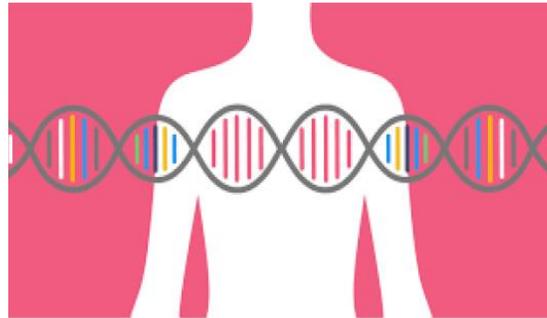


Corso di Formazione

"TUMORI FEMMINILI E BRCA: IL PRESENTE PER CAMBIARE IL FUTURO

Mercoledì 20 settembre 2023 (dalle 15.00 alle 18.00)

Sala Convegni Ordine dei Medici Via Diaz 30



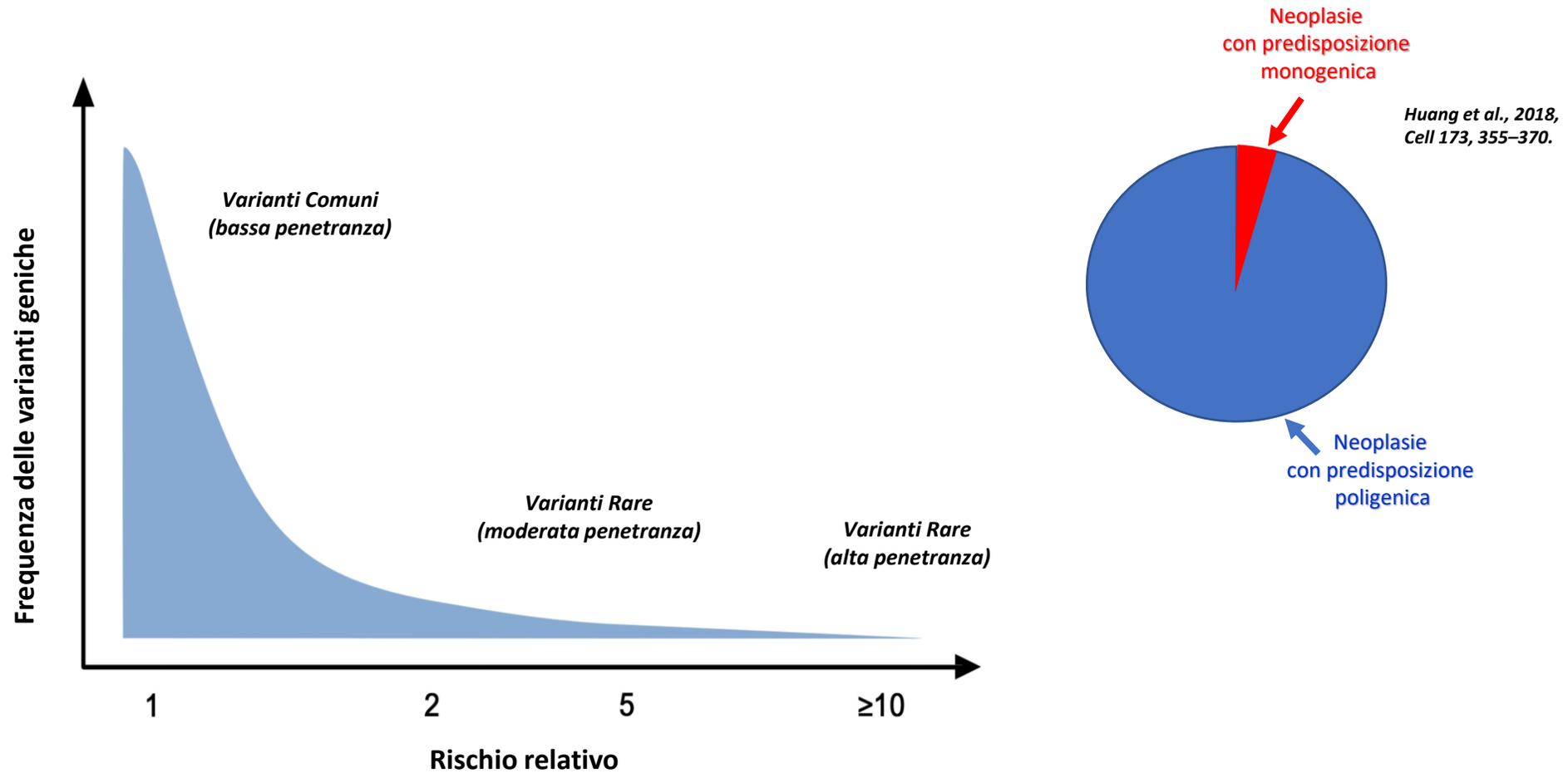
Mutazione BRCA: a chi e quando eseguire il test genetico

