioni, sostegno emotivo e accompagnamento durante le decisioni relative ai trattamenti di oncofertilità, alla maternità e alla salute sessuale e riproduttiva. L'ostetrica inoltre partecipa attivamente nei programmi di prevenzione e screening e contribuisce alla sorveglianza oncologica, promuovendo un counselling precoce e personalizzato in collaborazione con l'équipe multidisciplinare.

L'analisi dei dati epidemiologici, anche riferiti al contesto dell'Alto Adige, mostra che il numero di diagnosi di mutazioni dei geni *BRCA* è in costante aumento. Tale incremento sembra dovuto al maggior numero di test genetici effettuati e alla crescente consapevolezza riguardo alla tematica delle forme ereditarie di cancro della mammella/ovaio da parte della popolazione.

In conclusione, le donne portatrici di mutazione *BRCA* non devono essere considerate esclusivamente come soggetti a rischio oncologico, ma come persone portatrici di un progetto di vita che merita ascolto, accompagnamento e tutela.

Promuovere un'informazione chiara, un supporto empatico e una collaborazione interdisciplinare rappresenta la chiave per garantire una presa

in carico realmente centrata sulla donna e orientata al suo benessere complessivo.

L'ostetrica, attraverso la promozione della salute, la prevenzione e il sostegno alla maternità, rappresenta una figura chiave nel favorire un equilibrio tra il diritto alla vita e il desiderio di generare nuova vita.

BIBLIOGRAFIA

- AIOM. (2024, 9 novembre). *Cancro, disagio psicologico per il 64% dei portatori dei geni BRCA: gli oncologi garantire a tutti i test genetici e un adeguato supporto*. Associazione Italiana di Oncologia Medica. <https://www.aiom.it/cancro-disagio-psicologico-per-il-64-dei-portatori-dei-geni-brca-gli-oncologi-garantire-a-tutti-i-test-genetici-e-un-adeguato-supporto/>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO). (2019). *Fertility preservation in patients with cancer: Clinical practice guideline update*. ASCO. <https://www.asco.org/guidelines>
- Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), AIRTUM, Fondazione AIOM, Osservatorio Nazionale Screening (ONS), PASSI, PASSI d'Argento & SIAPeC-IAP. (2024). *I numeri del cancro in Italia 2024*. AIOM [2024 NDC-def.pdf](#)
- Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). (2014). *Linee guida per la preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche*. AIOM.
- Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). (2020). *Linee guida sulla preservazione della fertilità nei pazienti oncologici*. Associazione Italiana di Oncologia Medica.
- ASTAT – Istituto provinciale di statistica. (2025). *Popolazione residente in Alto Adige Anno 2024*. Bolzano: ASTAT. <https://astat.provincia.bz.it/it/popolazione>
- Buonomo, B., Massarotti, C., Dellino, M., Anserini, P., Ferrari, A., Campanella, M., Magnotti, M., De Stefano, C., Peccatori, F. A., & Lambertini, M. (2021). *Reproductive issues in carriers of germline pathogenic variants in the BRCA1/2 genes: an expert meeting*. *BMC medicine*, 19(1), 205. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02081-7>
- Cordeiro Mitchell, C. N., McGuinness, B., Fine, E., Kearns, W. G., Christianson, M. S., Segars, J., & Pastore, L. M. (2020). *Navigating the body of literature assessing BRCA1/2 mutations and markers of ovarian function: a systematic review and meta-analysis*. *Journal of assisted*

reproduction and genetics, 37(5), 1037–1055.
<https://doi.org/10.1007/s10815-020-01745-2>

- De Placido, G., Conforti, A., Vallone, R., De Rosa, P., Buonomo, B., & Alviggi, C. (2018). *Preservazione della fertilità in pazienti oncologici: Una panoramica sulle cause iatrogene di infertilità e sulle strategie per la preservazione della fertilità nell'uomo e nella donna*. *Gyneco Aogoi*, (6). [preservazione-fertilita-in-pazienti-oncologici.pdf](#)
- Denis-Laroque, L., Drouet, Y., Plotton, I., Chopin, N., Bonadona, V., Lornage, J., Salle, B., Lasset, C., & Rousset-Jablonski, C. (2021). *Anti-müllerian hormone levels and antral follicle count in women with a BRCA1 or BRCA2 germline pathogenic variant: A retrospective cohort study*. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 59, 239–247.
<https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.07.010>
- Dias Nunes, J., Demeestere, I., & Devos, M. (2024). *BRCA mutations and fertility preservation*. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(1), 204. <https://doi.org/10.3390/ijms25010204>
- Direzione Aziendale. (2023, 21 aprile). Istruzione operativa: Modalità di accesso al Servizio di Consulenza Genetica per ricerca di mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2* e nel sospetto di forme ereditarie di tumori *BRCA*-correlati [Istruzione operativa, Rev. 00]. Azienda Sanitaria.
- Dittrich, R., Kliesch, S., Schüring, A., Balcerek, M., Baston-Büst, D. M., Beckmann, M. W., ... Arbeitsgemeinschaft DGGG/OEGGG/SGGG. (2018). *Fertility Preservation for Patients with Malignant Disease: Guideline of the DGGG, DGU and DGRM (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/082, November 2017) Recommendations and Statements for Girls and Women*. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 78(6), 567-584.
<https://doi.org/10.1055/a-0611-5549>
- Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO). (2025, maggio). *17° Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici*. FAVO.
<https://osservatorio.favo.it/diciassettesimo-rapporto/>

