



HOW ONCOGENETICS PREDICTS & EDUCATES

GHID PRIVIND STANDARDELE ȘI PROCEDURILE ONCOGENETICE PENTRU INSTITUȚIILE MEDICALE

Titlu proiect

Promotori în oncogenetică prin instruire
multidisciplinară și conștientizarea
pacienților și a familiilor acestora asupra
screening-ului de risc de cancer ereditar
sau familial Ref. nr. 2018-1-RO01-KA202-
049189

www.hope.projects.umfiasi.ro



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union

The European Commission support for the production of this publication does not constitute an endorsement of the contents which reflects the views only of the authors, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein.

CUPRINS

INTRODUCERE	2
CE ESTE ONCOGENETICA?	2
FACTORII DE RISC ȘI SINDROAMELE GENETICE	4
PRINCIPALELE SINDROAME DE PREDISPOZIȚIE EREDITARĂ CE SUNT MONITORIZATE	5
CANCERUL DE SÂN SI OVAR (HBOC)	5
CANCERUL EREDITAR NEPOLIPOZIC DE COLON (HNPCC) 6	
POLIPOZA ADENOMATOASĂ FAMILIALĂ (AFP)	7
CINE TREBUIE SĂ SE PREZINTE LA CONSULTAȚIA ONCOGENETICĂ	7
CRITERIILE DE SELECȚIE/IDENTIFICARE ALE PRINCIPALELOR SINDROAME DE PREDISPOZIȚIE EREDITARĂ	8
CANCERUL DE SÂN ȘI OVAR (HBOC)	8
CANCERUL EREDITAR NEPOLIPOZIC DE COLON - HNPCC	11
CONSULTAȚIA DE ONCOGENETICĂ	11
DIAGNOSTICUL MOLECULAR ȘI RELEVANȚA REZULTATULUI	17
PROGRAMUL DE SUPRAVEGHERE ONCOGENETICĂ PERSONALIZATĂ (PSOP)	20
SUPTUL PSIHOLOGIC ÎN PROGRAMUL DE SUPRAVEGHERE ONCOGENETICĂ PERSONALIZATĂ	26
DEPARTAMENTUL DE ONCOGENETICĂ – SCOP ȘI OBJECTIVE	32
BIBLIOGRAFIE	34



INTRODUCERE

Cancerul este o boală cu etiologie multifactorială dar, în unele situații, pot fi considerate și boli genetice induse de acumularea unor alterări în genomul celulelor. De cele mai multe ori, agregările familiale ale unui cancer apar urmare a prezenței aceluiași factori de risc exogen precum stilul de viață. Totuși, în anumite condiții, un risc ereditar poate fi suspectat pe baza unor criterii clinice sau epidemiologice. La aceste persoane, riscul de apariție al cancerelor (uneori chiar a unor forme mai agresive) este amplificat, în comparație cu populația generală.

Identificarea mutațiilor genetice permite cuantificarea riscului de apariție a cancerelor precum și aplicarea unor măsuri de profilaxie ce au ca scop reducerea incidenței și implicit a mortalității prin cancer. Aceste măsuri fac parte integrantă din medicina personalizată.

Scopul acestui ghid este de a familiariza medicii și decidenții în domeniul sanitar cu criteriile clinice și epidemiologice ce ridică suspiciunea prezenței unui sindrom genetic cu risc pentru dezvoltarea unui cancer ereditar, precum și cu consecințele identificării acestora.

CE ESTE ONCOGENETICA?

Oncogenetica Oncogenetica se definește ca fiind monitorizarea medicală și diagnostică a pacienților și a familiilor acestora, care prezintă un risc ereditar monogenic (sau cauzat de o genă mutantă de înaltă penetranță) sau familial de cancer/tumori.

Această nouă activitate medicală de oncogenetică s-a dezvoltat la începutul anilor '90, odată cu descoperirea



genelor majore de predispoziție la cancer (cum ar fi BRCA1 și BRCA2 pentru cancerul de sân, sau genele MMR implicate în cancerul de colon).

Eficacitatea oncogeneticii a fost demonstrată în lumea occidentală de mai mulți ani, în termeni de incidență a cancerelor și de prognostic, în special în cazul pacienților cu cancer mamar, ovarian, ori de colon. Aceasta permite stratificarea riscului de cancer, oferă posibilitatea testării genetice și soluții personalizate de reducere a riscului.

În temeni de prevenție, oncogenetica a devenit în ultimii ani în țările unde se practică ca o soluție economică majoră pentru sistemele de sănătate. Deși pacienții care se adresează pentru aceste forme de boală nu reprezintă categorii majore în proporția cancerelor, la nivelul acestor grupuri de pacienți **oncogenetica poate salva vieți.**

De fapt obiectivul principal al Oncogeneticii este depistarea precoce a persoanelor cu predispoziție ereditară pentru cancer și implicit reducerea suferinței sau mortalității la aceste persoane, iar testarea moleculară se adresează atât pacienților cu cancer cât și membrilor familiei acestora.



FACTORII DE RISC ȘI SINDROAMELE GENETICE

Cancers Cancerile nu sunt în mod absolut boli ereditare, iar moștenirea unei predispoziții nu semnifică dezvoltarea obligatorie a unui cancer. Există câteva exemple de mutații genetice ce induc o predispoziție familială la neoplazii precum retinoblastomul, cancerul de colon și rect, cancerul mamar, ovarian, renal etc.

O serie de mutații genetice sunt necesare pentru a induce apariția cancerului. În general, putem clasifica neoplaziile maligne ca fiind sporadice sau rezultate ca urmare a unei predispoziții genetice. Prin urmare, anumiți indivizi moștenesc o predispoziție genetică și vor dezvolta tumori ulterior, pe parcursul vieții, dacă apar mutații adiționale precum mutațiile punctiforme, delețiile, anomalii cromozomiale sau alterări ale expresiei genice (fenomene epigenetice).

Dintre toți factorii de risc ai cancerului, predispoziția ereditară este singurul care atinge pragul de valoare predictivă, care să justifice o monitorizare medicală specifică.

Exemplu relevant ar fi diferența dintre riscul ereditar oncogenetic versus modul de viață.

Riscul nutrițional de cancer ovarian este de la 1/100 la 1/75 ceea ce semnifică o creștere de 1,3 ori.

Riscul ereditar de cancer ovarian este de la 1/100 la 1/2 reprezentând o creștere de 50 ori.

Riscul ereditar de cancer la sân poate determina faptul că 90% dintre femeile cu această predispoziție vor dezvolta boala.