Giuseppe Damante

Dipartimento di Medicina – Università di Udine

Istituto di Genetica Medica – ASUFC

Struttura genetica della predisposizione alle neoplasie

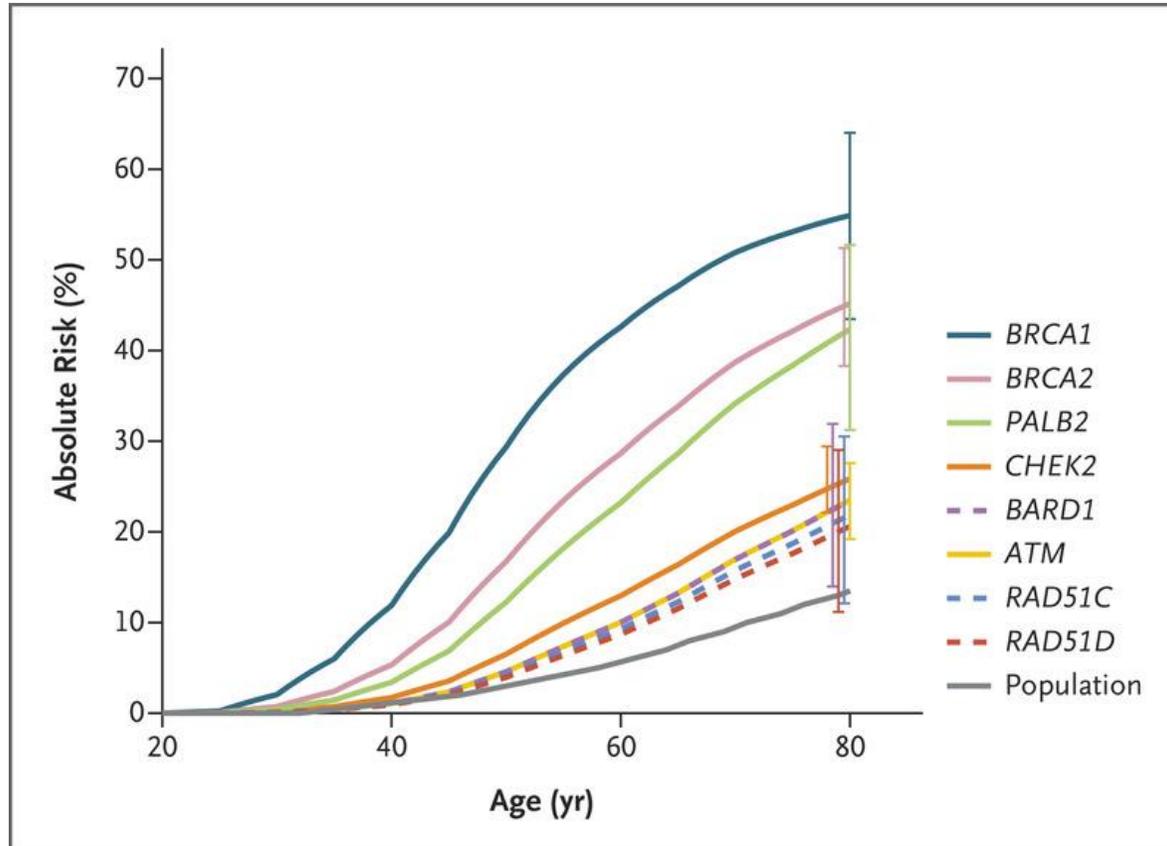


Breast Cancer Risk Genes — Association Analysis in More than 113,000 Women

Breast Cancer Association Consortium*

N Engl J Med 2021;384:428-39.