- Federazione Nazionale degli Ordini della Professione Ostetrica (FNOPO). (2025, 24 aprile). *Oncofertilità, FNOPO: “L’Ostetrica è una figura versatile che risponde con competenza ai bisogni delle donne”*. FNOPO. <https://www.fnopo.it/notizie/comunicati-stampa/oncofertilita-fnopo-lostetrica-e-una-figura-versatile-che-risponde-con-competenza-ai-bisogni-delle-donne>
- Gasparri, M. L., Di Micco, R., Zuber, V., Taghavi, K., Bianchini, G., Bellaminutti, S., Meani, F., Graffeo, R., Candiani, M., Mueller, M. D., Papadia, A., & Gentilini, O. D. (2021). *Ovarian reserve of women with and without BRCA pathogenic variants: A systematic review and meta-analysis. Breast (Edinburgh, Scotland)*, 60, 155-162
<https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.09.006>
- Gruppo di lavoro GISS Ginecologia Oncologica. (2020). *Test genetici BRCA1/BRCA2: Raccomandazioni* [Documento SIGO, AOGOI, AGUI, AGITE]. Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO).
<https://www.aogoi.it/linee-guida/raccomandazioni-giss>
- ISTAT. (2018). Natalità e fecondità della popolazione residente. [Natalità e fecondità della popolazione residente. Anno 2018 – Istat](#)
- ISTAT. (2023). Natalità e fecondità della popolazione residente. [Natalità e fecondità della popolazione residente – Anno 2023 – Istat](#)
- Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). (2025). *Indicatori demografici – Anno 2024*. Roma: ISTAT. <https://www.istat.it/comunicato-stampa/indicatori-demografici-anno-2024/>
- Lambertini, M., Goldrat, O., Ferreira, A. R., Dechene, J., Azim, H. A., Desir, J., ... Peccatori, F. A. (2017). *Fertility and pregnancy issues in BRCA-mutated breast cancer patients. Cancer Treatment Reviews*, 59, 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.07.001>
- Leghissa, R., & Vecchioni, M. (2016). *Genetics – A conceptual approach* (5^a ed., Trad. italiana). Zanichelli. (Opera originale pubblicata nel 2014)
- Litton, J. K., Ready, K., Chen, H., Gutierrez-Barrera, A., Etzel, C. J., Meric-Bernstam, F., Gonzalez-Angulo, A. M., Le-Petross, H., Lu, K., Hortobagyi, G. N., & Arun, B. K. (2012). Earlier age of onset of BRCA

mutation-related cancers in subsequent generations. *Cancer*, 118(2), 321–325. <https://doi.org/10.1002/cncr.26284>

- Magaton, I. M., Arecco, L., Mariamidze, E., Jankovic, K., Stana, M., Buzzatti, G., Trevisan, L., Scavone, G., Ottonello, S., Fregatti, P., Massarotti, C., von Wolff, M., & Lambertini, M. (2024). Fertility and Pregnancy-Related Issues in Young *BRCA* Carriers With Breast Cancer. *Breast cancer : basic and clinical research*, 18,11782234241261429. <https://doi.org/10.1177/11782234241261429>
- Malhotra, J., Goswami, D., Malhotra, N., Gupta, S., Malhotra, K., Chittawar, P. B., & Purandare, N. C. (2025). *Fertility after cancer. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 169(3), 883–890. <https://doi.org/10.1002/ijgo.16185>
- Massarotti, C., Buonomo, B., Dellino, M., Campanella, M., De Stefano, C., Ferrari, A., Anserini, P., Lambertini, M., & Peccatori, F. A. (2022). Contraception and Hormone Replacement Therapy in Healthy Carriers of Germline *BRCA1/2* Genes Pathogenic Variants: Results from an Italian Survey. *Cancers*, 14(14), 3457. <https://doi.org/10.3390/cancers14143457>
- National Cancer Institute. (2025). *BRCA1 and BRCA2 (PDQ®)–Health Professional Version*. National Cancer Institute. [BRCA1 and BRCA2 \(PDQ®\) - NCI](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pdq/BRCA1_and_BRCA2_PDF/)
- National Institute for Health and Care Excellence. (2013, June 25). *Familial breast cancer: Classification, care and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer* (NICE Clinical Guideline No. CG164). Updated November 14, 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164>