Se poate concluziona că factorul ereditar definește un risc extrem de important

PRINCIPALELE SINDROAME DE PREDISPOZIȚIE EREDITARĂ CE SUNT MONITORIZATE

CANCERUL DE SÂN SI OVAR (HBOC)

În situația cancerelor mamare și ovariene familiale 5-10% dintre cazuri pot fi de origine ereditară. Două gene majore de predispoziție, BRCA1 și BRCA2, sunt responsabile de aproximativ 30% din familiile cu risc în populațiile etnice multiple, și de până la 80% din familiile cu risc în populațiile izolate. Moștenirea mutațiilor la nivelul genelor BRCA1 sau BRCA2 se realizează în manieră dominantă, fiecare rudă de gradul I având o șansă de 50% de a fi purtător al mutației.

Consecințele mutațiilor germinale la nivelul genelor BRCA sunt riscurile cumulative până la vârsta de 80 de ani cu o probabilitate de apariție a cancerului diferită. Astfel în cazul mutațiilor:

- ▶ BRCA1: risc de 80-85% de cancer de sân, 12-40% de cancer mamar controlateral, 50% de cancer ovarian, 8% de cancer de colon, 6% de cancer de prostată;
- ▶ BRCA2: 80-85% de cancer de sân, 10-25% de cancer ovarian, 7% de cancer de sân la bărbați, 7% de cancer de pancreas, risc relativ de 4,65 de cancer de prostată.



CANCERUL EREDITAR NEPOLIPOZIC DE COLON (HNPCC)

Cancere colo-rectale non-polipozice ereditare reprezintă un grup cu risc foarte ridicat, din care fac parte cancerul colorectal ereditar nepolipozic (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer – HNPCC sau Sindromul Lynch) și polipoza colică (adenomatoasă) familială (Familial Adenomatous Polyposis AFP sau PAF). În ambele cazuri, riscul cumulat de cancer pe durata vieții este foarte ridicat, factorii genetici jucând un rol esențial, iar monitorizarea medicală în scopul prevenției și al supravegherii este necesară.

Genele ale căror alterații sunt asociate existenței sindromului HNPCC aparțin familiei genelor de reparare a mismatch-urilor în ADN (DNA mismatch repair genes – MMR), gene implicate în controlul fidelității replicării ADN. Sunt implicate cu precădere genele MSH2, MLH1 și MSH6, în ordine descrescătoare de frecvență, în respectiv 35%, 25% și 15% din cazuri. Sindromul Lynch este un sindrom cu transmitere de tip autosomal dominant. Neoplaziile colo-rectale apar mai târziu față de AFP și au o evoluție mai puțin agresivă. Acestea beneficiază de instabilitatea microsateliților ceea ce conduce la o instabilitate genetică. Deoarece aceste cazuri apar la vârste mai înaintate decât AFP, diferențierea de cazurile sporadice este mai dificilă.

Consecințele mutațiilor germinale la nivelul genelor MMR sunt importante, riscurile cumulative până la vârsta de 80 de ani de apariție a cancerului fiind de 80-90% cancer de colon, 9-10% cancer ovarian, 30-60% cancer endometrial, 19% cancer de stomac, 18% cancer de căi biliare, 10% cancer de tract urinar. Mai există și alte tipuri cum ar fi Sindromul Muir-Torres: HNPCC-tumori de glande sebacee sau Sindromul Turcot HNPCC și glioblastoame.



POLIPOZA ADENOMATOASĂ FAMILIALĂ (AFP)

În cazul acestei patologii pacienții dezvoltă sute sau mii de polipi colonici sau rectali cu risc de evoluție către adenocarcinoame colo-rectale. Predispoziția se moștenește în manieră autosomal dominantă cu penetranță de aproape 100%. Gena localizată pe cromosomul 5 se numește APC (adenomatous polyposis coli) și este o genă supresoare de tumori.

CINE TREBUIE SĂ SE PREZINTE LA CONSULTAȚIA ONCOGENETICĂ

SITUAȚII COMUNE - risc autozomal dominant

- ▶ 3 sau mai multe cazuri în aceeași linie familială
- ▶ 2 sau mai multe cazuri într-o familie restrânsă, ori pentru o formă de cancer mai rară
- ▶ 1 sau 2 cazuri de cancer la persoane tinere
- ▶ mai multe cancere la aceeași persoană

INDICAȚII DE CONSULTAȚIE – situații simple

- ▶ Ovarian Cancer ovarian la o femeie < 60 ani
- ▶ Cancer de colon la un individ < 40 ani
- ▶ Cancer de sân la o femeie < 35 ani
- ▶ Cancer de sân la bărbați
- ▶ Cancer de sân medular sau basal-like
- ▶ Polipoză digestivă
- ▶ Cancere multiple
- ▶ Cancer la un geamăn monozigot



Criteriile de selecție sau identificare ale pacienților HBOC:

Situația familială	Coeficientul
Mutație BRCA deja identificată în familie	5
Cancer de sân la o femeie mai tânără de 30 de ani	4
Cancer de sân la o femeie între 30 și 39 de ani	3
Cancer de sân la o femeie între 40 și 49 de ani	2
Cancer de sân la o femeie între 50 și 70 de ani	1
Cancer de sân la un bărbat	4
Cancer ovarian	3

În funcție de scorul total, indicația pentru consultație este:

- ▶ prioritară (scor 5 sau mai mult)
- ▶ posibilă (scor de 3-4)
- ▶ de slabă utilitate medicală (scor de 2 sau mai mic)

CRITERIILE DE SELECȚIE/IDENTIFICARE ALE PRINCIPALELOR SINDROAME DE PREDISPOZIȚIE EREDITARĂ CANCERUL DE SÂN ȘI OVAR (HBOC)

Sunt considerate predispoziții ereditare generale pentru cancer mamar sau/și ovarian, fiind folosite drept criterii inițiale de recrutare, următoarele situații:

- ▶ Cel puțin 3 cazuri de cancer epitelial de sân sau/și de ovar în aceeași linie familială, la persoane înrudite între ele de gradul 1 sau 2;
- ▶ 2 cazuri de cancer la sân la persoane înrudite între ele de gradul 1, dacă unul din cazuri a fost diagnosticat până în vârsta de 40 de ani sau dacă este bilateral;



- ▶ 2 cazuri de cancer la persoane înrudite între ele de gradul 1, dacă cel puțin unul din cazuri este cancer ovarian;
- ▶ 2 cazuri de cancer la sân la persoane înrudite între ele de gradul 1, dacă cel puțin unul din cazuri este masculin;
- ▶ Cazurile de cancere epiteliale multiple (mamar bilateral sau cancer sân + ovar sunt considerate echivalente a două cazuri în aceeași linie familială).