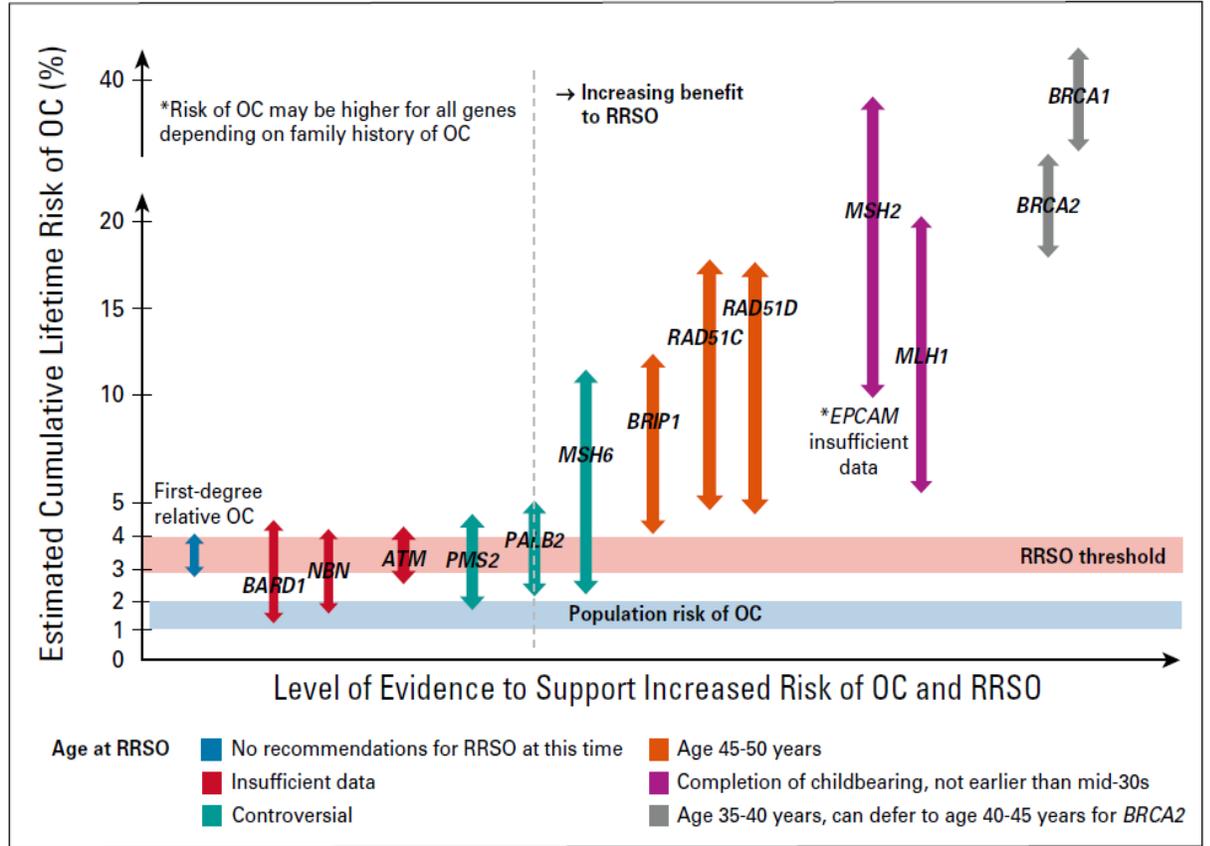
DOI: 10.1056/NEJMoa1913948



Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy for Ovarian Cancer: A Review and Clinical Guide for Hereditary Predisposition Genes

JCO® Oncology Practice

18:201-209. © 2021



Valori di rischio per portatrici di mutazioni patogenetiche dei geni BRCA1 e BRCA2

Am. J. Hum. Genet. 72:1117–1130, 2003

Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with *BRCA1* or *BRCA2* Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies

A. Antoniou,^{1,*} P. D. P. Pharoah,^{2,*} S. Narod,³ H. A. Risch,⁴ J. E. Eyfjord,^{5,6} J. L. Hopper,⁷ N. Loman,⁸ H. Olsson,⁸ O. Johannsson,⁸ Å. Borg,⁸ B. Pasini,⁹ P. Radice,^{9,10} S. Manoukian,⁹ D. M. Eccles,¹¹ N. Tang,¹² E. Olah,¹³ H. Anton-Culver,¹⁴ E. Warner,³ J. Lubinski,¹⁵ J. Gronwald,¹⁵ B. Gorski,¹⁵ H. Tulinius,⁵ S. Thorlacius,⁵ H. Eerola,^{16,17} H. Nevanlinna,¹⁶ K. Syrjäkoski,¹⁸ O.-P. Kallioniemi,¹⁸ D. Thompson,¹ C. Evans,¹ J. Peto,^{19,20} F. Lalloo,²¹ D. G. Evans,²¹ and D. F. Easton¹

