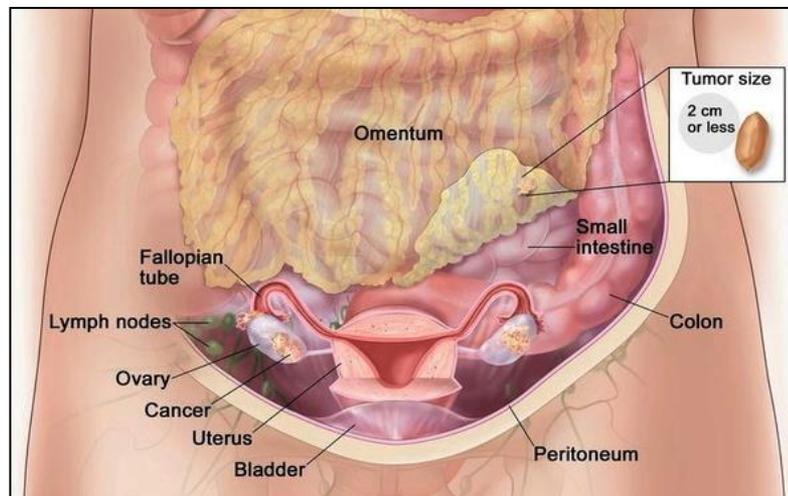
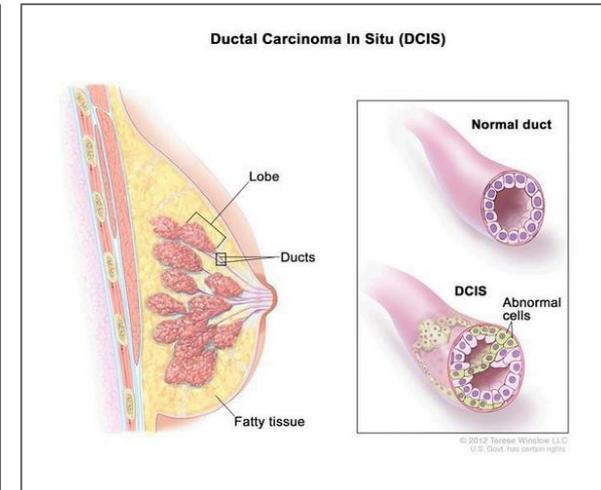
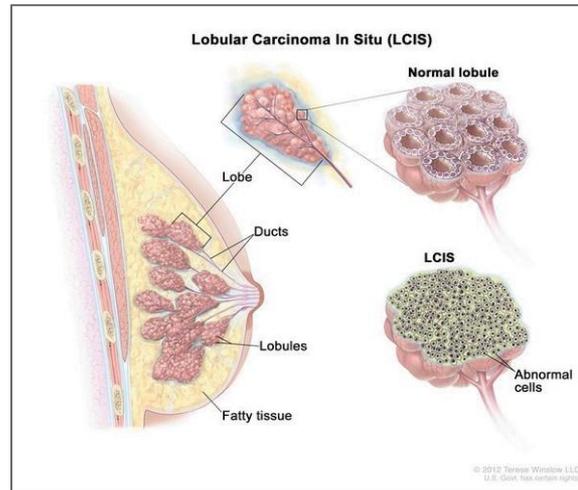


Hereditary Breast-Ovarian Cancer (HBOC)

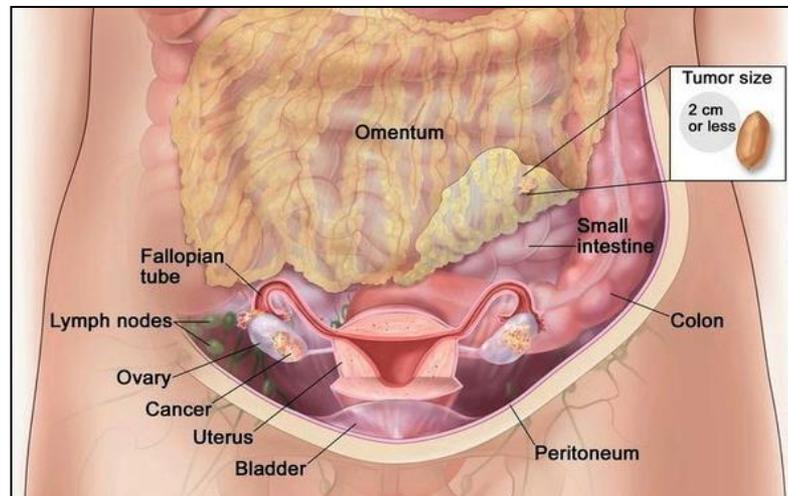
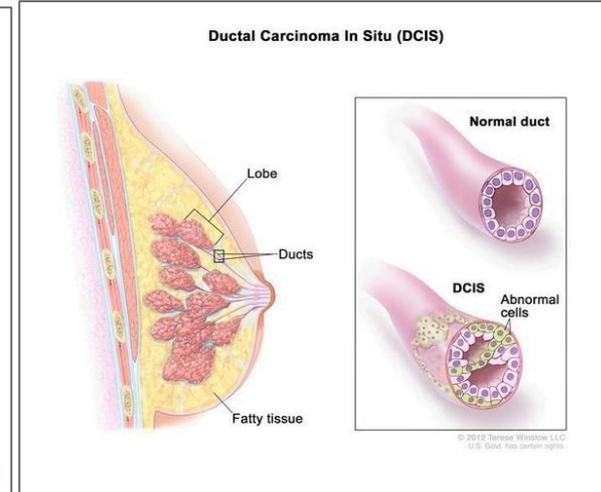
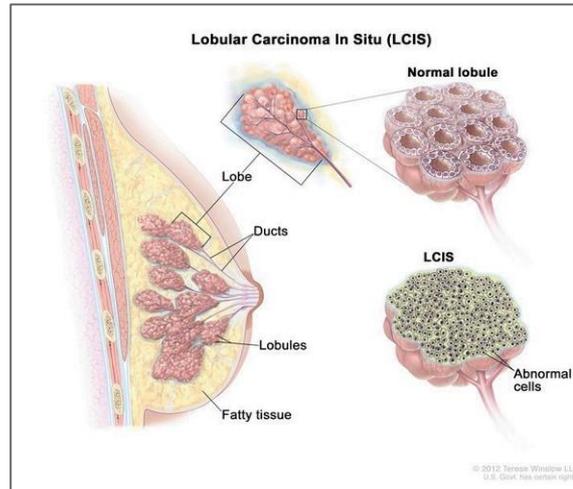
Generalità

- La sindrome ereditaria HBOC conferisce un incrementato rischio di sviluppare carcinoma mammario e ovarico
- HBOC è caratterizzato anche da un umentato rischio anche di altri tumori come il cancro al seno maschile, alla prostata, al pancreas e melanoma.

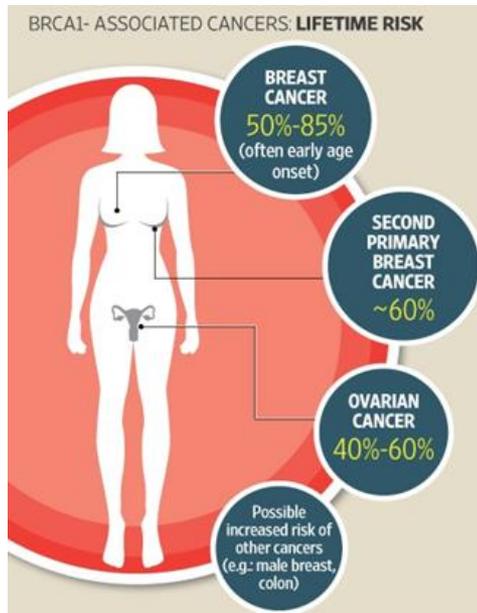


Generalità

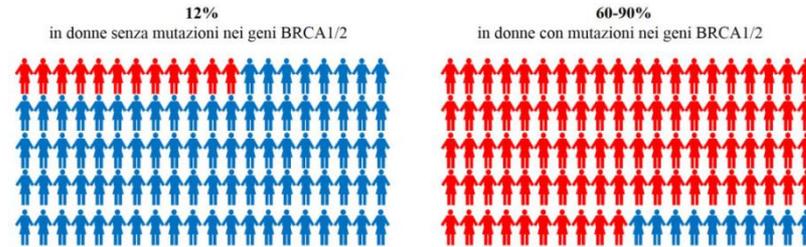
- Gli individui con HBOC tendono a sviluppare il cancro in età anticipata rispetto alla popolazione generale (di solito sotto i 60 anni),
- ma comunque in età adulta
- Hanno inoltre un rischio più elevato di:
 - recidiva
 - carcinoma mammario bilaterale,
 - un secondo tumore primario in un tessuto diverso



Rischio Cumulativo di carcinoma mammario/ovarico



RISCHIO DI SVILUPPARE UN TUMORE AL SENO



RISCHIO DI SVILUPPARE UN TUMORE ALL'OVAIO

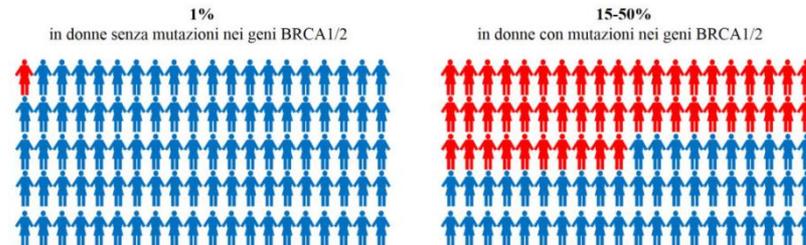


Table 5. Representative Cancer Penetrances by Age 70 Years: Baseline Risk and Modified Risk in Mutation Group

Gene	Cancer Site	Statistically Significant Mutation-Specific Relative Risk	Mutation Groups Corresponding to These Relative Risks, Tables 2-3 (Group No.)	Mutation Prevalence, % ^a (EMBRACE Data)	Overall Penetrance to Age 70 Years, % (BOADICEA)	Mutation-Specific Penetrance to Age 70 Years, % (95% CI)
BRCA1	Breast	1.4	All founder mutations (5)	16	59	69 (56-83)
	Ovary	0.7	All founder mutations (5)	16	34	26 (10-43)
BRCA2	Breast	0.7	Truncating mutations within the BRC domains (Table 3)	11	51	40 (27-54)
	Ovary	0.3	Not PTC (2)	0.6	11	3 (0-38)

^a Defined as the proportion of heterozygous mutation carriers with this mutation class with the specified cancer and BRCA1 or BRCA2 mutation in the EMBRACE data set.

Mary Claire King: la ricerca del gene del carcinoma mammario

- Dal 1974 al 1990, Mary Claire King (Univ di Washington a Seattle) ha svolto indagini alla ricerca di un marcatore genetico, un gene da associare al carcinoma mammario familiare
- Nel 1990, King e il suo team dopo aver esaminato ed eliminato 172 possibili marcatori, erano riusciti a dimostrare che un singolo locus genico sul cromosoma 17 poteva essere collegato a molti tumori al seno e alle ovaie. Il gene fu chiamato BRCA1



I geni BRCA₁ e BRCA₂

Oggi i geni principali del carcinoma mammario familiare sono due, BRCA₁ e BRCA₂, e sappiamo molte cose riguardanti la loro struttura, mutazioni e funzioni



Chromosome 17

BRCA₁ (81189 nt)



Chromosome 13

BRCA₂ (109451 nt)



BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations and the Risk for Other Types of Cancers

BRCA and Cancer

Although the risk of cancer is greater for women than men with BRCA 1/2 gene mutations, both sexes face elevated lifetime chances of several types of cancer. *Risk of cancer as a percentage, by gender.*

MEN			
Cancer type	U.S. white	BRCA1 mutation carriers	BRCA2 mutation carriers
Breast	0.1%	1-5%	7%
Prostate	16	*	25
Melanoma	2	N.S.	5
Pancreas	1	Up to 3	3-5
WOMEN			
Breast	13%	60-80%	50-70%
Ovary	1-2	20-45	10-20
Melanoma	2	N.S.	Up to 5
Pancreas	1	Up to 3	3-5

N.S. = Not significant; *Some evidence of an increased risk for men younger than 65

SOURCE: Penn Medicine's Bassett Research Center for BRCA

MIKE PLACENTRA / Staff Artist

Rischio e Prevalenza

Cancer Type	Lifetime Risk		
	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	General Population
Breast	46-87%	38-84%	12.3%
Male Breast	1.2%	8.9%	<1%
Ovarian	39-63%	16-27%	1.6%
Pancreatic	1-3%	2-7%	0.5%
Prostate	8.6%*	15%*	11%
Melanoma	No increase	Increased	1.6%

- Circa il 5-10% di tutti i tumori mammari e il 10-15% di tutti i tumori ovarici sono attribuiti al HBOC.

- Si stima che 1 su 350-500 individui nella popolazione generale abbia una mutazione *BRCA1* o *BRCA2* patogena.
- Circa 1 su 40 individui di origine ebraica ashkenazita sono portatori di una mutazione *BRCA1* o *BRCA2*.