În plus de situațiile clare evocate mai sus, există și alte criterii care pot indica predispoziția ereditară la cazurile aparent sporadice, după cum urmează:

- ▶ cancer la sân la o femeie mai tânără de 30 de ani;
- ▶ orice caz de cancer de tip histologic medular;
- ▶ cancer multiplu la o femeie mai tânără de 40 de ani;
- ▶ origine etnografică particulară cu probabilitate sporită de a regăsi mutații de tip fondator, cum ar fi de exemplu originile evreiești Ashkenazi, islandeză sau poloneză (de remarcat, acest criteriu nu a fost utilizat de vreme ce nu există încă nici o informație disponibilă cu privire la populația din România).

În interiorul acestor criterii, putem distinge variații sugestive pentru anumite predispoziții precise. Astfel, sunt considerate «de risc înalt» sau «înalt sugestive» de mutații BRCA1, familiile în care există:

- ▶ ≥ 2 cazuri de cancer mamar + ≥ 1 caz de cancer ovarian, din care un caz de cancer înaintea vârstei de 40 de ani și/sau un caz de cancer bilateral și absența de cancer mamar la bărbați;
- ▶ 2 cazuri de cancer mamar la femei înrudite de gradul 1, cazuri declarate înaintea vârstei de 35 de ani;
- ▶ orice caz de cancer mamar medular.



Sunt considerate «de risc înalt» sau «înalt sugestive» de mutații BRCA2, familiile în care există:

- ▶ ≥ 3 cazuri de cancer mamar dintre care 1 caz de cancer mamar la bărbați;
- ▶ ≥ 4 cazuri de cancer mamar declarate după vârsta de 45 de ani și absență de cancer ovarian.

Pe lângă aceste criterii generale, au fost folosite criterii specifice BRCA1 și BRCA2, după cum urmează:

BRCA1	BRCA2
- foarte sugestiv: 3 sau mai multe cazuri de cancer sân/ovar la femei; - sugestiv: 3 sau mai multe cazuri de cancer mamar la femei; - sugestiv : suspectare de neomutații BRCA (un caz de cancer mamar mai devreme de 35 de ani, un caz de cancer multiplu (bilateral sân sau sân + alt organ), 2 cancere mamare la femei mai tinere de 45 de ani).	- foarte sugestiv: 3 sau mai multe cazuri de cancer sân la bărbați sau femei ; - sugestiv: 3 sau mai multe cazuri de cancer mamar la femei sau de cancer pancreatic; - sugestiv: suspectare de neomutații BRCA (un caz de cancer mamar mai devreme de 35 de ani, un caz de cancer multiplu (bilateral sân sau sân + alt organ), 2 cancere mamare la femei mai tinere de 45 de ani, cancer mamar izolat la bărbați).

CANCERUL EREDITAR NEPOLIPOZIC DE COLON - HNPCC

Monitorizarea pacienților HNPCC se bazează în principal pe reunirea a 3 criterii definite în 1991 la Amsterdam și revizuite în 1999:

- (1) cel puțin trei persoane afectate de cancere aparținând spectrului redus al sindromului Lynch (cancere colorectale, de endometru, ale intestinului gros, ale căilor urinare) dovedite histologic;
- (2) unite 2 câte 2 prin grad 1 de rudenie pe 2 generații;
- (3) cel puțin unul din aceste cancere a fost declarat înaintea vârstei de 50 de ani.

Excluderea diagnosticului de polipoză adenomatoasă familială (forma clasică sau atenuată).



CONSULTAȚIA DE ONCOGENETICĂ

Riscul genetic de cancer mamar sau/și ovarian este evaluat în cursul unei consultații de oncogenetică. Această consultație permite, după criteriile amintite mai sus, identificarea indivizilor cu predispoziție ereditară la cancer, stabilirea riscurilor personale afectate, având drept scop final prelungirea duratei de viață a persoanei/pacientului prin optimizarea monitorizării clinice.





Consultațiile oncogenetice orientate către cancerul mamar și ovarian s-au dezvoltat în Statele Unite ale Americii și în Europa occidentală la începutul anilor 1990, imediat după descoperirea genelor BRCA. Consultațiile oncogenetice se adresează atât pacienților cu cancer cât și persoanelor sănătoase cu antecedente de cancer în familie. Indicația unei consultații oncogenetice se bazează pe identificarea formelor familiale de cancer mamar / ovarian / colorectal.

Consultația de oncogenetică este necesară atunci când se suspectează prezența unei maladii genetice cu penetranță înaltă pe baza criteriilor clinice (ex. cancer rare, asocieri de neoplazii la același pacient, cancer mamar la bărbați) sau de agregare familială (ex. 3 persoane cu cancer în familie). Consultația se adresează pacientului diagnosticat cu cancer cu risc de agregare familială dar și rudelor acestuia. Dacă se identifică prezența unei mutații genetice, pasul următor este alcătuirea arborelui genetic. Acesta permite identificarea tuturor subiecților cu risc potențial de a fi purtători ai mutației respective.



Consultația de oncogenetică se realizează doar după obținerea consimțământului informat al pacientului sau al reprezentantului legal al acestuia. După evaluarea preliminară a dosarului pacientului de către oncologul medical, consultația medicală este individuală și se realizează de către o echipă multidisciplinară. În urma consultației, pacientului i se oferă rezultatul diagnosticului molecular, dacă acesta dorește să cunoască rezultatul, și o serie de măsuri profilactice și/sau o alternativă de urmărire periodică personalizată.

Reconstituirea anamnezei familiale (istoricului familial) este un element primordial pentru evaluarea noțiunii de risc ereditar, noțiune care, odată ce a fost reținută, declanșează începerea anchetei oncogenetice și căutarea de mutații constituționale în cazul sindroamelor fără expresie fenotipică. Pentru reconstituirea istoricului familial sunt recenzate toate rudele cu cancer sau fără cancer, de-a lungul a cel puțin 3 generații (unde este posibil), iar diagnosticele sunt confirmate prin documentația clinică și histopatologică. Anamneza familială permite oncogeneticianului să evalueze originea multifactorială sau, după caz, predispoziția ereditară cu penetranță importantă a cazului (cazurilor) de cancer din familie. În scopul optimizării testelor genetice trebuie îndeplinite criterii specifice de recrutare, așa cum a fost amintit mai sus. În acest context, este recomandată inițial testarea persoanei cu cea mai înaltă probabilitate de a fi purtătoarea unei mutații germinale deleționale, persoană denumită „caz index” și care cel mai adesea este afectată de cancer. O a doua persoană din familie va fi de asemenea testată în primă fază, recrutându-se tot un caz index sau, dacă nu este posibil, o rudă foarte apropiată. Metode statistice dezvoltate pentru a calcula probabilitatea de a detecta o mutație în funcție de caracteristicile familiale și personale sunt spre exemplu modelul Myriad II [Marroni et al., 2004] sau metoda BOADICEA [Antoniou et al., 2004].