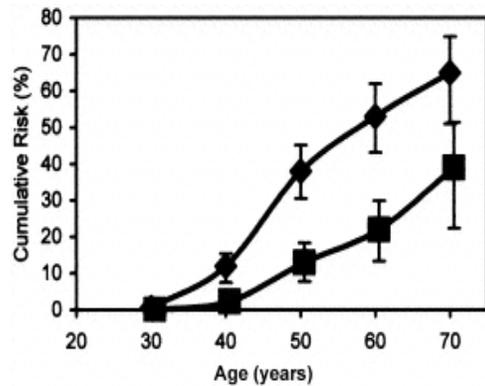
NATURE CLINICAL PRACTICE ONCOLOGY

OCTOBER 2007 VOL 4 NO 10

Individualized preventive and therapeutic management of hereditary breast ovarian cancer syndrome

Dimitrios H Roukos* and Evangelos Briasoulis

BRCA1



BRCA2

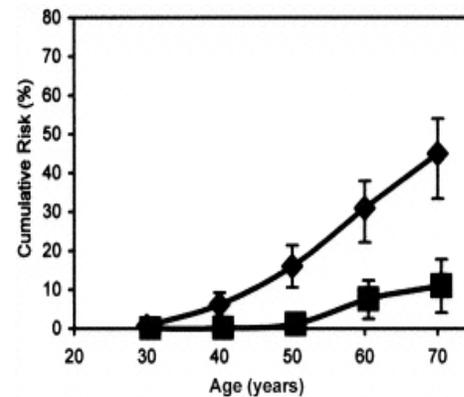
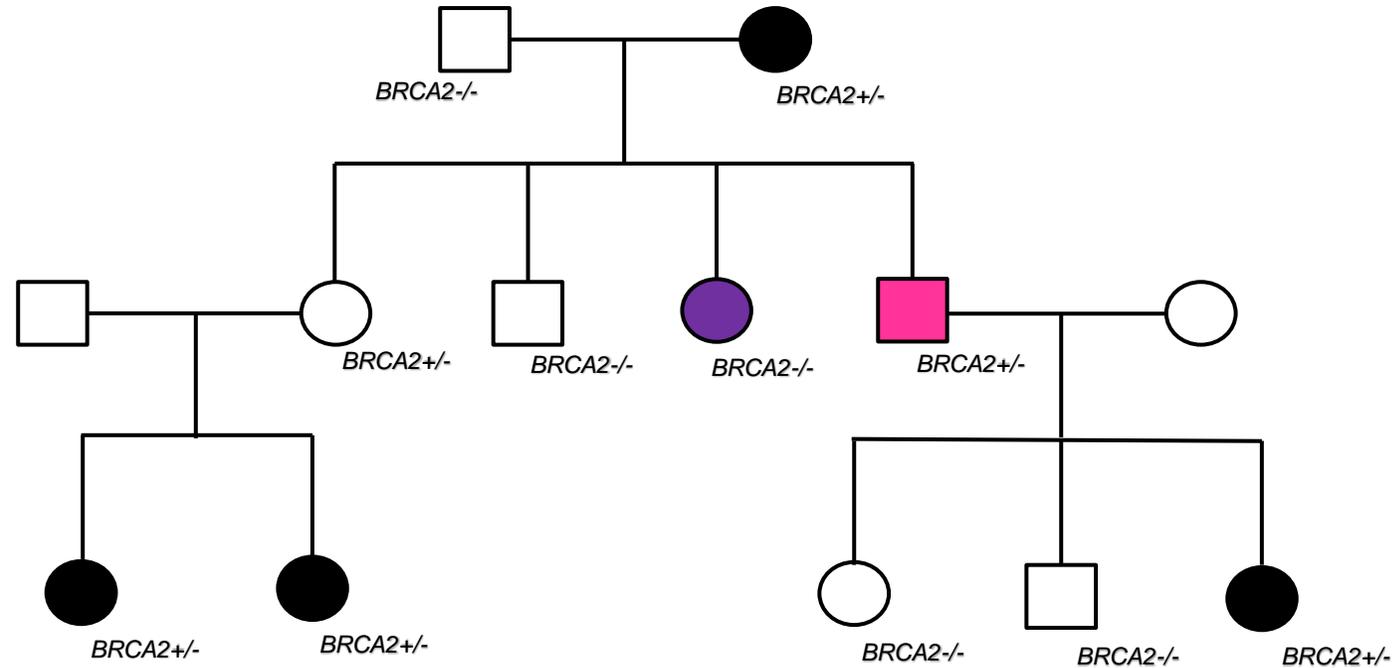


Table 1 Lifetime risk estimates of developing breast and ovarian cancer among women at normal risk and those with inherited *BRCA1* or *BRCA2* mutations.