Mutazioni BRCA1 and BRCA2

Mutations in Cancer Susceptibility Genes

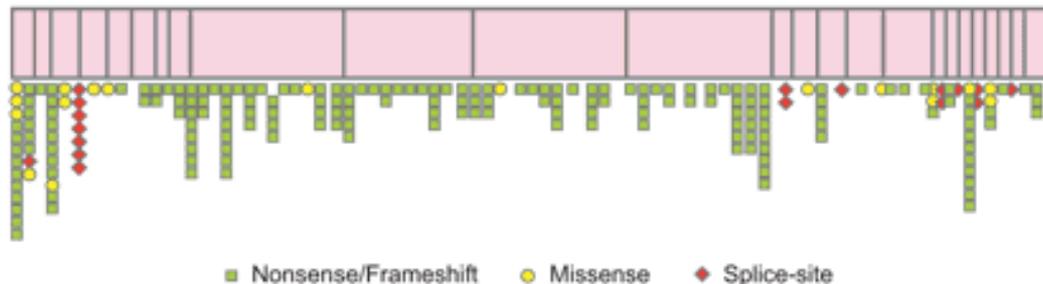
BRCA2

- On chromosome 13
- Autosomal dominant transmission
- Protein has role in genomic stability
- ~300 different mutations reported



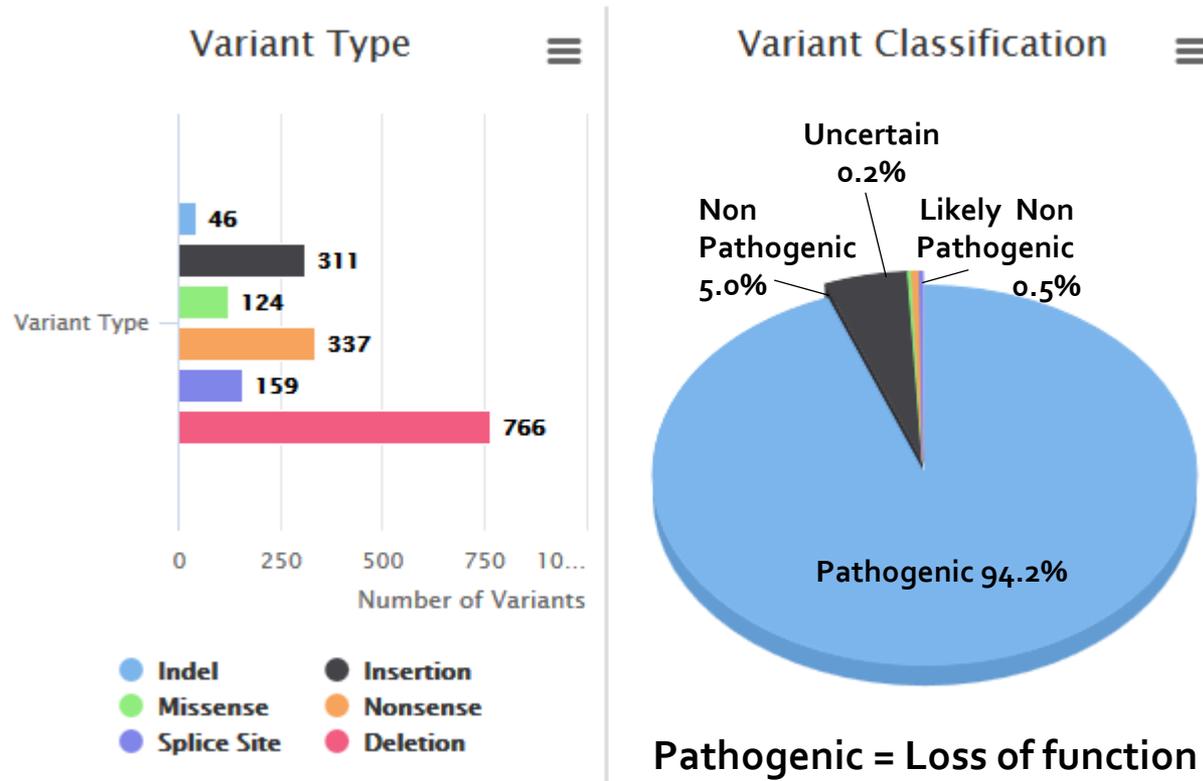
BRCA1

- On chromosome 17
- Autosomal dominant transmission
- Protein has role in genomic stability
- ~500 different mutations reported



BRCA1: Database mutazioni

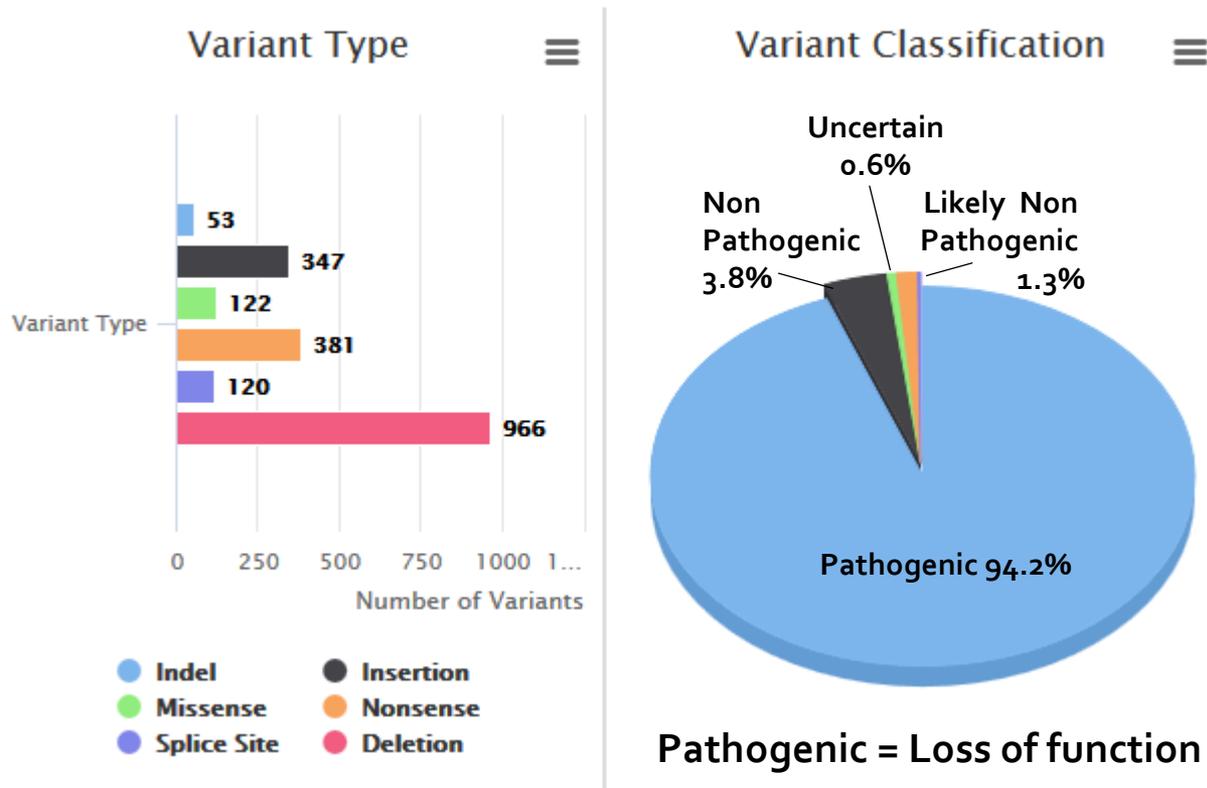
(1742 total entries)



http://arup.utah.edu/database/BRCA/Home/BRCA1_landing.php

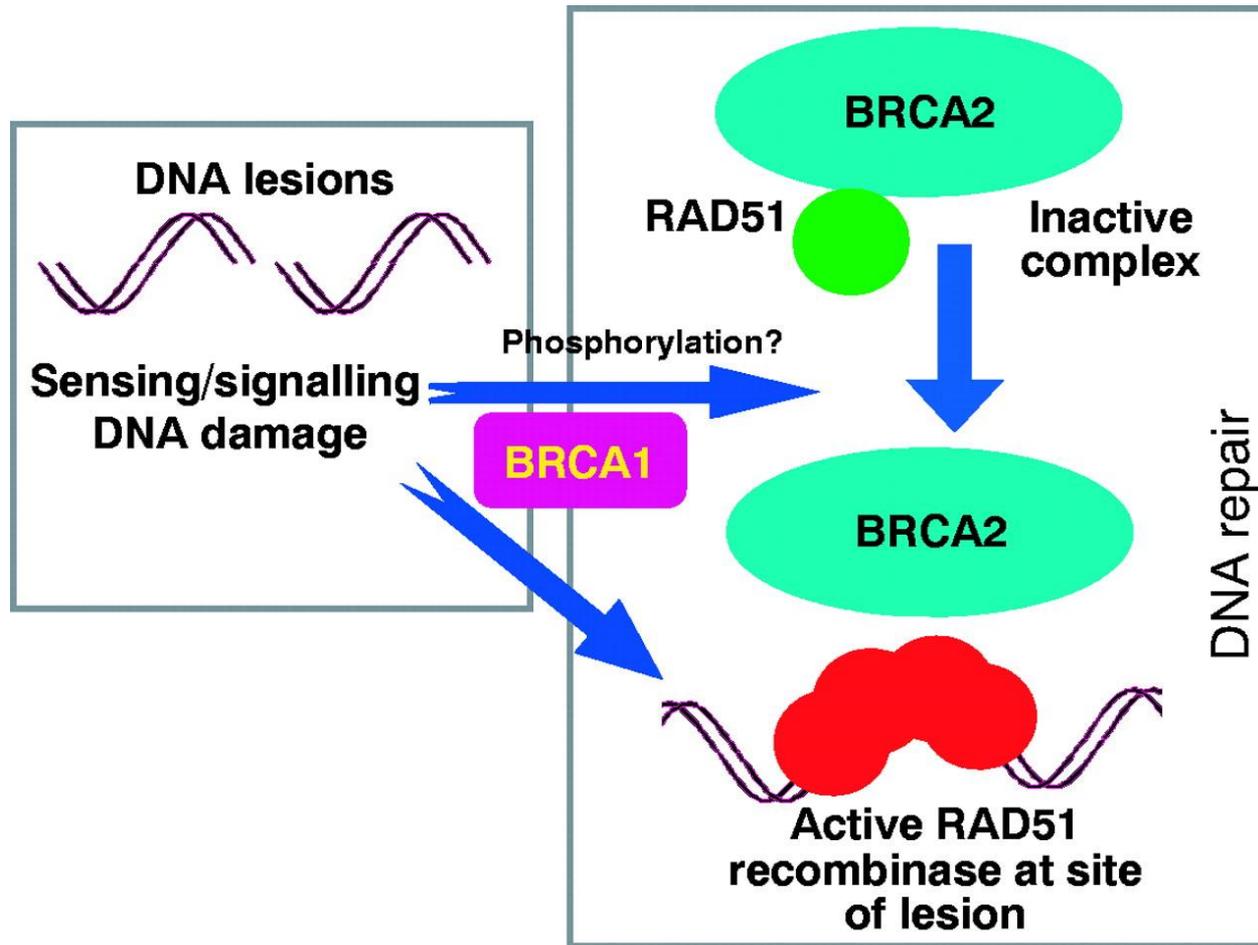
BRCA2: Database mutazioni

(1992 total entries)



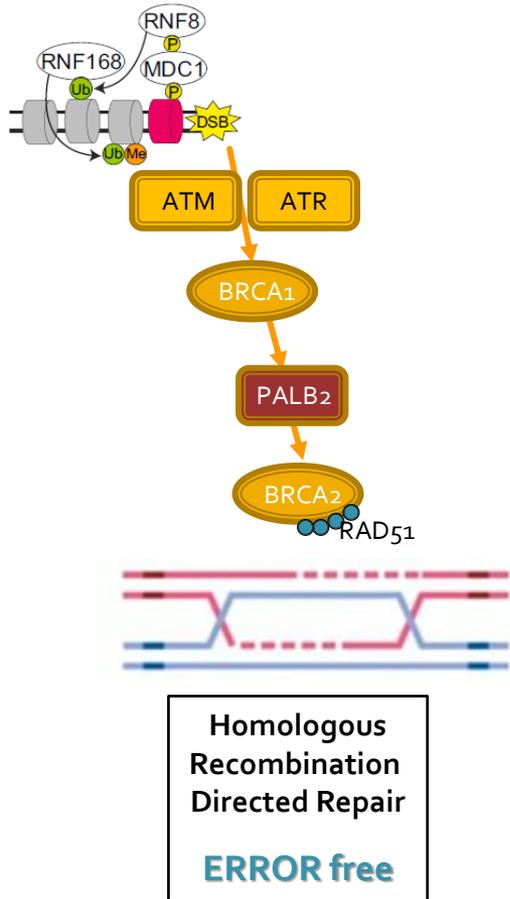
http://arup.utah.edu/database/BRCA/Home/BRCA2_landing.php

Fisiopatologia: BRCA1 e BRCA2 nella riparazione del DNA



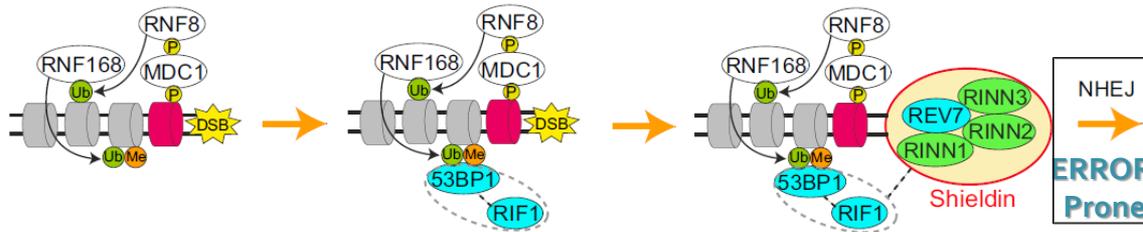
Riparazione Rottura della Doppia Catena: Ricombinazione omologa