Cel mai adesea, indivizii susceptibili de predispoziție ereditară la cancer sunt orientați către consultația oncogenetică de către medicul de familie sau de către un alt medic specialist. Se întâmplă totuși ca acest demers să fie individual și să rezulte din informațiile difuzate în mass-media.

Ancheta oncogenetică cuprinde două întâlniri/discuții (consultații oncogenetice) cu pacientul în cauză (caz index) sau, atunci când acest fapt nu este posibil, cu o rudă apropiată a acestuia.

Pacientul este înștiințat deopotrivă asupra dreptului de a refuza ca rezultatul să-i fie comunicat, asupra anonimatului total, dar și referitor la:

- ▶ relevanța unui rezultat pozitiv sau negativ;
- ▶ importanța acestui rezultat pentru restul familiei sale;
- ▶ drepturile de proprietate intelectuală în ceea ce privesc rezultatele testului.

În funcție de rezultatele preliminare ale analizelor, pacientului îi vor putea fi solicitate o a doua și o a treia recoltare sangvină independentă, în scopul de a completa examenul caracteristicilor genetice sau pentru confirmarea unor eventuale rezultate probante. Aceste recoltări suplimentare vor putea fi efectuate și la domiciliul pacientului.

Pe parcursul întregii evaluări, echipa interdisciplinară rămâne la dispoziția pacientului pentru informații suplimentare sau pentru introducerea de elemente noi survenite în cadrul familiei.

Pacientul are dreptul în orice moment de a hotărî stoparea sau suspendarea demersurilor medicale.



Prima întâlnire se desfășoară în trei etape:

Etapă I – Întâlnirea cu medicul oncolog/oncogenetician

- ▶ interpretarea arborelui genealogic cu privire în deosebi la cazurile de cancer sau de alte boli cu importanță potențială;
- ▶ diagnosticul medical și rezultatele legate de acest diagnostic;
- ▶ explorarea maladiilor familiale;
- ▶ sfaturi medicale de prevenție, depistare, monitorizare și consiliere genetică;
- ▶ decizia de a debuta, sau nu, ancheta genetică moleculară (examenul caracteristicilor genetice) prin recoltare sangvină. Această decizie poate fi decalată în timp, în funcție de necesitățile de informații complementare, de constrângerile de participare la evaluare ale altor membri ai familiei, sau de prezentarea în fața unui grup pluridisciplinar de oncogenetică.

Etapă II – Întâlnirea cu consilierul oncogenetician

- ▶ trasarea unui arbore genealogic (anamneză familială) cât mai precis;
- ▶ precizarea structurii familiale pe arborele genealogic – identitatea fiecărui membru al familiei, vârsta, statutul vis-a-vis de patologiiile canceroase;
- ▶ colectarea diferitelor informații familiale, în special cele privitoare la cazurile de cancer sau de alte boli cu importanță potențială, vârsta la diagnosticul patologiilor și localizarea acestora;
- ▶ informarea familiei cu privire la mecanismele eredității și la factorii de risc în cancer;



- informarea familiei cu privire la derularea anchetei oncogenetice.

Etapă III - Recoltarea unei probe de sânge

- la propunerea medicului consultant, după semnarea de către pacient a unui formular de consimțământ informat;
- aducerea la cunoștința pacientului a faptului că analiza de laborator poate avea o durată variabilă de timp, datorită complexității genelor studiate și a lipsei de localizare preferențială a mutațiilor deleționale;
- nu necesită ca pacientul să fie *à jeun*.

A doua întâlnire:

- poate fi solicitată de către pacient, de către medicul care l-a dirijat, ori justificată de către medicul oncolog în funcție de elemente noi, utile în monitorizarea oncogenetică a familiei;
- pacientul este contactat în momentul centralizării rezultatelor definitive. El are libertatea de a refuza luarea la cunoștință a rezultatelor examenului privind caracteristicile genetice, această decizie nefiind ireversibilă;
- în timpul consultației, realizată de consilierul oncogenetician și de medicul oncolog/oncogenetician, se aduc la cunoștința pacientului rezultatele complete, indiferent de natura acestora, precum și implicațiile pe care aceste rezultate le pot avea asupra pacientului și a familiei sale;
- rezultatul familial de genetică moleculară este adus la cunoștința unuia din membrii familiei luate în studiu, cel mai adesea membrului cu care a început



evaluarea. Informația respectivă este comunicată de către pacient la ceilalți membri ai familiei, care pot fiecare beneficia, la cerere, de o consultație oncogenetică;

- rezultatul individual de genetică moleculară este adus la cunoștința în mod strict personal, respectând în măsura posibilului ordinea generațională. Această comunicare se realizează în cadrul unei confidențialități riguroase: nici un rezultat nu este comunicat unei alte persoane (inclusiv medici), decât pacientului însuși. Nu este devoalat rezultatul celorlalți membri ai familiei. Informațiile care circulă în interiorul familiei sunt transmise de către persoanele respective după propria lor dorință. Măsurile de prevenție și de depistare sunt ulterior adaptate fiecărui membru al familiei în parte, în funcție de riscul diagnosticat și precizate respectivelor persoane de către medicul oncolog.

De la prima consultație și pe parcursul derulării etapelor consultului oncogenetic, pacientul și familia acestuia pot, în orice moment, să se întâlnească cu un psiholog.

DIAGNOSTICUL MOLECULAR ȘI RELEVANȚA REZULTATULUI

Testarea genetică este posibilă, în prezent, pentru o varietate de sindroame genetice. În cadrul unui Departament/Centru de Oncogenetică se poate realiza diagnosticul molecular pentru cancerle mamare și ovariene familiale, polipoza adenomatoasă familială sau cancerle colo-rectale non-polipozice, fiind posibil extinderea bazei de testare și pentru alte cancerle ereditare.

Genele implicate în predispoziția ereditară la cancer și riscurile implicate:



- ▶ HBOC - genele **BRCA1** și **BRCA2** genes
- ▶ HNPCC - genele MMR (**MSH2**, **MLH1**, **MSH6**) genes
- ▶ AFP – gena **APC**

Diagnosticul molecular oncogenetic se realizează prin secvențierea completă a regiunilor exonice și a joncțiunilor intron/exon, utilizând tehnica dideoxy – Dye Terminator (Sanger Sequencing).