Cancer-specific site ^a	Lifetime risk estimates ^{11,13,27,32,49,55}		
	General population (%)	Germ-line mutations	
		<i>BRCA1</i> (%)	<i>BRCA2</i> (%)
Breast cancer	10–14 ^b	65–85	45–85
Ovarian cancer	1–2	37–62	11–23

Ereditarietà autosomica dominante della predisposizione genetica

- Ca mammella
- Ca ovaio
- Ca prostata



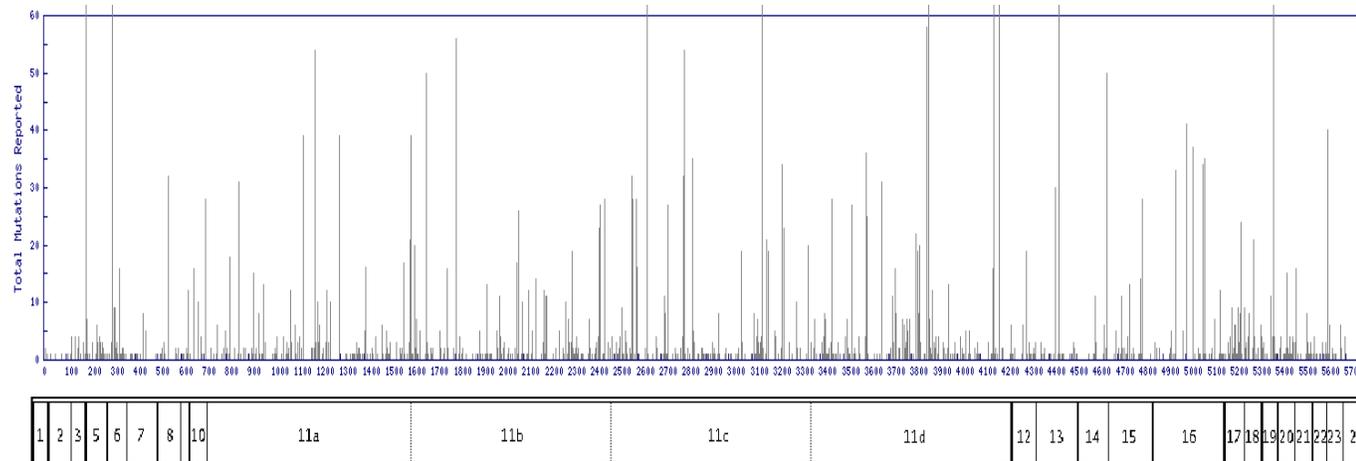
Ogni soggetto positivo per variante patogenetica dei geni BRCA1 o BRCA2 presenta un rischio del 50% di trasmettere la variante per ogni figlio generato indipendentemente dal sesso