Cell 173, 972–988, May 3, 2018



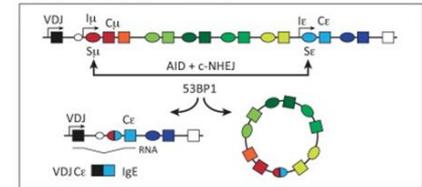
Riparazione Rottura della Doppia Catena: NHEJ

Cell 173, 972–988, May 3, 2018

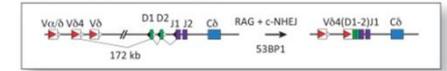


NHEJ = Non Homologous End-Joining

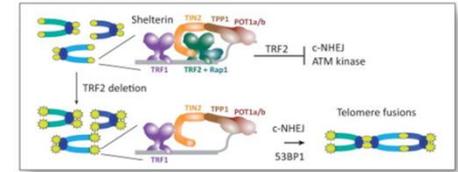
Class switch recombination (G1)



Long range V(D)J recombination (G1)

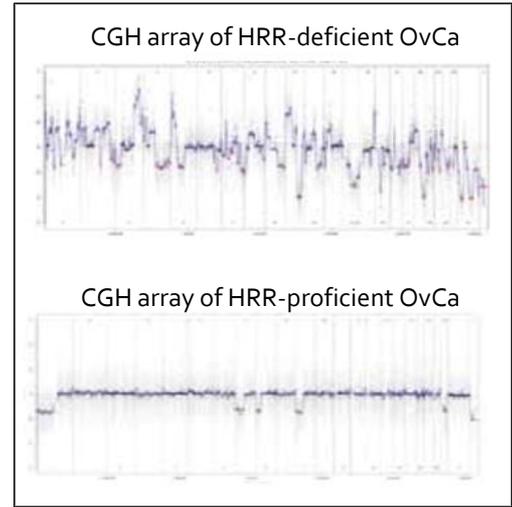
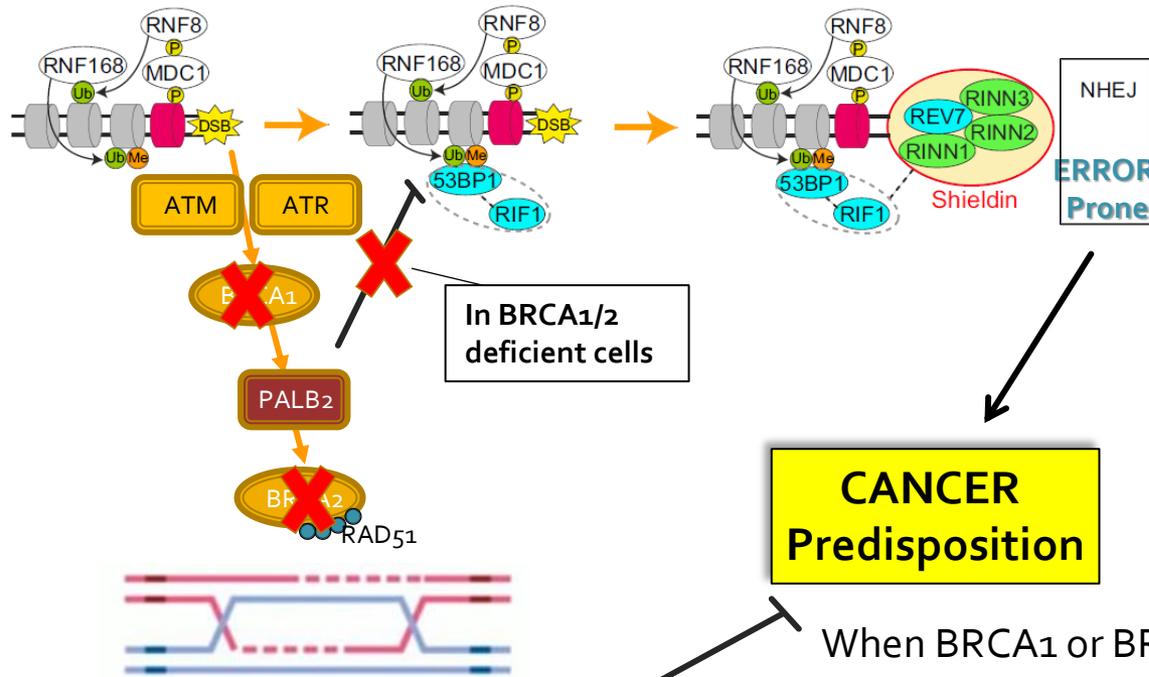


Fusion of dysfunctional telomeres (G1)



Difetti Riparazione Rottura della Doppia Catena

Cell 173, 972-988, May 3, 2018



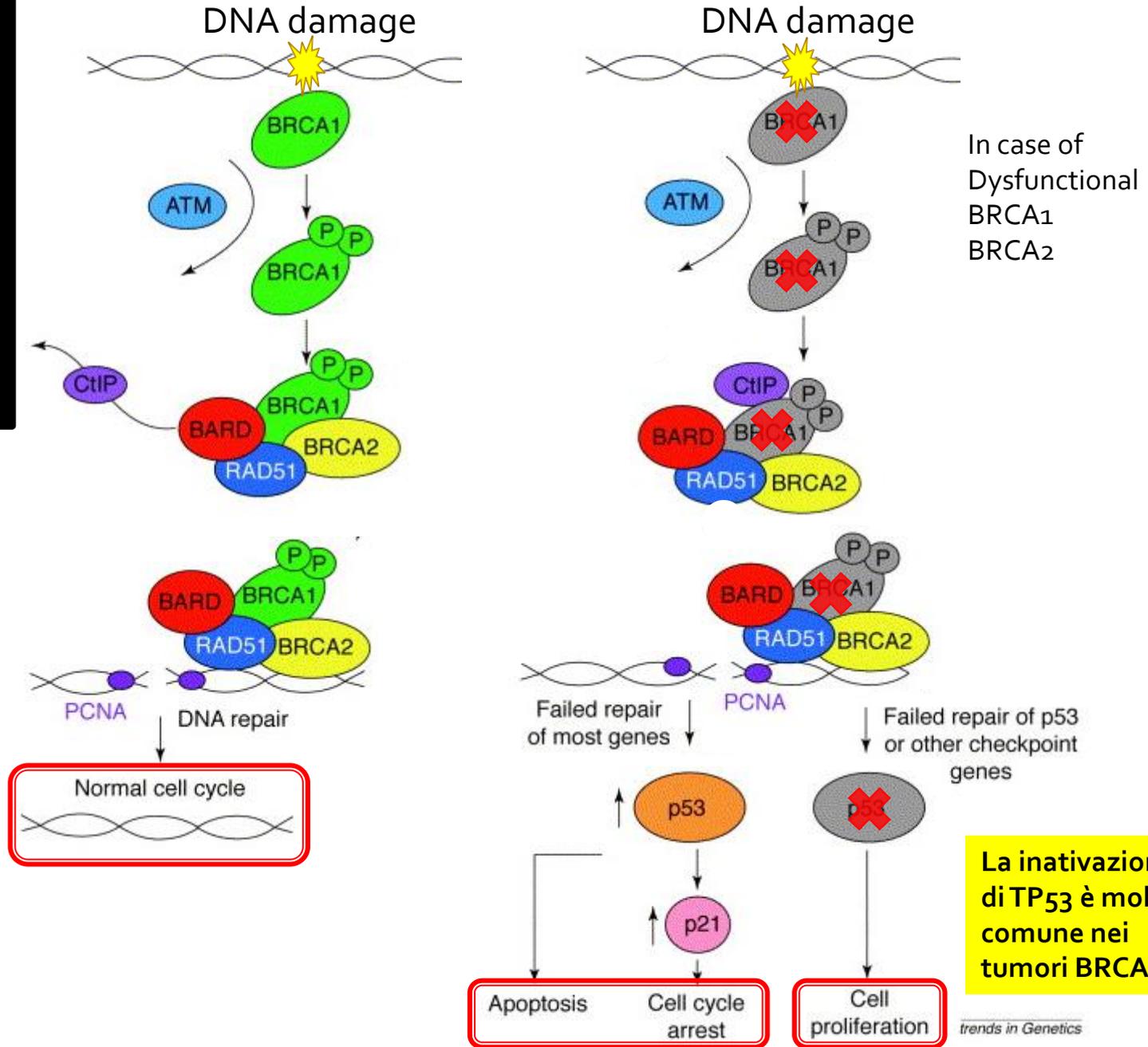
CANCER Predisposition

When BRCA1 or BRCA2 gene is mutated, its protein product is not made. The use of NHEJ results in a high degree of chromosomal instability.

Cells develop additional genetic alterations that can lead to cancer

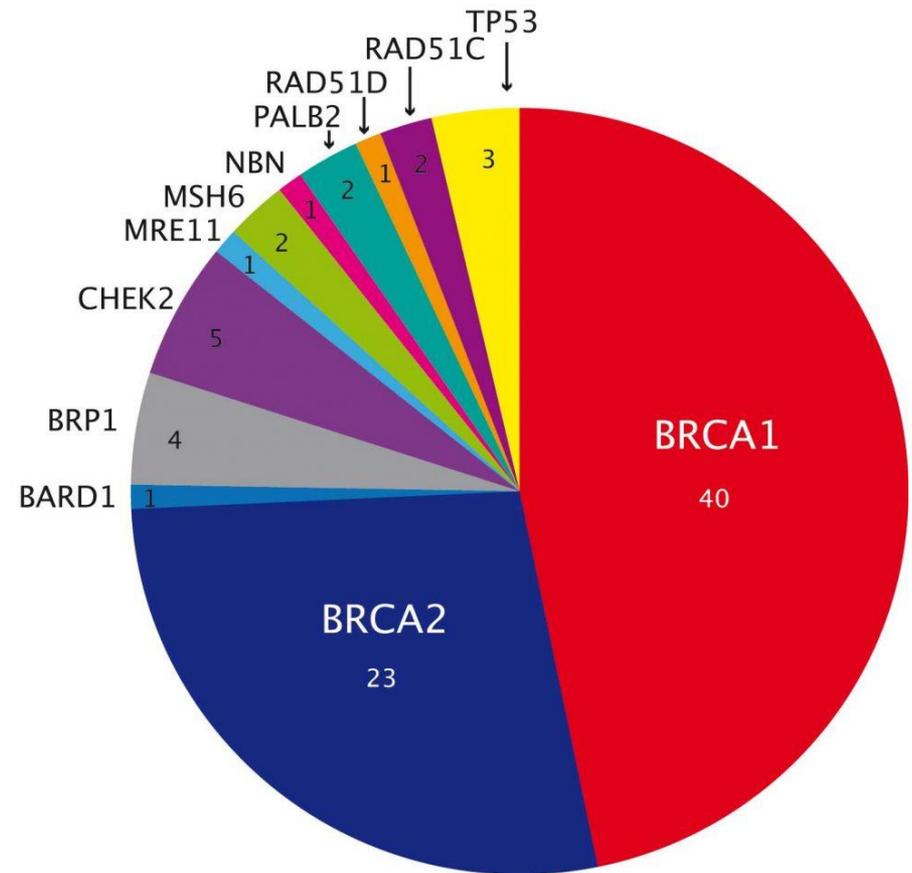
Homologous Recombination Directed Repair
ERROR free

BRCA1 / BRCA2 and TP53



BRCAness: oltre i geni BRCA

- Il fenomeno definito **BRCAness** deriva da mutazioni genetiche in geni diversi da BRCA1 / BRCA2,
- ma ugualmente determinano **una carente riparazione del DNA**, analoga a quella che si verifica nei portatori di mutazione BRCA1 o BRCA2.