Etapele necesare unui diagnostic molecular sunt:

1. Extracția ADN
2. Pre-screening mutațional (mutații recurente)
3. Amplificarea PCR a regiunilor de interes
4. Purificarea produșilor PCR
5. Secvențierea ampliconilor
6. Purificarea produșilor de secvențiere
7. Electroforeza capilară
8. Interpretarea rezultatelor

Dificultățile diagnosticului molecular sunt cauzate de:

1. Gene foarte mari (mii de nucleotide), numeroși exoni
2. Mii de mutații diferite deja identificate
3. Aproximativ 100.000 de nucleotide de “citit” la un test BRCA
4. Numeroase polimorfisme benigne la nivelul genelor analizate
5. Aproximativ 50% din variantele de secvență identificate sunt incerte din punct de vedere patogenic (unclassified variants)
6. Numeroase situații de fals-pozitive / fals-negative



În urma testării moleculare se pot obține 5 categorii de rezultate:

1. **Adevărat pozitiv:** individul testat prezintă mutația ce a fost testată;
2. **Adevărat negativ:** individul testat nu prezintă mutația identificată în cadrul familiei; riscul de cancer este echivalent cu al populației generale;
3. **Negativ:** pacientul cu cancer a fost testat pentru o anumită mutație dar rezultatul este negativ iar agregarea familială este datorată factorilor de risc exogeni comuni;
4. **Neinformativ:** nu se identifică o mutație specifică deși există în cadrul familiei o agregare a unui cancer. Această situație apare atunci când mutația se regăsește în altă genă decât cea testată. Deși cancerul pare a fi ereditar, nu se poate identifica o mutație specifică;
5. **Variantă cu semnificație necunoscută:** se identifică o variantă de secvență genică, dar fără a se cunoaște dacă aceasta este o variantă normală sau una patologică. Corelațiile cu datele epidemiologice și clinice pot sugera semnificația acesteia.

Variantele de secvență identificate sunt clasificate astfel:

1. **Neutre** – lipsite de patogenicitate (polimorfisme comune)
2. **Probabil neutre**
3. **Variante cu patogenicitate / semnificație necunoscută** (UV – Unclassified Variant)
4. **Probabil patogene**
5. **Patogene** (mutații deletere)



Erorile ce pot surveni în diagnosticul molecular:

1. Erorile datorate manipulărilor
 - ▶ contaminare
 - ▶ amestecarea probelor
 - ▶ erorile de codificare
2. Fals-pozitivele
 - ▶ identificarea unei mutații care nu există
 - ▶ “supraevaluarea ” unei UV
3. Fals-negativele
 - ▶ neidentificarea unei mutații existente
 - ▶ “subevaluarea ” unei UV

PROGRAMUL DE SUPRAVEGHERE ONCOGENETICĂ PERSONALIZATĂ (PSOP)

Consecința depistării unei asemenea mutații este luarea în evidență oncologică a subiectului și aplicarea unor măsuri de prevenție primară, secundară sau terțiară, precum:

- ▶ **Adaptarea/modificare unor măsuri terapeutice medicale sau chirurgicale** (ex. excluderea tratamentului de substituție hormonală în menopauză)
- ▶ **Aplicarea diferită a măsurilor de screening și diagnostic precoce** (debut la vârste tinere, frecvență înaltă, teste speciale)
- ▶ **Aplicarea individualizată a unor măsuri de prevenție:** ovariectomie bilaterală, mastectomie bilaterală, tiroidectomie, ablația polipilor, utilizarea contraceptivelor.



SOLUȚII DISPONIBILE PENTRU CAZURILE HBOC

- ▶ **Supraveghere preventivă**– Cancer mamar (BRCA)
 - Examinare clinică a sânilor la 6-12 luni;
 - Mamografie/RMN anual începând cu 18 ani.
- ▶ **Supraveghere preventivă** – Cancer ovarian (OVCA)
 - Dozarea anuală a CA-125 seric începând cu 25 de ani;
 - Examinare ginecologică la 6 luni, Ultrasonografie transvaginală anual.
- ▶ **Modificarea stilului de viață** – dietă, alcool, etc.
- ▶ **Chemoprevenție (BRCA & OVCA)**
 - Tamoxifen, contraceptive orale
- ▶ **Mastectomie profilactică bilaterală**
 - Reduce riscul de BRCA cu >90%
- ▶ **Ovariectomie profilactică bilaterală**
 - Reduce riscul OVCA cu >95%
 - La pre-menopauză, reduce riscul de BRCA cu ~ 50%.

Recomandăm aplicarea următorului algoritm de screening pentru cancerul mamar și adaptarea acestuia la paciențele cu risc genetic:

Legendă: AEX – autoexaminare, EXF – examen fizic, IRM – imagistică prin rezonanță magnetică, LCIS – carcinom.

Risc	Vârsta (ani)	AEX	EXF	Mamografie	IRM
NORMAL					
	20-40	+	1-3 ani	-	-
	≥ 40	+	6-12 luni	anual	

RIDICAT					
LCIS, ADH,ALH		+		anual după diagnostic	-
BRCA + risc familiar		+		anual, începând cu 10 ani mai devreme decât cea mai tânără rudă dar nu mai devreme de 25 de ani	anual
Iradieră în manta	< 25	+	anual		-
	>25	+	6-12 luni	anual după 8 ani de la vindecare	anual
Riscul la 5 ani de cancer mamar invaziv $\geq$ 1.7%	>35	+	6-12 luni	anual	-
Risc >20% de a dezvolta cancer mamar pe parcursul vieții calculat prin modelele BRCA PRO sau BOADICEA		+	6-12 luni	anual	anual



Testul genetic își găsește pe deplin utilitatea în cazul în care rezultatul pune în evidență o mutație constituțională delețională. Testul poate fi imediat pus în aplicare pentru ceilalți membri ai familiei, cu o rapiditate mult mai mare, iar un rezultat negativ pentru aceștia din urmă are meritul de a elimina într-o manieră fiabilă noțiunea de risc ereditar de cancer. În cazul unui rezultat pozitiv, pentru un bolnav sau pentru o rudă a acestuia purtătoare de mutație, este de cea mai mare importanță ca medicul să informeze pacientul cu privire la riscurile existente în comparație cu un individ normal din populația generală.