Posizione e frequenza di varianti patogenetiche dei geni BRCA1 e BRCA2

BRCA1

n° esoni: 24

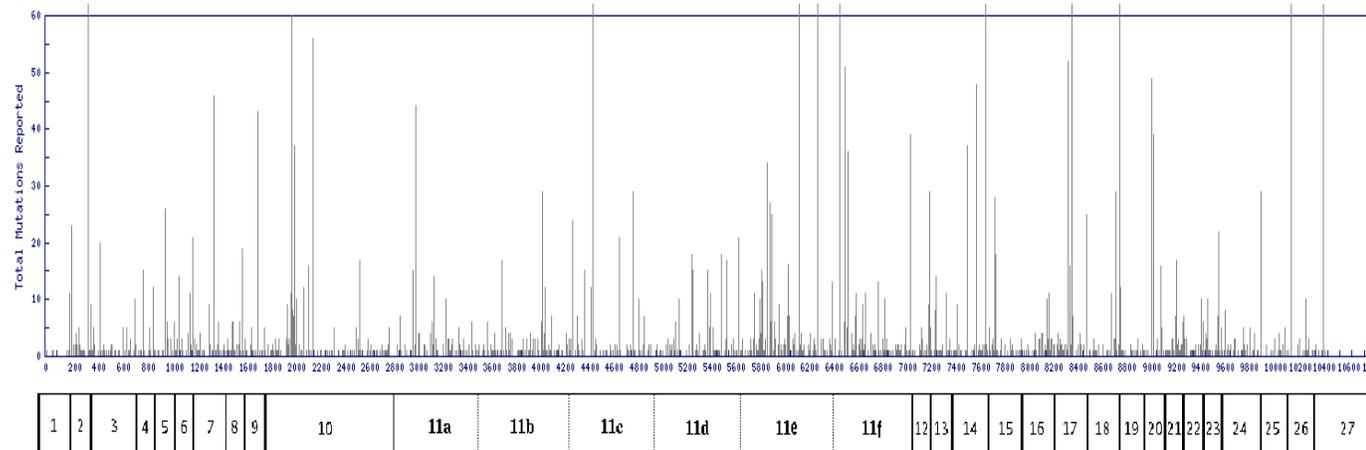
aa prodotto proteico: 1863



BRCA2

n° esoni: 27

aa prodotto proteico: 3418



Complessivamente la frequenza di mutazione patogenetica per i geni *BRCA1* o *BRCA2* nella popolazione è pari a circa 0.5-1.0%

La probabilità d'identificare una variante patogenetica in soggetto con carcinoma mammario/ovarico dipende da

- Età alla diagnosi*
- N° soggetti affetti in famiglia (con diagnosi relativamente precoce)*
- Presenza di soggetti con carcinoma ovarico nella stessa famiglia*
- Carcinoma mammario e ovarico nello stesso soggetto*
- Carcinoma mammario bilaterale*
- Carcinoma mammario in soggetto maschio*

Criteria AIOM di accesso alla consulenza genetica - 1 -

Storia personale di:

1. Carcinoma mammario maschile
2. Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico
3. Donna con carcinoma mammario < 36 anni
4. Donna con carcinoma mammario triplo negativo < 60 anni
5. Donna con carcinoma mammario bilaterale < 50 anni
6. Donna con carcinoma ovarico non mucinoso e non borderline a qualsiasi età
7. Adenocarcinoma pancreatico metastatico
8. Carcinoma prostatico metastatico

Storia personale di carcinoma mammario < 50 anni e familiarità di primo grado ^{a,b} per:

- Carcinoma mammario < 50 anni
- Carcinoma ovarico non mucinoso e non borderline a qualsiasi età
- Carcinoma mammario bilaterale
- Carcinoma mammario maschile
- Carcinoma pancreatico localmente avanzato o metastatico
- Carcinoma prostatico metastatico

Storia personale di carcinoma mammario > 50 anni e familiarità per carcinoma mammario, ovarico, prostatico metastatico o pancreatico localmente avanzato o metastatico in 2 o più parenti in primo grado ^{a,b} tra loro (di cui uno in primo grado con lei ^{a,b})

*Attenzione!
Questi criteri sono anche di
accesso al test*

Criteri AIOM di accesso alla consulenza genetica - 2 -

Storia personale di carcinoma prostatico e familiarità:
- Almeno un parente di primo grado ^a con carcinoma prostatico non Grade Group 1 ^c in età < 60 anni
- Almeno 2 membri della famiglia con carcinoma prostatico non Grade Group 1 ^c in età < 50 anni

Storia familiare di tumore del pancreas:
- Almeno 2 parenti di primo grado ^a con adenocarcinoma del pancreas ^d
- Almeno 3 membri della famiglia con adenocarcinoma del pancreas ^e
In presenza di criteri di accesso al test per le sindromi genetiche con un aumentato rischio di carcinoma pancreatico

Storia familiare di: Variante patogenetica nota in un gene predisponente in un familiare

Attenzione!
**Questi criteri sono anche di
accesso al test**

^a Parenti di primo grado = genitori, fratelli/sorelle e figli

^b Per i tumori mammari e ovarici, nel lato paterno della famiglia, considerare anche familiari di secondo grado (nonna, zie)

^c Grade Group 1 according to ISUP

^d La condizione non interessa la situazione in cui entrambi i genitori sono/sono stati affetti