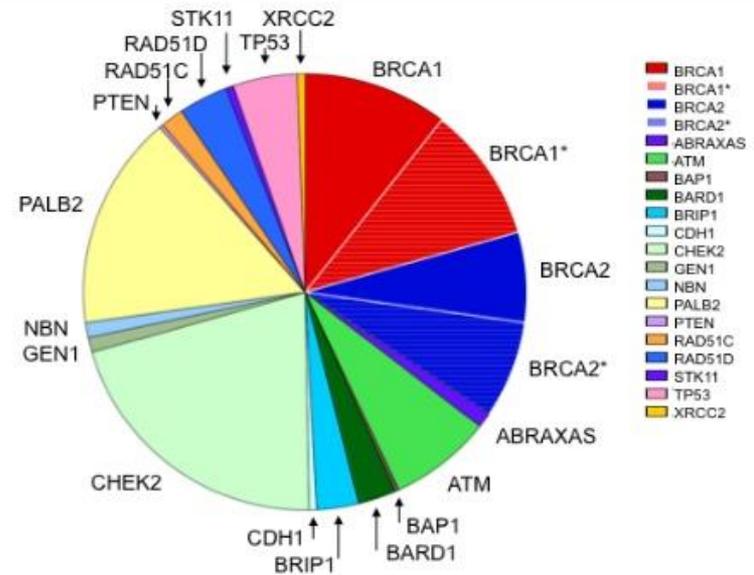
Hereditary syndromes associated with breast and ovarian cancer predisposition

Syndrome	Gene or locus (chromosomal location)	Breast ca	Ovarian ca	All neoplasms	Penetrance	Lifetime risk
Hereditary breast/ovarian cancer syndrome	<i>BRCA1</i> (17q12–21)	Yes	Yes	Female breast, ovarian cancer	High	40–80%
	<i>BRCA2</i> (13q12-13)	Yes	Yes	Male and female breast, ovarian, prostate, and pancreatic cancer	High	20–85%
Hereditary nonpolyposis colon cancer (HNPCC or Lynch syndrome)	<i>MLH1</i> , <i>MLH3</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS1</i> , <i>PMS2</i>		Yes	colon-rectal cancer, cancer of the uterus (endometrial cancer) and ovarian cancer	High	100%
Li-Fraumeni syndrome	<i>TP53</i> (17p13.1)	Yes		Breast cancer, sarcomas, leukemia, brain tumours, adrenocortical carcinoma, lung cancers	High	56–90%
Cowden syndrome	<i>PTEN</i> (10q23.3)	Yes		Breast, thyroid, endometrial cancer	High	25–50%
Peutz-Jeghers syndrome	<i>STK11</i> (19p13.3)	Yes	Yes	Breast, ovarian, cervical, uterine, testicular, small bowel, and colon carcinoma	High	32–54%
Hereditary gastric cancer	<i>CDH1</i> (16q22.1)	Yes		Hereditary diffuse gastric, lobular breast, colorectal cancer	High	60%
<i>ATM</i> - related	<i>ATM</i> (11q22.3)	Yes	Yes	Breast and ovarian cancers	moderate	15–20%
<i>CHEK2</i> - related	<i>CHEK2</i> (22q12.1)	Yes	Yes	Breast, colorectal, ovarian, bladder cancers	moderate	25–37%
<i>PALB2</i> -related	<i>PALB2</i> (16p12.1)	Yes	Yes	Breast, pancreatic, ovarian cancer, male breast cancers	moderate	20–40%
Moderate risk breast/ovarian cancer	<i>BARD1</i> (2q34-q35), <i>BRIP1</i> (17q22–q24), <i>MRE11A</i> (11q21), <i>NBN</i> (8q21), <i>RAD50</i> (5q31), <i>RAD51C</i> (17q25.1), <i>XRCC2</i> (7q36.1), <i>RAD51D</i> (17q11), <i>ABRAXAS</i> (4q21.23)	Yes	Yes	Breast and ovarian cancers	moderate	variable

Diagnosi HBOC

- La diagnosi di HBOC viene stabilita in un probando mediante identificazione di una variante patogena germinale eterozigote tramite test genetici molecolari.

18 genes with actionable mutations in 191 breast cancer families
25% of families negative by commercial *BRCA1* and *BRCA2* testing



Courtesy of MC King, UW

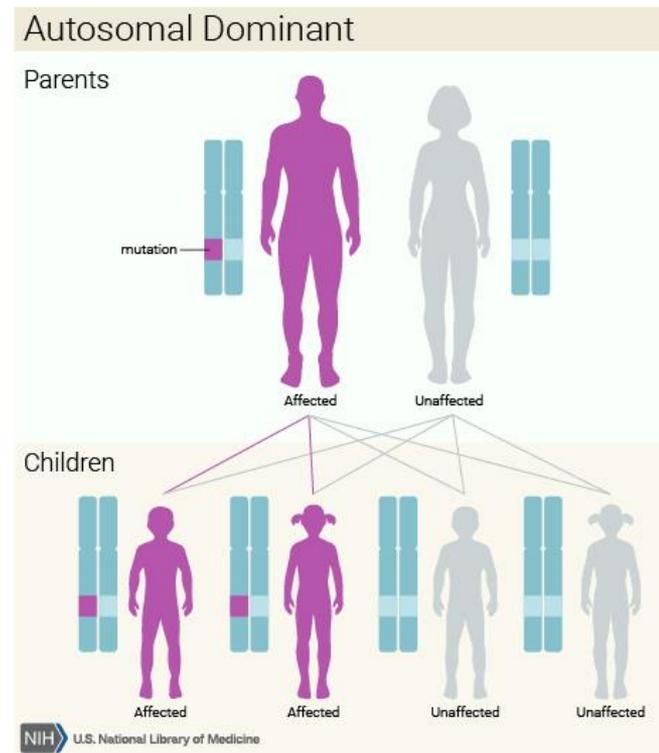
Diagnosi HBOC

- La diagnosi di HBOC viene stabilita in un probando mediante identificazione di una variante patogena germinale eterozigote tramite test genetici molecolari.

		Breast	Ovarian	Colorectal	Endometrial	Melanoma	Pancreatic	Gastric	Prostate	Other cancers
Hereditary Breast-Ovarian Cancer	<i>BRCA1</i>	■	■				■		■	
	<i>BRCA2</i>					■	■			
	<i>ATM</i>	■					■			
	<i>CHEK2</i>	■								
	<i>PALB2</i>	■					■			
	<i>BARD1</i>	■							■	
	<i>NBN</i>	■								
	<i>BRIP1</i>		■							
	<i>RAD51C</i>		■							
	<i>RAD51D</i>		■							
Lynch Syndrome	<i>MLH1</i>		■	■	■		■	■		■
	<i>MSH2</i>		■	■	■		■	■		■
	<i>EPCAM</i>		■	■	■		■	■		■
	<i>MSH6</i>		■	■	■		■	■		■
	<i>PMS2</i>		■	■	■		■	■		■
Non-Lynch Colorectal	<i>APC</i>			■						■
	<i>MUTYH</i>			■						■
	<i>BMPR1A</i>			■			■			■
	<i>SMAD4</i>			■			■			■
Other Mixed Syndromes	<i>TP53</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>PTEN</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>STK11</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>CDH1</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Melanoma / Pancreatic	<i>CDKN2A</i>					■	■			
	<i>CDK4</i>					■	■			

Trasmissione ereditaria

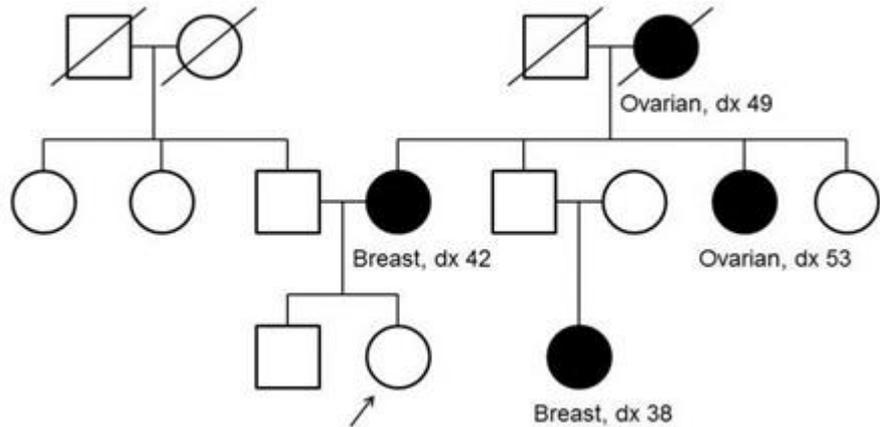
- Il rischio di cancro della sindrome di Lynch è ereditato in maniera autosomica dominante: una copia del gene alterato è sufficiente per aumentare il rischio di cancro.
- È importante notare che le persone ereditano un aumentato rischio di cancro, non la malattia stessa.
- La malattia presenta una penetranza incompleta per i diversi tipi di neoplasia: complessivamente 87% per le donne e del 20% per gli uomini



Counseling genetico: sospetto di HBOC

- Donne che hanno familiari con carcinoma mammario, ovarico, delle tube di Falloppio o peritoneale
- Diagnosi di carcinoma mammario prima dei 50 anni
- Cancro in entrambi i seni nella stessa donna
- Tumori mammari e delle ovaie nella stessa donna o nella stessa famiglia
- Tumori mammari multipli in famiglia
- Due o più tipi di tumori correlati a BRCA1 o BRCA2 in un singolo membro della famiglia
- Casi di cancro mammario maschile
- Etnia ebrea Ashkenazita (1:40)

Counseling genetico



- Vista la storia familiare, il consultando indicato dalla freccia chiede di conoscere quale sia il rischio di essere portatore di un gene predisponente al cancro e conseguentemente la probabilità di trasmetterlo alla progenie.
- Considerando la tipologia di tumori, la famiglia potrebbe essere una HBOC.
- Se una mutazione in BRCA1/2 o altri geni fosse nota nella famiglia, sarebbe semplice svolgere un'indagine molecolare per fornire una risposta certa al consultando.
- In assenza di tale informazione, vi sono algoritmi predittivi utilizzabili
- Ad esempio il Tyrer Kuzick Test e il BOADICEA

Hereditary BRCA program in ER

First level phase
questionnaire

Ciò ci permette di descrivere il programma attivo in regione ER per donne con HBOC, svolto entro il tradizionale programma di screening per il tumore mammario

Score <2: Profile 1
Score ≥2: Spoke

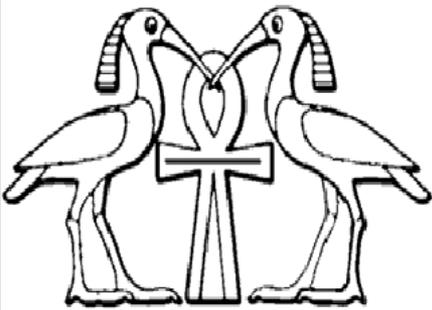
Age at Incidence	Breast cancer					Ovary cancer
	<40 yrs	40-49 yrs		50-59 yrs	≥60yrs	Any
		Bilateral*	Monolat.			
Woman	2	2	1	1	0	2
Mother	2	2	1	1	0	1
Sister1	2	2	1	1	0	1
Sister 2	2	2	1	1	0	1
Daughter 1	2	2	1	1	0	1
Daughter 2	2	2	1	1	0	1
Grandma ^a	2	2	1	1	0	1
Aunt 1°	2	2	1	1	0	1
Aunt 2°	2	2	1	1	0	1
Grandma ^b	2	1	1	0	0	1
Aunt 1 ^b	2	1	1	0	0	1
Aunt2 ^b	2	1	1	0	0	1
Relat., male	2	2	2	2	2	-
Cousin ^c	1	0	0	0	0	1
Nephev	1	1	1	0	0	1

Tyrer Cuzick Test

Second level phase
questionnaire

IBIS Breast Cancer Evaluation Tool

Version 6.0.0



IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool
Developed by
Jonathan Tyrer & Jack Cuzick

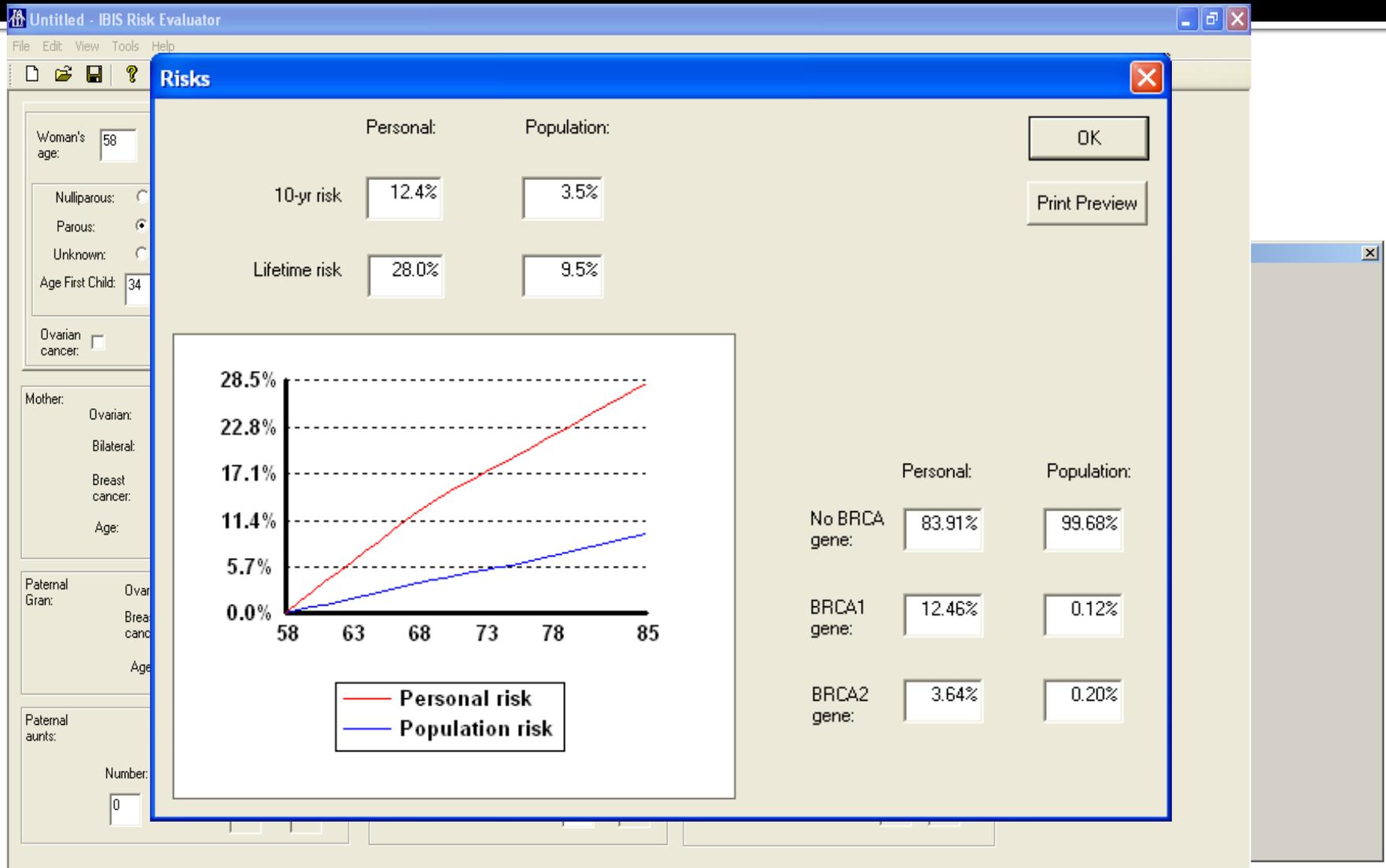
CR-UK Dept. of Epidemiology, Mathematics & Statistics
Wolfson Institute of Preventative Medicine
CharterHouse Square
London EC1M 6BQ