Rolul medicului este și acela de a sfătui pacientul cu privire la diferitele strategii de depistare și de prevenție ce pot fi puse în aplicare, astfel încât pacientul să aleagă strategia cea mai adaptată cazului său. La ora actuală, există 3 tipuri de strategii:

- **Supravegherea intensivă** – se recomandă femeilor examene clinice și mamografice precoce, o dată pe an începând cu vârsta de 30 de ani. Ținând cont de sensibilitatea scăzută a mamografiei, mai ales la femeile tinere la care țesutul mamar este mai dens, acest examen ar trebui realizat chiar de două ori pe an. În ceea ce privește sensibilitatea, tehnica RMN este mai performantă (71-100%) decât mamografia (36-42%), în timp ce specificitatea celor două tehnici este similară (95%). Pe termen lung, strategia optimală ar fi aceea de a realiza o depistare mai frecventă, combinând utilizarea mamografiei și a tehnicilor cu rezoluție mai înaltă de tip RMN. În ceea ce privește cancerul ovarian, se recomandă o ecografie pelviană endovaginală cuplată cu un examen ginecologic și cu dozarea CA125 seric, o dată la 6 luni începând cu vârsta de 35 de ani.



- ▶ **Chirurgia profilactică** – pot fi propuse intervenții de prevenție alternativă supravegherii clinice intensive. Pentru femeile cu risc, această decizie necesită o reflecție personală profundă, acompaniată cel mai adesea de o încadrare multidisciplinară, deoarece chirurgia profilactică reprezintă un gest mutilant ireversibil ce poate afecta semnificativ calitatea vieții femeii în cauză și imaginea propriei sale feminități. Cu toate acestea, varianta radicală a chirurgiei profilactice rămâne cea mai eficientă atitudine pentru reducerea riscului de cancer. A fost dovedit că mastectomia profilactică bilaterală reduce riscul de cancer la sân cu 90%, în timp ce ovariectomia profilactică reduce riscul de cancer ovarian cu 96%, aceasta din urmă având și un rol protector asupra cancerului la sân (reducere a riscului cu 53% la femeile aflate în pre-menopauză). Ovariectomia nu elimină totuși riscul de cancer extra-ovarian, motiv pentru care femeilor la menopauză purtătoare de mutații BRCA li se recomandă realizarea unei anexectomii profilactice. Aceste intervenții trebuie discutate pentru fiecare caz în cadrul unor reuniuni pluridisciplinare, având în vedere faptul că, pe de o parte, cancerele mamare nu apar la toți purtătorii de mutații BRCA, iar pe de altă parte intervențiile nu suprimă complet riscurile asociate acestor cancere.

- ▶ **Chemoprevenția** – este o altă metodă alternativă de prevenție, bazată pe terapie hormonală, care a făcut obiectul a numeroase studii și care continuă să fie evaluată. Este vorba de prevenția prin utilizarea de Modulatori Selectivi ai Receptorilor pentru Estrogeni (SERM), o nouă clasă de molecule terapeutice ce au

drept țintă receptorii pentru estrogeni. Aceste molecule posedă o activitate anti-estrogenică la nivelul sânului și al oaselor (tamoxifen, raloxifen), însă pot genera deopotrivă, în cazul moleculelor de primă generație, efecte secundare agoniste la nivelul altor organe (de exemplu, la nivelul endometriului în cazul tamoxifen). Alți modulatori hormonal, precum inhibitorii de aromatază, sunt în curs de testare. Acest tip de molecule are un efect protector în cazul cancerelor prezentând receptori pentru estrogeni, însă nu beneficiază de nici un efect asupra cancerelor în absența acestor receptori, caz foarte frecvent observat la tumorile asociate mutațiilor BRCA.

Pacientele cu sindrom Lynch sunt candidate la profilaxia cancerului de endometru și ovarian prin histerectomie totală cu salpingo-ooforectomie bilaterală. Evaluarea periodică colonoscopică se face la un interval de 1-2 ani, începând de la 20-25 ani sau cu 2-5 ani mai devreme față de cel mai tânăr membru al familiei cu cancer. În anumite situații, endoscopia digestivă superioară poate fi recomandată la un interval de 2-3 ani, începând cu vârsta de 30-35 ani. În funcție de caracterul adenoamelor, localizarea acestora, statusul pacientului, opțiunea acestuia, se poate propune polipectomia endoscopică, colectomia segmentară sau colectomia totală cu anastomoză ileo-rectală. O doză zilnică de aspirină 600mg poate reduce riscul de apariție al cancerului de colon.

Pacienții cu mutație a genei APC sunt monitorizați periodic prin repetarea colonoscopiei la 2-3 ani, încă din perioada adolescenței. Periodicitatea testării este ajustată în funcție de numărul, dimensiunile, caracterele polipilor. Pe lângă monitorizare, strategiile de reducere a riscului precum colectomia sau proctocolectomia pot fi propuse având în vedere că riscul de apariție al cancerului ajunge la 100% la 50



ani și că incidența cea mai mare de apariție este în decada a 3-a de viață.

SUPTUL PSIHOLOGIC ÎN PROGRAMUL DE SUPRAVEGHERE ONCOGENETICĂ PERSONALIZATĂ

Consilierea și testarea oncogenetică sunt experiențe intrafamiliale cu care se confruntă individul și membrii din familia acestuia, ce implică uneori decizii medicale dificil de gestionat, cum ar fi: probleme etice, legale și psiho-sociale complexe.

Consilierea psihologică individuală și familială este orientată către dezvoltarea unor modele de adaptare și de integrare pentru o gestionare cât mai bună a riscului oncogenetic, urmărindu-se un nivel ridicat al calității vieții individului și familiei acestuia.

În contextul specific al oncogeneticii, psiho-oncologul are un rol foarte diferit de cel pe care și-l asumă în cadrul unui consult psiho-oncologic „clasic”. Departe de a reprezenta „psihologul” tradițional care se angajează într-o discuție deschisă al cărei obiectiv era favorizarea exprimării spontane a nevoilor psihice ale pacientului și încercarea de a găsi un răspuns cu instrumentele specifice psihoterapeutului, psiho-oncologul își asumă, în contextul unui demers în oncogenetică, un rol specific și adaptat fiecărui caz în parte.

În situația abordării oncogenetice, repercusiunile psihologice pot fi semnificative și locul psihologului este foarte util și important în cadrul echipei medicale.





Variabilele de bază, care influențează decizia persoanei, la nivel psihologic, de a se implica în procesul de testare și consiliere genetică sunt: percepția de risc, beneficiile așteptate sau limitări ale testării genetice, stresul general, psihologic sau prognosticul unui diagnostic oncologic la un moment al vieții, lipsa de încredere în reacțiile emoționale atunci când se confruntă cu evenimente negative, nivelul așteptărilor de sprijin familial și comunicare în cadrul familiei.