- National Institute for Health and Care Excellence. (2024, March 21). *Ovarian cancer: Identifying and managing familial and genetic risk* (NICE Guideline NG241). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng241>
- Neff, R. T., Senter, L., & Salani, R. (2017). *BRCA mutation in ovarian cancer: testing, implications and treatment considerations*. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 9(8), 519–531. <https://doi.org/10.1177/1758834017714993>
- PDQ Cancer Genetics Editorial Board. (2025, March 6). *Genetics of breast and gynecologic cancers (PDQ®): Health professional version*. In *PDQ cancer information summaries [Internet]*. National Cancer Institute (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65767/>
- Petrucelli, N., Daly, M. B., & Pal, T. (1998). *BRCA1- and BRCA2-associated hereditary breast and ovarian cancer*. In M. P. Adam, J. Feldman, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews® [Internet]*. University of Washington, Seattle. (Original work published 1998, updated 2025, March 20) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>
- Porcu, E., Cillo, G. M., Cipriani, L., Sacilotto, F., Notarangelo, L., Damiano, G., Dirodi, M., & Roncarati, I. (2020). *Impact of BRCA1 and BRCA2 mutations on ovarian reserve and fertility preservation outcomes in young women with breast cancer*. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 37(3), 709–715. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01658-9>
- Provincia Autonoma di Bolzano - Alto Adige. (2022, 22 novembre). *Disposizioni in materia di sorveglianza attiva a favore dei soggetti portatori di mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2 ed introduzione del codice di esenzione D99 [Deliberazione della Giunta Provinciale n. 856]*. Ufficio legislativo della Provincia Autonoma di Bolzano - Alto Adige.
- Provincia Autonoma di Bolzano – Giunta Provinciale. (2022, 22 novembre). *Delibera n. 856: Codice di esenzione D99 per prestazioni*

diagnostiche correlate a BRCA1/2. Bolzano: Provincia Autonoma di Bolzano.

- Regione Emilia-Romagna. (2016). *Protocollo assistenziale nelle donne a rischio ereditario di tumore della mammella e/o ovaio* (2a ed., N° 91-2016).

Servizio Prevenzione nei Luoghi di Vita e di Lavoro. <https://salute.regione.emilia-romagna.it/normativa-e-documentazione/rapporti/contributi/contributi-n-91-protocollo-assistenziale-nelle-donne-a-rischio-ereditario-di-tumore-della-mammella-e-o-ovaio-2016>

- Romito, A., Bove, S., Romito, I., Zace, D., Raimondo, I., Fragomeni, S. M., Rinaldi, P. M., Pagliara, D., Lai, A., Marazzi, F., Marchetti, C., Paris, I., Franceschini, G., Masetti, R., Scambia, G., Fabi, A., & Garganese, G. (2021). *Ovarian Reserve after Chemotherapy in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta- Analysis*. *Journal of personalized medicine*, 11(8), 704. <https://doi.org/10.3390/jpm11080704>
- Silvestris, E., Cormio, G., Loizzi, V., Corrado, G., Arezzo, F., & Petracca, E. A. (2024). *Fertility Preservation in BRCA1/2 Germline Mutation Carriers: An Overview*. *Life (Basel, Switzerland)*, 14(5), 615. <https://doi.org/10.3390/ife14050615>
- Società Italiana di Genetica Umana (SIGU). (2017). *Diagnosi genetica preimpianto (PGT): Raccomandazioni SIGU per la pratica clinica*. Consiglio Direttivo SIGU. https://sigu.net/wp-content/uploads/2020/11/2043-2017_08_09_Raccomandazioni-PGT2017-ApprovatoCDSIGU.pdf
- Yoshida R. (2021). *Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis*. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*, 28(6), 1167–1180. <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01148-2>

Dichiaro che la presente Tesi di Laurea è frutto del mio lavoro e che ogni fonte utilizzata è stata debitamente citata e riportata nella bibliografia. Rispondo quindi del contenuto dell'elaborato ai sensi della normativa vigente in materia di diritto d'autore: Legge n. 633/1941.

Bolzano, 21 Novembre 2025

Soletti Ilaria