email:
Jack.Cuzick@cancer.org.uk

Help Presentation Evaluate Start from evaluation screen

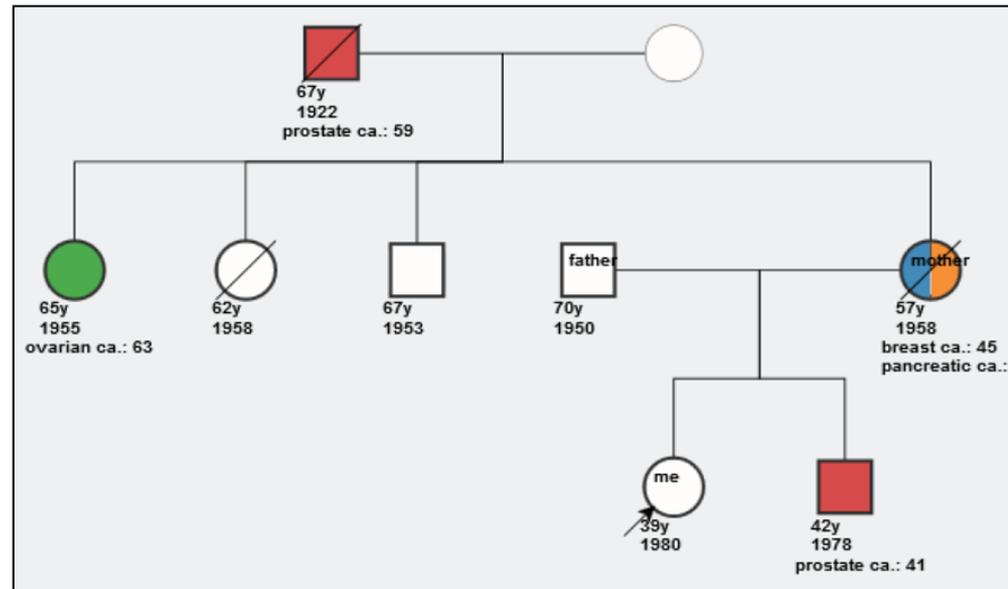
Tyrer Cuzick Test

Second level phase
questionnaire

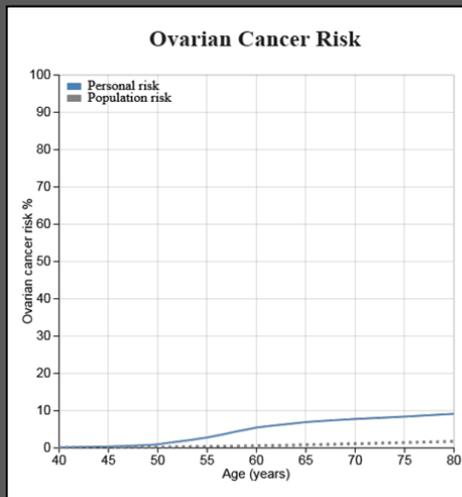
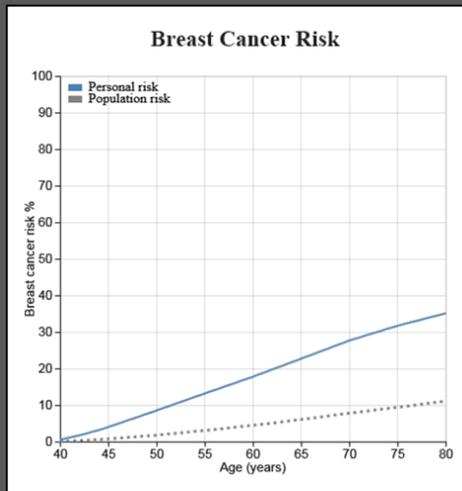
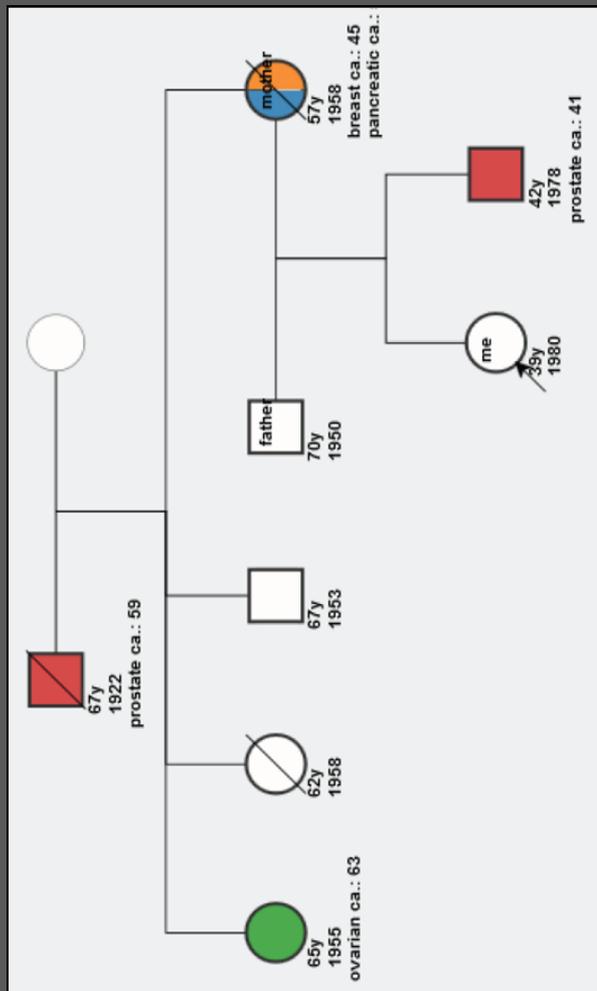


BOADICEA Test

- **B**reast and **O**varian **A**nalysis of **D**isease **I**ncidence and **C**arrier **E**stimation **A**lgorithm (**BOADICEA**): un programma informatico utilizzato per
 - calcolare i rischi di carcinoma mammario e ovarico nelle donne in base alla loro storia familiare.
 - calcolare la probabilità di essere portatore di mutazioni nei geni BRCA1 o BRCA2 o altri.



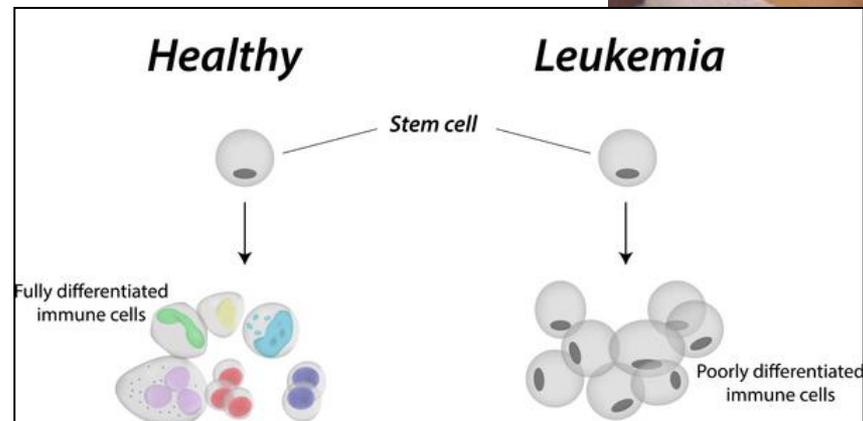
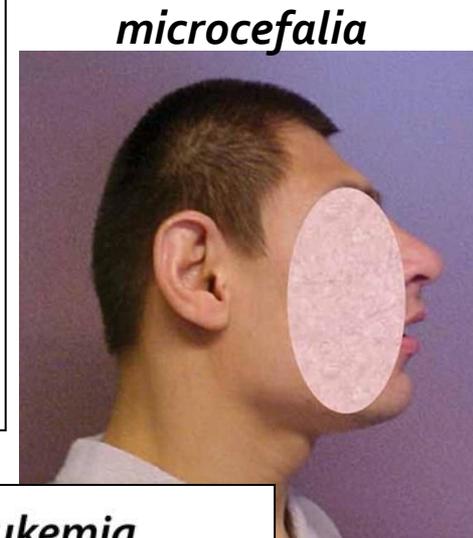
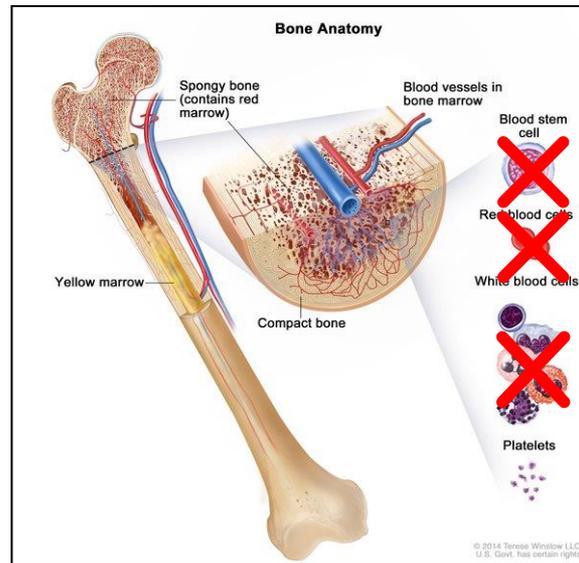
BOADICEA: risultati



- BRCA1 is 3.30%
 - BRCA2 is 28.10% ←
 - BRCA1 or BRCA2 is 31.40%
 - PALB2 is 0.10%
 - CHEK2 is 0.50%
 - ATM is 0.30%
-
- RAD51D is 0.10%
 - RAD51C is 0.10%
 - BRIP1 is 0.10%

BRCA2 e Anemia di Fanconi

- Sebbene raro, in un eventuale incrocio tra individui con mutazioni di BRCA2, la progenie ha una probabilità del 25% di sviluppare l'anemia di Fanconi (FA)
- La FA è caratterizzata da insufficienza midollare, anomalie fisiche, difetti renali e un aumentato rischio di sviluppare leucemie acute.



Sorveglianza e Management

■ Membro di famiglia a rischio (genotipo non noto)

- Tra 25-34 anni: esame clinico annuale + ecografia ogni 6 mesi
- Tra 35-49 anni: esame clinico + MG + ecografia annuale
- Tra 50-69 anni: esame clinico + MG annuale
- 70 anni ed oltre: MG biennale

■ Per portatori non affetti (genotipo BRCA noto)

- Meno di 25 anni: esame clinico ed ecografia semestrale
- Tra 25-34 anni: esame clinico + RM annuale + ecografia ogni 6 mesi
- Tra 35-49 anni: esame clinico + MG + RM + ecografia annuale
- Tra 50-69 anni: esame clinico + MG + RM annuale
- 70 anni ed oltre: MG biennale

MG = mammografia

RM = risonanza magnetica

Trattamenti preventivi

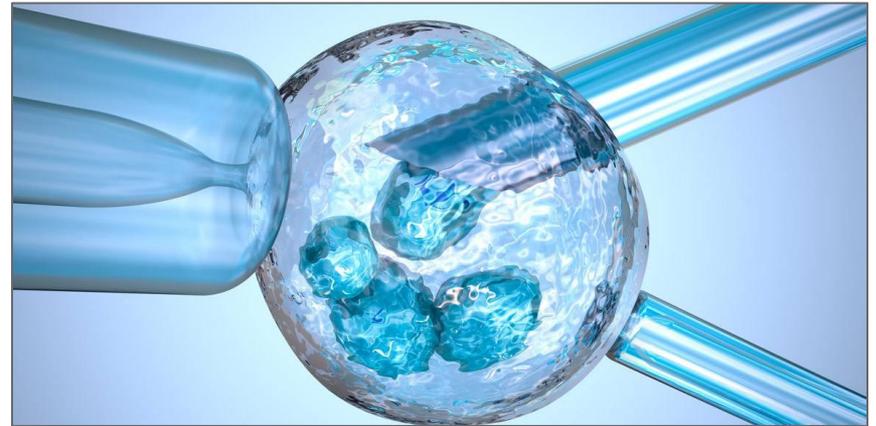
- Programmi di chemio-prevenzione
- Senza mutazione BRCA:
Tamoxifene,
Inibitori
aromatasi
- Con mutazione BRCA:
fenretinide

- Programmi di profilassi chirurgica
- Mastectomia bilaterale con ricostruzione
- Salpingectomia (rimozione delle ovaie e tube del Falloppio) e ovariectomia



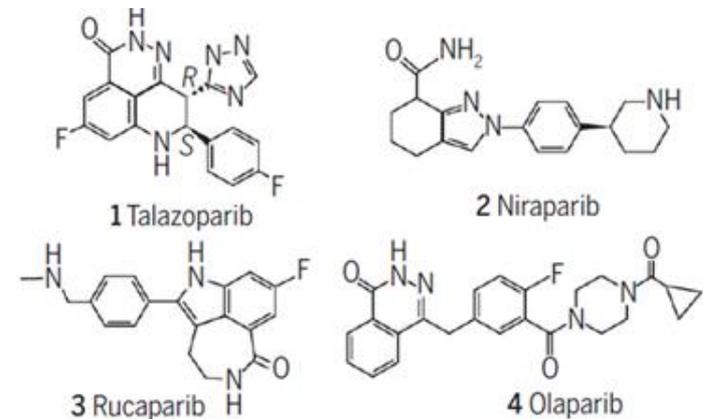
È possibile evitare HBOC?