Impactul psihologic asupra individului poate fi influențat de diverși factori cum ar fi: probleme de anxietate, neînțelegerea informațiilor medicale sau problemele familiale ce pot să apară în diverse etape ale Programului de Supraveghere Oncogenetică Personalizată, în timpul elaborării istoriei familiale (întocmirea arborelui genetic), în perioada de așteptare a rezultatului testului, la aflarea rezultatului testului oncogenetic, atunci când alege punerea în aplicare a recomandărilor de prevenție oncologică.

- **Primul interviu psiho-oncologic** reprezintă ocazia potrivită pentru psiholog de a trece în revistă motivațiile subiectului care stau la baza demersului genetic. Psihologul are ocazia să exploreze reprezentările pe care le are subiectul în legătură cu cancerul, în special în

raport cu istoricul familial adeseori încărcat, ca și nivelul de informație, precum și integrarea informației în legătură cu subiectul în cauză în cadrul primei întâlniri cu geneticianul. Această întâlnire abordează apoi, într-o manieră prin care pacientul sesizează riscul, capacitatea sa de a anticipa rezultatul testului, dorința sa de a transmite informațiile primite familiei, și mai mult, comunicarea deschisă în cadrul familiei. Acesta evocă consecințele psihologice ale situației de risc genetic, ca și eventualele riscuri de decompensare psihopatologică legate de această situație.

- **A doua întâlnire cu psihologul** în cadrul Programului de Supraveghere Oncogenetică Personalizată - Dacă este identificată o mutație și subiectul trebuie să ia în considerare diferitele posibilități de supraveghere sau de chirurgie preventivă, consultația la un psiho-oncolog este obligatorie în cazul unei decizii de efectuare a unei mastectomii profilactice și puternic recomandată în cazul luării deciziei de practicare a unei ovariectomii profilactice - de exemplu - permite cântărirea avantajelor și a inconvenientelor fiecărei opțiuni, verificarea capacității subiectului de a anticipa propriile sale reacții în funcție de diferitele scenarii posibile precum și evocarea situației psihologice față de sine-însuși ca și față de familia sa.

De fapt, ansamblul familial trebuie de asemenea să fie luat în considerație. Cine va informa ceilalți membrii ai familiei și cine îi va motiva să participe la acest demers? Care este modul de comunicare sau derelaționare în cadrul familiei? Care sunt credințele și valorile familiale cu privire la sănătate și la abordarea medicală, curativă și preventivă? sunt tot atâtea întrebări la care persoana sănătoasă sau pacientul împreună cu psihologul găsesc răspunsurile cele mai adecvate pentru sine și familia sa. O atenție deosebită necesită situația unei



experiențe anterioare a familiei confruntată cu cancerul precum și interacțiunile sale cu cei care îi îngrijesc pe cei bolnavi cu această boală.

Împărtășirea sau reținerea informației asupra sănătății, asupra bolii, susceptibilitatea genetică, pot uneori să fie sub-tensionate de sentimentul unei presiuni din partea celorlalți membrii ai familiei în favoarea efectuării testului. Starea de sănătate actuală a membrilor familiei precum și statutul relațiilor (divorț, căsătorie, doliu) pot furniza indicații asupra oportunității realizării testului, sau, dimpotrivă, de a oferi un termen de reflexie..

Programul de Supraveghere Oncologica Personalizată este un demers delicat în măsura în care, pe de o parte, avem colectat un set de informații complexe care sunt furnizate, informații care necesită înțelegerea noțiunii de risc, împreună cu toate implicațiile sale dificile și pe de altă parte, este vorba de informații sensibile atât pentru persoana care solicită consultant de oncogenetică, cât și pentru cei apropiați acesteia.

Reacțiile psihologice observate în domeniul oncogeneticii sunt distribuite, ca și în celelalte domenii ale psiho-oncologiei, pe o teorie a continuității care pornește de la reacții „normale”, cum ar fi tristețea sau anxietatea latentă, până la reacții de decompensare psihopatologice severe, cum ar fi episodul depresiv structurat sau de depersonalizare psihotică. În același timp se poate vorbi de un anumit număr de reacții psihologice frecvent observate la persoana care întreprinde un demers oncogenetic: preocupări anxioase cu privire la cancer și la riscul de a face cancer, cu momente critice (de ex. când femeia atinge vârsta pe care o avea mama sa în momentul în care a fost diagnosticată cu cancer), sentimente de vulnerabilitate (care pot conduce la o supraestimare a riscului sau personal), teama de moarte precum și de tratamentele agresive împotriva cancerului (adeseori prin identificarea cu



membrii din familie care au fost tratați sau care au decedat ca urmare a unui cancer de sân, ovar, sau colon), sentimentul de izolare și de neînțelegere din partea celor apropiați care ar putea antrena un comportament de repliere socială și afectivă, culpabilitatea transmiterii bolii, dar și rușine sau îngrijorare, etc.

Este esențial să se identifice stările de tristețe semnificativă. În afara suferinței psihice - care nu va fi luată în considerare dacă a fost obiectul unei evaluări prealabile - starea de disperare poate antrena diverse dificultăți suplimentare, odată demarat demersul oncogenetic: non-adeziunea la procedurile de supraveghere medicală, dificultățile de a lua o decizie și de a-și asuma rolul de mesager al propriei familii.

Abordarea multidisciplinară propusă în acest context are drept scop facilitarea înțelegerii riscului de predispoziție genetică precum și a posibilităților de gestionare medicală a acestui risc, fără a genera o anxietate nepotrivită. Geneticienii și clinicienii vor transmite informațiile într-o manieră progresivă, cunoscând dificultatea de a furniza o informație complexă într-un context emoțional încărcat de faptul existenței unui istoric familial sau personal.

Obiectivul acestei comunicări este de a ameliora percepția riscului dezvoltării bolii precum și cunoașterea aspectelor genetice pertinente în acest context, fără a agrava îngrijorarea emoțională, favorizând alegerea clară între diferitele opțiuni, cum ar fi luarea deciziei de a face un test și apoi de a face față consecințelor rezultatului acestuia.

Modelul luării unei decizii medicale pe baza unei informări, împărtășită între clinician și pacient, se aplica în mod particular în acest context. De fapt, răspunde unei situații de alegere între mai multe opțiuni: alegerea de a efectua sau nu un test genetic, de a cunoaște sau nu rezultatul acestui test, de a transmite sau nu informațiile primite, imediat sau mai târziu,



membrilor familiei respective; alegere care, de fapt - și este vorba fără îndoială de una din situațiile decizionale cele mai complexe - implică optarea pentru simpla supraveghere sau pentru o prevenție chirurgicală în sensul diminuării riscului de a dezvolta un cancer. Asupra acestor puncte diferite, și în special în cazul în care există o incertitudine în legătură cu raportul beneficiu/risc al oricărui dintre alternativele decizionale, este esențial ca pacientul să fie implicat într-o manieră directă, ajutându-l să-și pună în lumina valorile și preferințele după ce s-a verificat buna înțelegere și după ce s-a elaborat alegerea ce trebuie făcută.