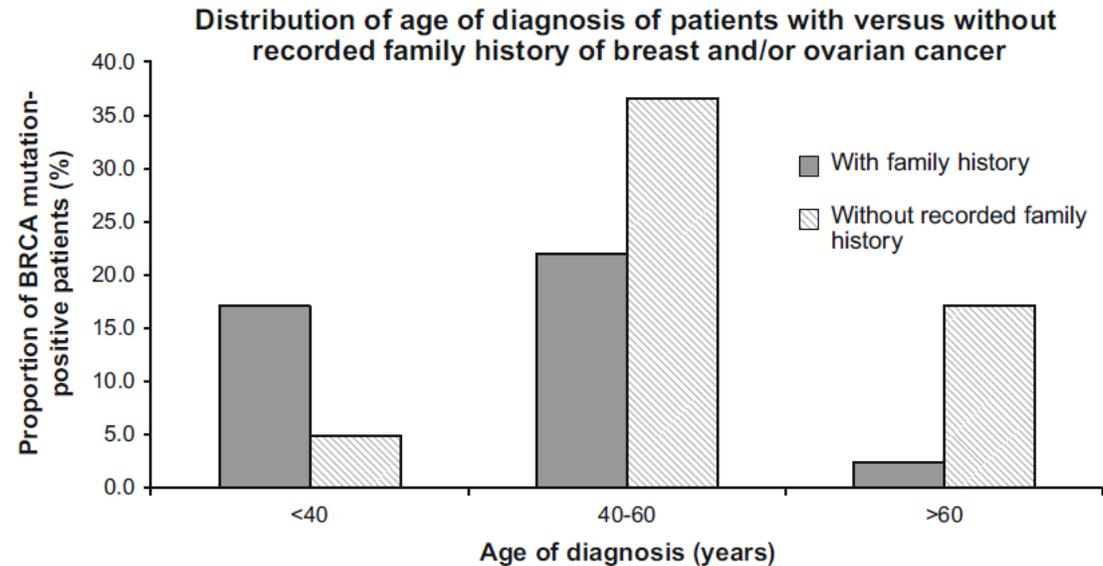
^e Sulla stessa linea di sangue e con almeno un parente di primo grado

Quando i criteri di accesso sono molto stringenti.....

Breast Cancer Res Treat (2015) 150:71–80

Prevalence of *BRCA1* and *BRCA2* germline mutations in patients with triple-negative breast cancer

Michelle W. Wong-Brown · Cliff J. Meldrum · Jane E. Carpenter ·
Christine L. Clarke · Steven A. Narod · Anna Jakubowska · Helena Rudnicka ·
Jan Lubinski · Rodney J. Scott

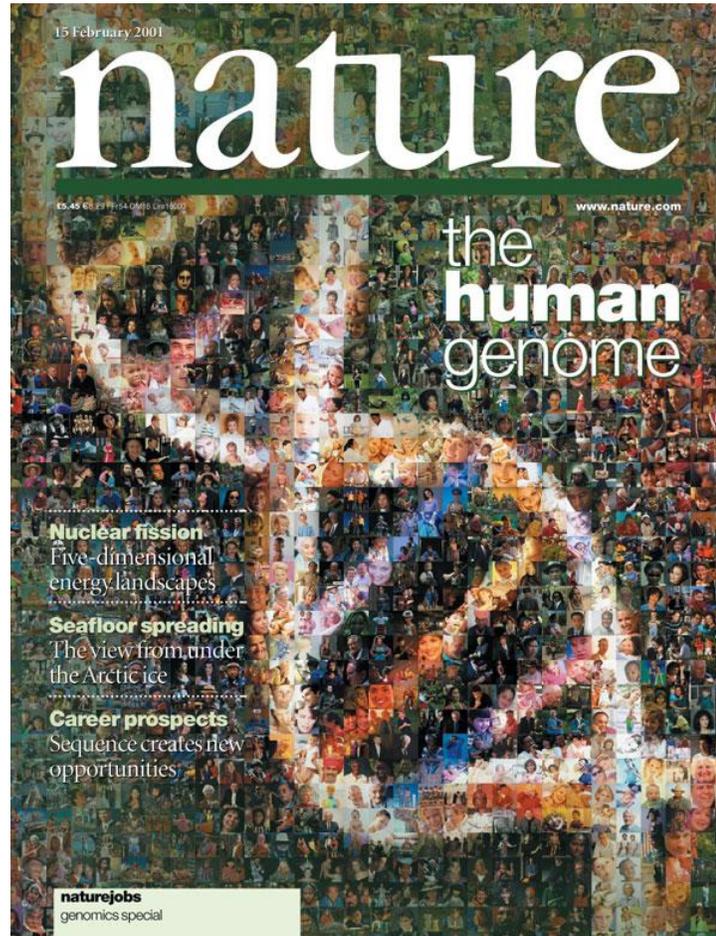


.....59 % of the mutation-positive patients did not have a family history of breast or ovarian cancer and would not have qualified for genetic testing.....