- È possibile attraverso una diagnosi preimpianto.
- Attraverso questa tecnica, il DNA isolato da una cellula di un embrione tipicamente di 8 cellule è testato per l'anomalia genetica, garantendo così che gli embrioni affetti da geni BRCA non vengano impiantati.



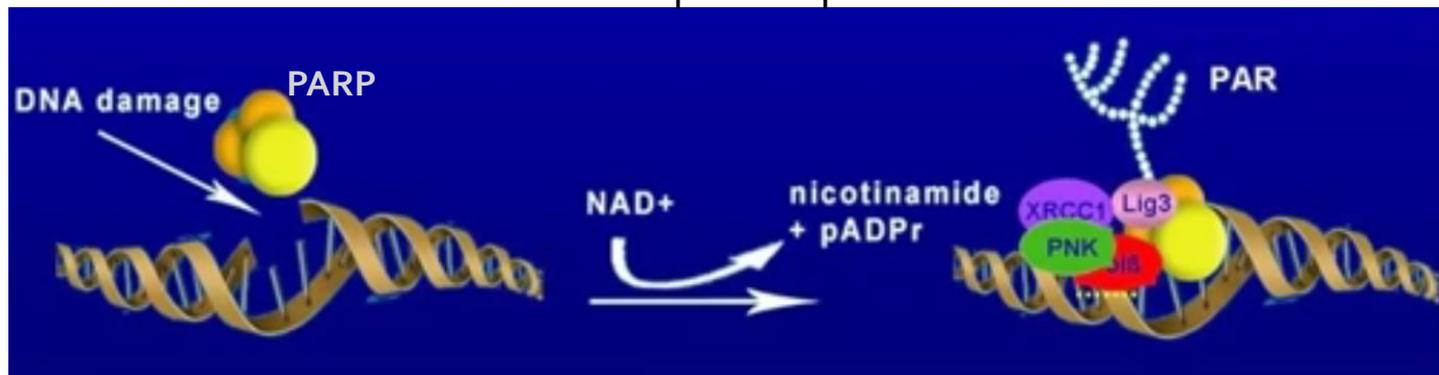
Tumori BRCAness: Terapia

- Mutazioni BRCA & BRCAness conferiscono sensibilità a farmaci detti inibitori della Poly(ADP-Ribose) Polymerase (PARPi)

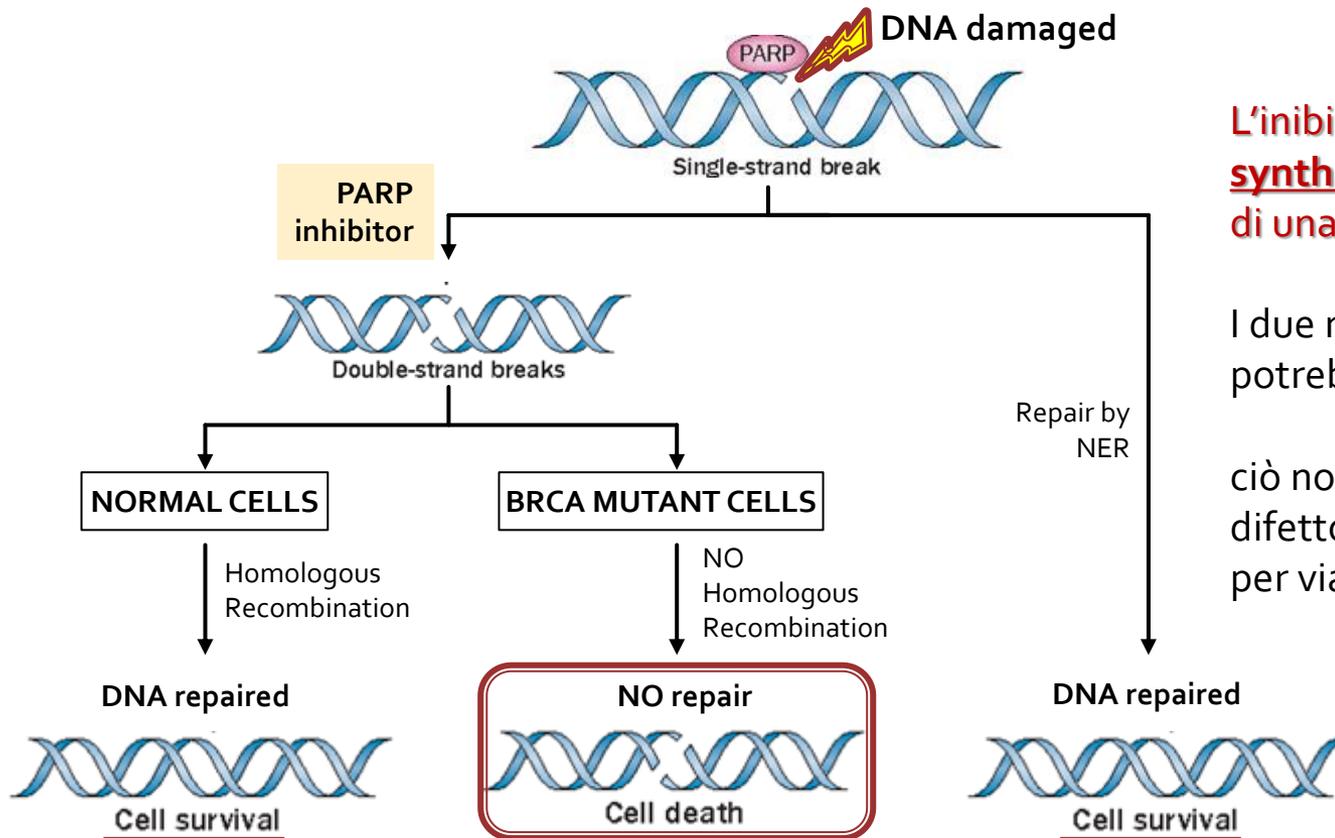


PARP svolge un ruolo chiave nella riparazione di rotture a singolo filamento

- Si lega al sito del danno al DNA
- Genera catene ramificate di poli (ADP-ribosio) su diverse proteine
- Questi rami reclutano enzimi per la riparazione del DNA



Inibitori PARP: *Synthetic lethality* in cellule mutanti BRCA



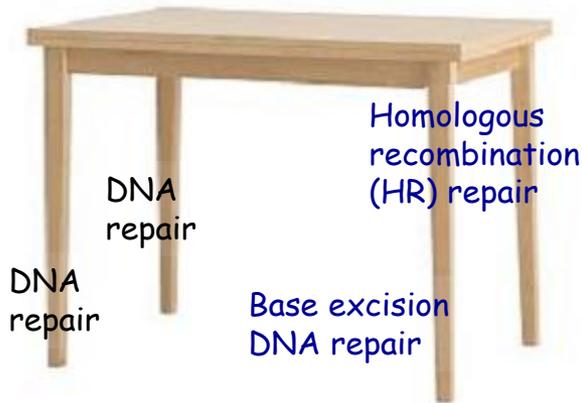
L'inibizione di PARP è **synthetically lethal** nel contesto di una mutazione BRCAness

I due meccanismi di riparazione si potrebbero compensare, ma

ciò non avviene perchè uno è difettoso (BRCA), e l'altro inibito per via farmacologica.

Inibitori PARP: *Synthetic lethality* rationale

Normal tissue cells

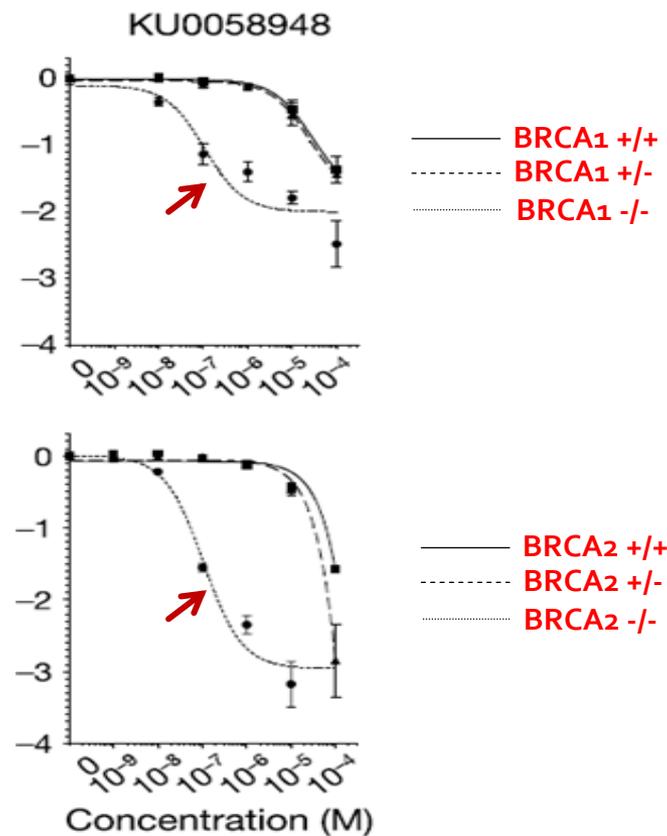
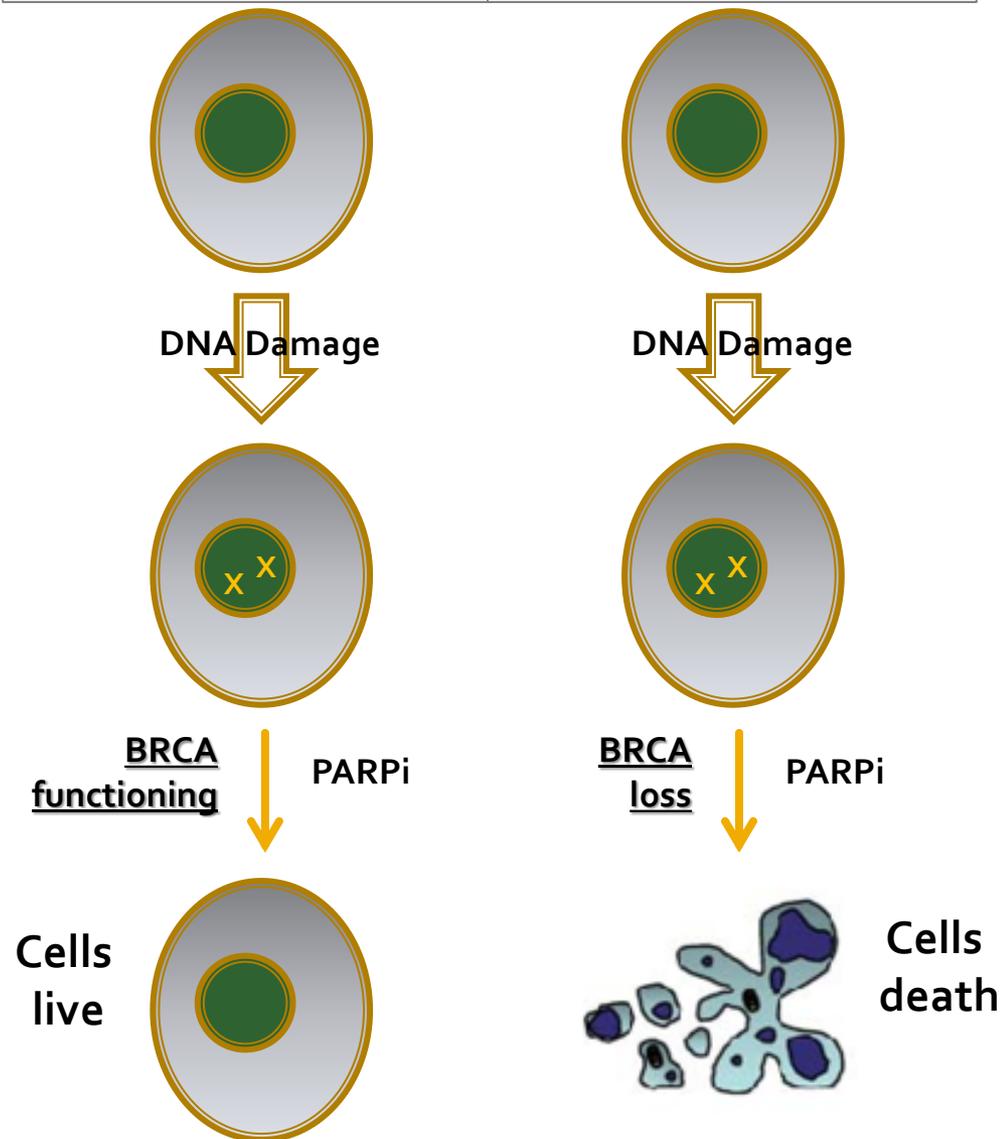