Demersul în oncogenetică relevă un proces pluridisciplinar care asociază geneticieni, consilieri în genetică, oncologi, specialiști clinicieni și psiho-oncologi, pentru a răspunde mai bine celor 3 dimensiuni principale:

- ▶ educația (nevoia de informație),
- ▶ ajutorul în luarea unei decizii și
- ▶ sprijinul psihologic (ajutorarea adaptării).

Schimbările periodice de opinie între profesioniști vor permite adunarea informațiilor și a percepțiilor într-un tot comun în vederea unei mai bune înțelegeri globale a așteptărilor, a valorilor, a alegerilor consultanților precum și a eventualelor dificultăți psihologice.

Acest proces se dorește a fi garanția unui demers ce vizează respectul și autonomia pacientului în luarea deciziei sale. Pentru a fi acceptabilă, monitorizarea trebuie să dovedească siguranță, precum și o inversare a balanței de "efecte secundare", rezultatul fiind în favoarea îmbunătățirii supraviețuirii și/sau a calității vieții individului în cauză.

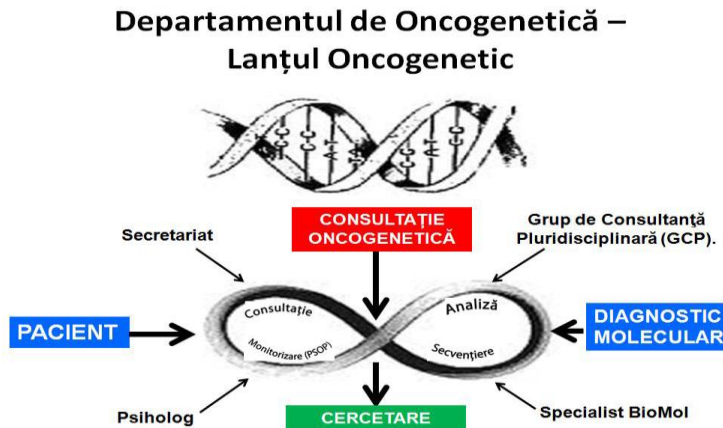
În termeni tehnici, aceasta înseamnă reducerea mortalității prin depistarea precoce, acțiunea terapeutică cea mai eficientă fiind cea de prevenție.



În termeni umani, aceasta înseamnă ca informațiile primite de persoană să determine adoptarea acelor comportamente ce permit detectarea timpurie a bolii și o gestionare cât mai bună a modificărilor pe care le poate aduce vieții individului, în așa fel încât calitatea vieții acestuia să fie cât mai bună.

DEPARTAMENTUL DE ONCOGENETICĂ – SCOP ȘI OBIECTIVE

SCOP - Evaluare multidisciplinară a pacienților și a familiilor acestora, care prezintă un risc ereditar sau familial de cancer și care necesită investigație printr-un test diagnostic de genetică moleculară.



OBIJECTIVE

- ▶ Identificarea unor grupuri-țintă de pacienți cu risc (sân/ovar, colorectal, endocrin), prin reuniuni ale Grupului de Consultanță Pluridisciplinară (GCP).
- ▶ Consultația oncogenetică - formare aprofundată a medicilor specialiști în domeniul oncogenetic.
- ▶ Test diagnostic molecular - analiza prin biologie moleculară a factorilor genetici de risc.
- ▶ Studiu epidemiologic comparativ asupra factorilor de risc pentru cancer în populația din România.
- ▶ Implementarea monitorizării oncogenetice a pacienților cu risc și a familiilor acestora, prin **Programul de Supraveghere Oncogenetică Personalizată (PSOP)**.

GRUP DE CONSULTANȚĂ PLURIDISCIPLINARĂ (GCP)

- ▶ Oncogenetician
- ▶ Consilier oncogenetică
- ▶ Genetician
- ▶ Psiholog
- ▶ Oncolog
- ▶ Ginecolog
- ▶ Gastroenterolog
- ▶ Endocrinolog
- ▶ Epidemiolog
- ▶ Chirurg
- ▶ Specialist in radiologie și imagistică
- ▶ Specialist histopatolog
- ▶ Specialist biologie moleculară - responsabil diagnostic
- ▶ Specialist bioetică



BIBLIOGRAFIE

Antoniou AC, Pharoah PPD, Smith P, Easton DE, The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer, *British Journal of Cancer*, 2004, 91, 1580 – 1590

Bignon Yves-Jean, 2015, Selected ethical issues in oncogenetics. *J Int Bioethique Ethique Sci.* 2015, 26(3):217-25, 271

Bignon Yves-Jean, *Oncogenetique. Vers une médecine de présomption/prédiction.* 1997, Eds. Tec & Doc Lavoisier, ISBN: 2743001909

Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N. WHO classification of tumours of the digestive system. Fifth edition 2019

Cavaillé M, Bignon YJ, 2017, Cancer: carcinogenesis, oncogenetic. *Rev Prat.* 2017, 67(6):e263-e270

Clayton EW, Evans BJ, Hazel JW, Rothstein MA. The law of genetic privacy: applications, implications, and limitations, *Journal of Law and the Biosciences*, 2019, 6 (1): 1–36

Daly MB. A Family-Centered Model for Sharing Genetic Risk. *The Journal of Law, Medicine & Ethics* 2015, 43(3), 545-551

Ellard S, Emma L Baple EL, Berry I, Forrester N, ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification 2019. Association for Clinical Genomic Science, Recommendations ratified by ACGS Quality Subcommittee on 06.05.2019

King M.C., Marks J.H., Mandell J.B., for The New York Breast Cancer Study Group., Breast and Ovarian Cancer Risks Due to Inherited Mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003 Oct 24; 302(5645):643-646



Marroni F, Aretini P, D'Andrea E et al. Evaluation of widely used models for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations, J Med Genet 2004; 41:278–285

Michils G, Hollants S, Dehaspe L, et al. Molecular analysis of the breast cancer genes BRCA1 and BRCA2 using amplicon-based massive parallel pyrosequencing. J Mol Diagn. 2012; 14(6):623-30

Miguel A. Medina Pabón MA, Babiker HM. A Review Of Hereditary Colorectal Cancers. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health, 2019.