BRCA1/BRCA2 deficient Tumor cells

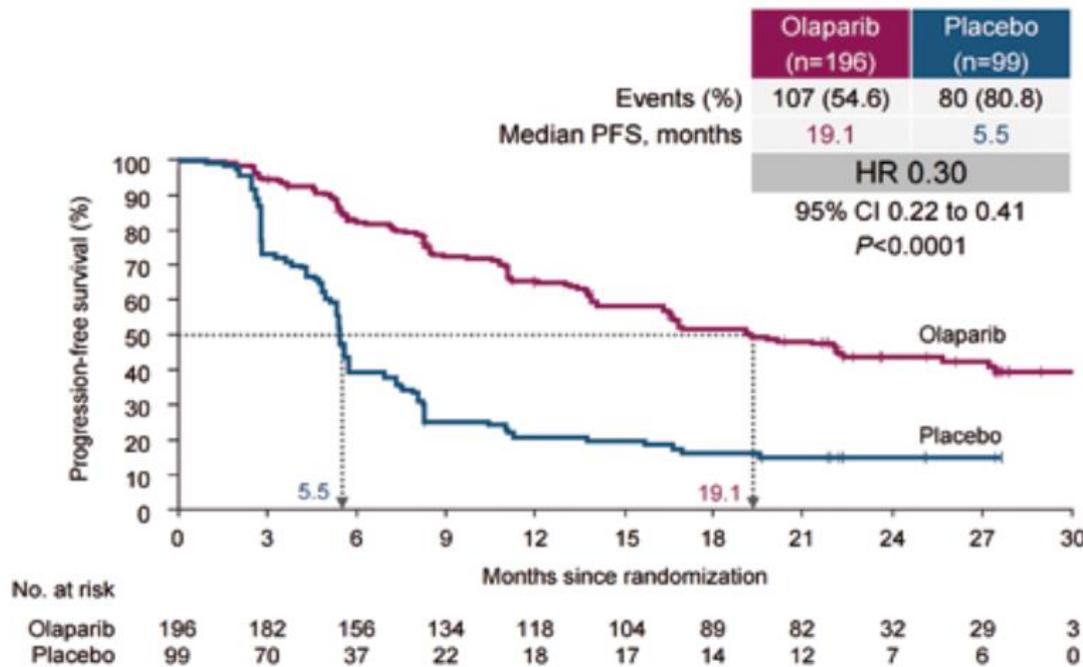


PARP inhibition in *BRCA*-deficient cells

In <u>normal tissue</u> of <i>BRCA1</i> / <i>BRCA2</i> mutant cells 1 copy still functioning	In <u>tumor tissue</u> of <i>BRCA1</i> / <i>BRCA2</i> mutant cells Function absent
---	---



Inibitori PARP nei pazienti con tumore BRCA-



- Lo studio SOLO 2 di fase III di confronto tra l'inibitore di PARP olaparib rispetto al placebo ha mostrato:
- una sopravvivenza libera da progressione per i pazienti affetti da carcinoma ovarico con mutazione BRCA era di 14 mesi più lunga rispetto al braccio di controllo

Source: E Pujade-Lauraine et al. Late-breaking abstract. Society of Gynecologic Oncology (2017)

Conoscenze e competenze in sintesi

- Caratteristiche della malattia ereditaria HBOC
- L'importanza di BRCA₁ e BRCA₂
- Il ruolo di BRCA₁ e BRCA₂ nella riparazione del DNA
- Il concetto di BRCAness
- Gli approcci per diagnosticare HBOC

- Il counseling genetico con gli strumenti informatici utili allo scopo
- La sorveglianza ed il management delle pazienti
- Gli approcci terapeutici nei tumori mutanti per BRCA ed il concetto di *synthetic lethality*

Counseling genetico

Test BRCA

Counseling Genetico pre test

Indicato prima e dopo qualsiasi test genetico

La fase pre-test dovrebbe **valutare**:

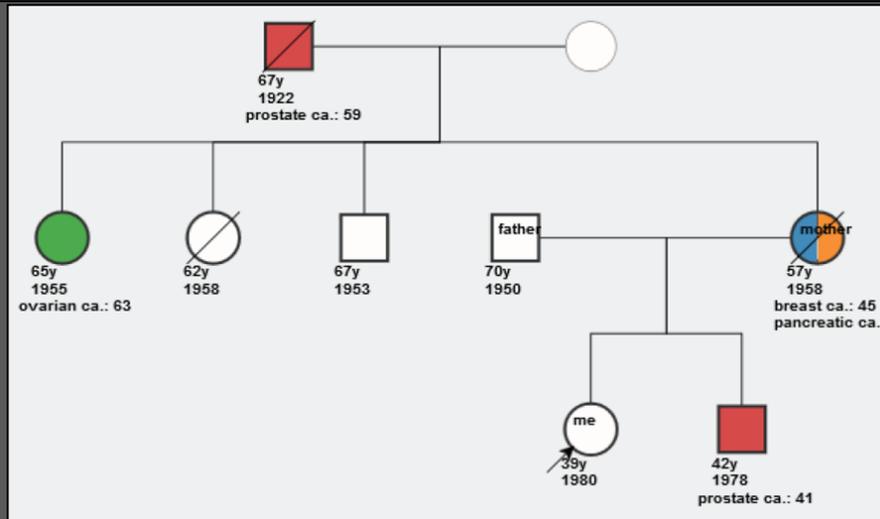
- rischio di cancro ereditario basata sull'anamnesi personale e familiare di un individuo

Elementi che suggeriscono l'esistenza di HBOC

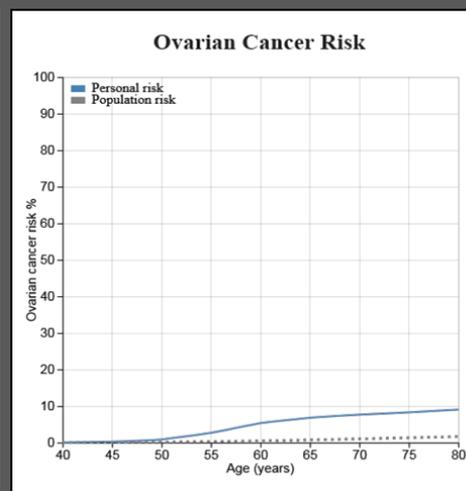
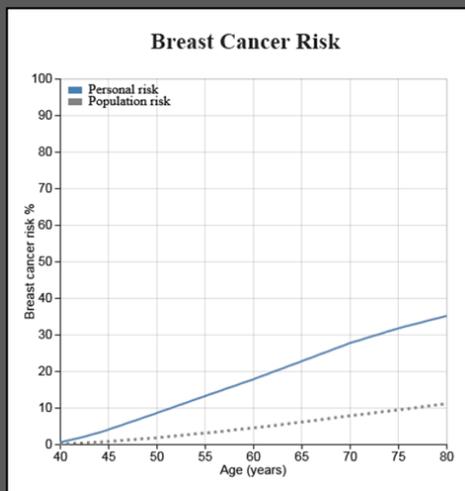
- Donne che hanno familiari con carcinoma mammario, ovarico, delle tube di Falloppio o peritoneale
- Diagnosi di carcinoma mammario prima dei 50 anni
- Cancro in entrambi i seni nella stessa donna
- Tumori mammari e delle ovaie nella stessa donna o nella stessa famiglia
- Tumori mammari multipli in famiglia
- Due o più tipi di tumori correlati a BRCA1 o BRCA2 in un singolo membro della famiglia
- Casi di cancro mammario maschile
- Etnia ebrea Ashkenazita (1:40)

>> *BOADICEA* >>

Counseling Genetico pre test



L'indicazione fornita da BOADICEA è una ipotesi di rischio, basata su calcoli di probabilità, ma non dimostrata direttamente
>>> il risultato ci indica che il test molecolare è appropriato



- BRCA1 is 3.30%
- BRCA2 is 28.10% ←
- BRCA1 or BRCA2 is 31.40%
- PALB2 is 0.10%
- CHEK2 is 0.50%
- ATM is 0.30%
- RAD51D is 0.10%
- RAD51C is 0.10%
- BRIP1 is 0.10%

Counseling Genetico pre test

Indicato prima e dopo qualsiasi test genetico

Nella fase pre-test, dovrebbe **valutare**:

- rischio di cancro ereditario basata sull'anamnesi personale e familiare di un individuo

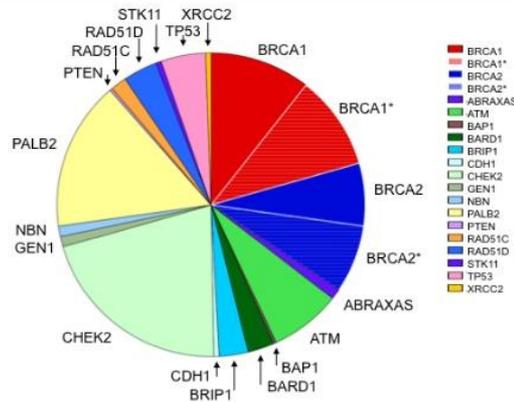
Dovrebbe **discutere**

- L'appropriatezza di svolgere test genetici
- Le implicazioni mediche di un risultato del test positivo o negativo
- La possibilità che un risultato del test possa non essere informativo
- I rischi psicologici e i benefici dei risultati dei test genetici
- Il rischio di trasmettere una mutazione ai figli

Spiegare i test specifici utilizzati e l'accuratezza tecnica

Counseling Genetico post test

18 genes with actionable mutations in 191 breast cancer families
25% of families negative by commercial *BRCA1* and *BRCA2* testing



Dai risultati di analisi mutazionali anche di ampi pannelli genici, potrebbero emergere elementi che richiedono un approfondimento

Courtesy of MC King, UW

Genetic test possible results

Informative

Not informative

True positive

True negative

Unclassified variant

No mutations

Counseling Genetico post test

Risultato Positivo

- Un risultato positivo del test indica che una persona ha ereditato una mutazione patogenica in BRCA1 o BRCA2
- pertanto, la persona ha un rischio maggiore di sviluppare tumori.
- Tuttavia, un risultato positivo del test non può dire se o quando un individuo svilupperà effettivamente il cancro. Alcune donne che ereditano una mutazione BRCA1 o BRCA2 non sviluppano mai carcinoma mammario o ovarico. << Penetranza incompleta ed espressività variabile
- Un risultato positivo del test può anche avere implicazioni importanti per i membri della famiglia, comprese le generazioni future.
- Sia gli uomini che le donne che ereditano una mutazione BRCA1 o BRCA2 dannosa, indipendentemente dal fatto che sviluppino o meno il cancro da soli, possono trasmettere la mutazione ai loro figli e figlie.
- Se una persona viene a sapere di aver ereditato una mutazione BRCA1 o BRCA2, ciò significa che ognuno dei suoi fratelli ha una probabilità del 50% di aver ereditato la mutazione.

Counseling Genetico post test

Risultato Negativo

- Un risultato negativo del test richiede un maggiore approfondimento per essere compreso rispetto ad un risultato positivo
- Se è noto che un parente stretto (di primo o secondo grado) della persona sottoposto al test è portatore di una mutazione BRCA1 o BRCA2 patogena, il risultato di un test negativo è chiaro: la persona non è portatrice della mutazione dannosa responsabile del rischio di cancro della propria famiglia, e quindi non può trasmetterlo.
- Tale risultato del test viene indicato come vero negativo.
- Implicazione: Stesso rischio di cancro di chiunque nella popolazione generale.

Counseling Genetico post test

Risultato Negativo

- Se la persona sottoposta a test ha una storia familiare che suggerisce la possibilità di avere una mutazione patogena in BRCA1 o BRCA2 ma il test genetico completo non identifica tale mutazione nella famiglia, un risultato negativo è meno chiaro.
- La probabilità che i test genetici non rivelino una mutazione BRCA1 o BRCA2 patogena conosciuta è molto bassa, ma
- è possibile che una persona con risultato del test "negativo" possa avere una mutazione BRCA1 o BRCA2 dannosa mai precedentemente identificata.
- È anche possibile per le persone possano avere una mutazione in un gene diverso da BRCA1 o BRCA2 che aumenta il rischio di cancro ma non è rilevabile dal test utilizzato. >>> Dovrebbe essere analizzato un gruppo più ampio di geni
- È importante che le persone che prendono in considerazione i test genetici per le mutazioni BRCA1 e BRCA2 discutano queste potenziali incertezze con un consulente genetico prima di sottoporsi ai test.

Counseling Genetico post test

Risultato Ambiguo o incerto

- A volte, un test genetico rileva un cambiamento in BRCA1 o BRCA2 che non è stato precedentemente associato al cancro.
- Questo tipo di risultato del test può essere descritto come "ambiguo" (spesso indicato come "una variante genetica di significato incerto" o VUS) perché non è noto se questo specifico cambiamento genetico sia dannoso.
- Circa il 10% dei test di mutazione BRCA1 e BRCA2 forniscono un risultato ambiguo.
- Nel tempo, ulteriori studi su varianti di significato incerto possono comportare la riclassificazione di una specifica mutazione come chiaramente dannosa o chiaramente non dannosa.
- La consulenza genetica può aiutare una persona a capire cosa può significare un cambiamento ambiguo in BRCA1 o BRCA2 in termini di rischio di cancro.
- Ciò non esclude l'inserimento in programmi di sorveglianza

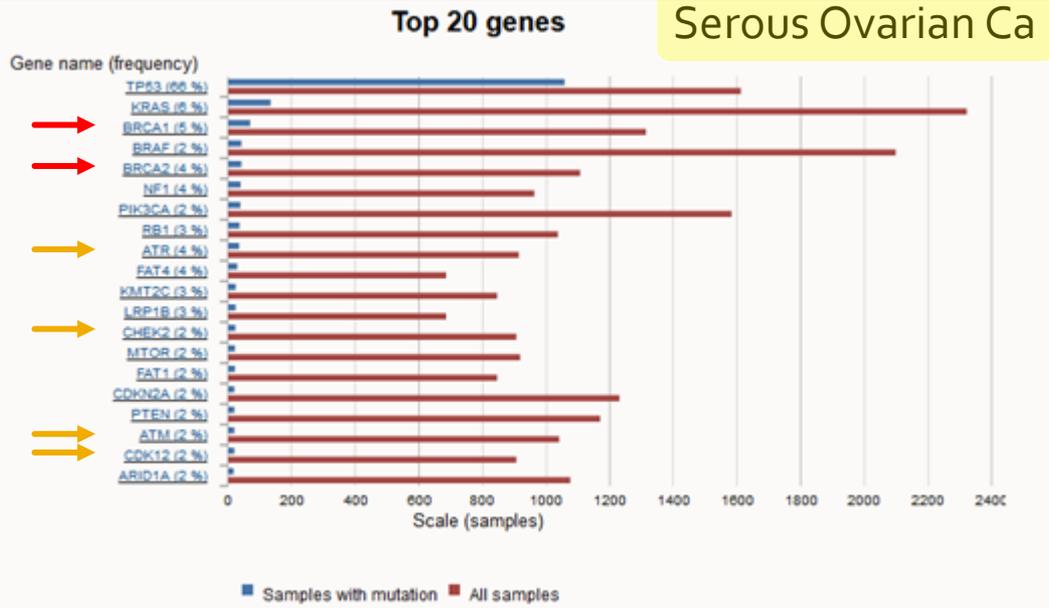
Questo approccio classico per i test BRCA è messo in discussione da nuove conoscenze che ricadono nell'ambito della oncologia medica:

- È stato scoperto che le mutazioni di BRCA sono acquisite per via somatica in diversi tipi di tumore umano, inclusi ca ovarico e mammario, in assenza di trasmissione germinale
- Sono state sviluppate terapie mirate al fenotipo BRCAness (come discusso precedentemente)

Mutazioni BRCA₁ / BRCA₂ in tumori sporadici

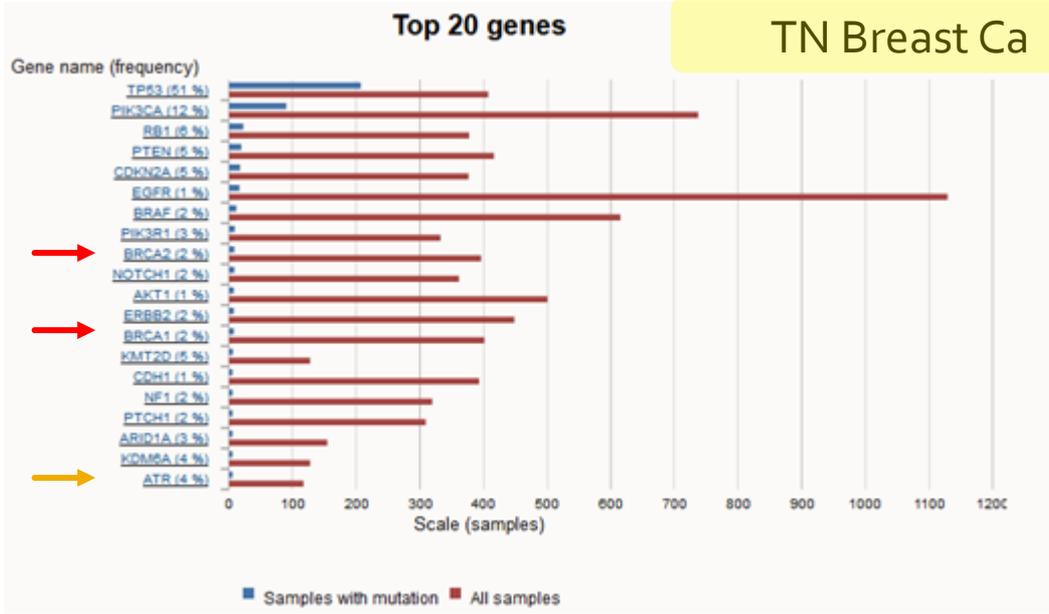
- Studi iniziali negativi (Science 266:120-122, 1994. Nat Genet 13: 238-240, 1996).
- Solo nel 2010, Hennessy *et al* (*J Clin Oncol* 28:3570-3576, 2010) hanno dimostrato che i geni BRCA₁ e BRCA₂ sono bersaglio di mutazioni somatiche nel ca ovarico, in assenza di qualsiasi mutazione germinale

Serous Ovarian Ca



**BRCA1 / 2
somatic
mutations
in non-
hereditary
breast and
ovarian
cancer**

TN Breast Ca



BRCA₁ / BRCA₂ mutations in other sporadic cancers

BRCA₁

332 CASES AFFECTED BY 385 MUTATIONS ACROSS 25 PROJECTS



BRCA₂

517 CASES AFFECTED BY 758 MUTATIONS ACROSS 30 PROJECTS



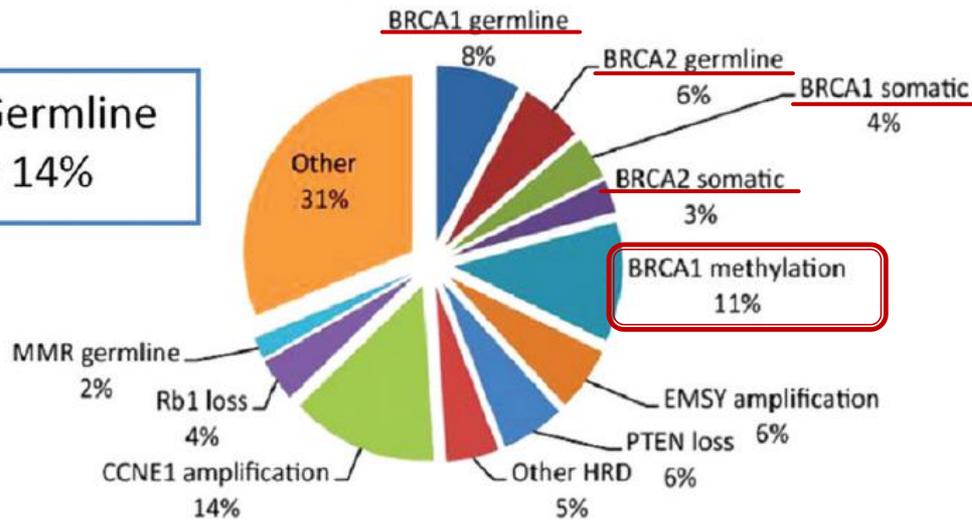
- BLCA = Bladder Ca
- BRCA = Breast Ca
- CESC = Cervix Ca
- CHOL = Gallbladder Ca
- COAD = Colon AdenoCa
- DLBC = Mature B-Cell Lymphomas
- ESCA = Esophagus Ca
- GBM = Glioblastoma
- HNSC = Head&Neck Squamous Ca
- KIRP = Kidney Ca
- LAML = Acute Myeloid Leukemia
- LIHC = Liver Ca
- LUAD = Lung Adenoma & AdenoCa
- LUSC = Lung Squamous Ca
- OV = Ovarian Ca
- PAAD = Pancreas AdenoCa
- READ = Rectum AdenoCa
- SARC = Sarcomas
- SKCM = Skin Ca and Melanoma
- STAD = Stomach Adenoma & AdenoCa
- UCEC = Uterus Corpus Ca**
- UCS = Uterus Stromal Ca

BRCA1 & BRCA2: epigenetic alterations in sporadic EOCs

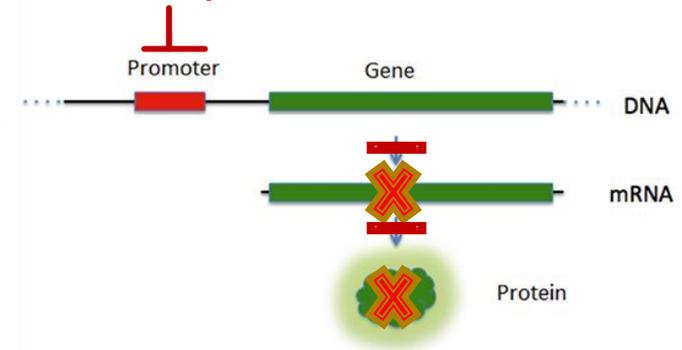
Esteller M, et al. Promoter hypermethylation and BRCA1 inactivation in sporadic breast and ovarian tumors. J Natl Cancer Inst. 2000;92: 564-9.

Molecular Profiling of Serous Ovarian Cancer

4. Germline
= 14%



DNA Methylation



Implicazioni di tali conoscenze nel carcinoma ovarico

In linea di principio, i test genetici dovrebbero essere effettuati in presenza di una storia familiare tale da sospettare una mutazione ereditaria.

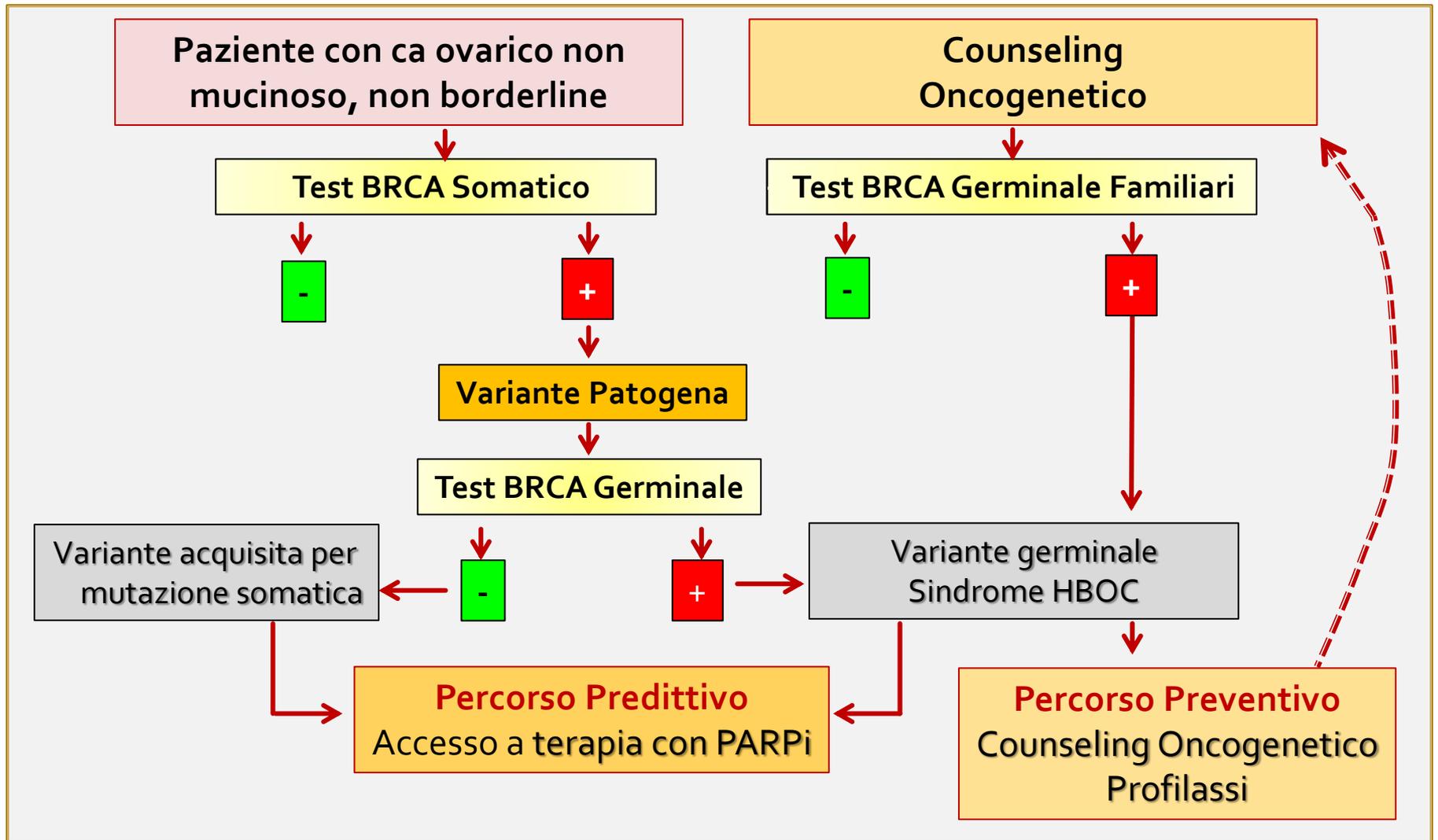
MA

- Circa il 30% delle donne con carcinoma ovarico senza storia familiare presenta mutazioni germinali nei geni BRCA1 e BRCA2
- Oltre il 20% dei carcinomi ovarici BRCA mutati si verificano nelle donne di età superiore ai 60 anni (assenza di esordio precoce)
- Le mutazioni BRCA sono frequentemente acquisite per via somatica in pazienti con carcinoma ovarico, in assenza di mutazioni germinali
- Mutazioni BRCA sono assenti nel Ca ovarico mucinoso, ma presenti nei carcinomi sierosi di alto grado (mutazioni somatiche del 16-18% e 7% delle mutazioni somatiche BRCA), i carcinomi endometrioidi / a cellule chiare presentano anche mutazioni BRCA (circa il 7% dei casi)..
- Tumori ovarici con mutazioni BRCA1 e BRCA2 rispondono efficacemente agli inibitori PARP.

Per questi motivi è indicato eseguire il test BRCA direttamente sul tessuto tumorale ovarico.

Algoritmo diagnostico

Test BRCA Carcinoma ovarico



Conoscenze e competenze in sintesi

- Nel caso di pazienti con carcinoma ovarico non mucinoso
 - Presenza significativa di varianti patologiche BRCA acquisite sia somaticamente che per via germinale
 - Tutti i tumori dovrebbero essere saggiati per mutazioni BRCA
- La presenza di mutazioni somatiche >> indicazione per terapie con PARPi
 - Se mutazioni germinali presenti
 - Indicazione per percorso di counseling oncogenetico

Fine