Criteria di accesso alla consulenza genetica oncologica presso ASUFC

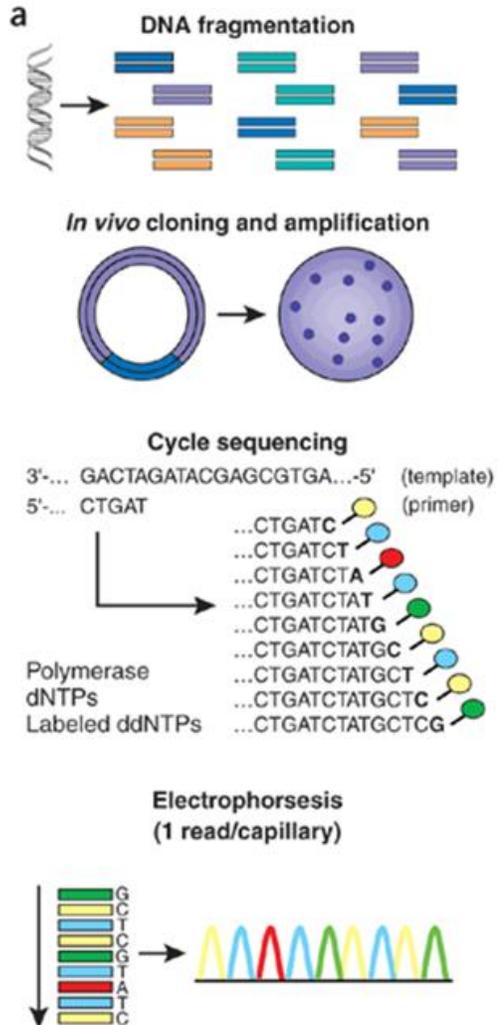
- *Insorgenza in giovane età e/o nel sesso colpito meno frequentemente*
- *Presenza dello stesso tumore in più generazioni in una famiglia*
- *Parentela di primo o secondo grado tra i soggetti affetti*
- *Tumori primitivi multipli con sede nello stesso organo o in organi diversi*
- *Tumori considerati rari*  *Ca mammario maschile
Ca mammario triplo negativo*
- *Variante patogenetica nota in un familiare in un gene predisponente*

2001: Il sequenziamento del genoma umano

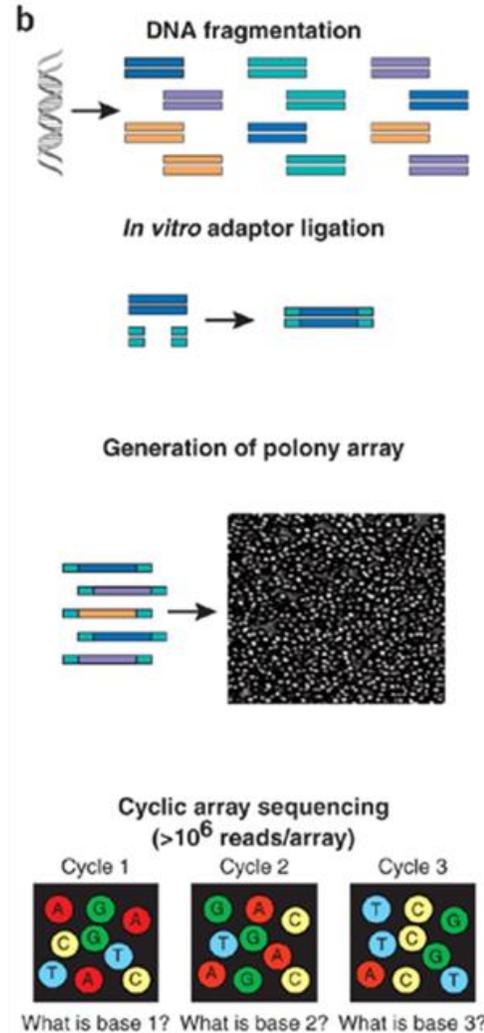


La rivoluzione: Next Generation Sequencing (NGS)

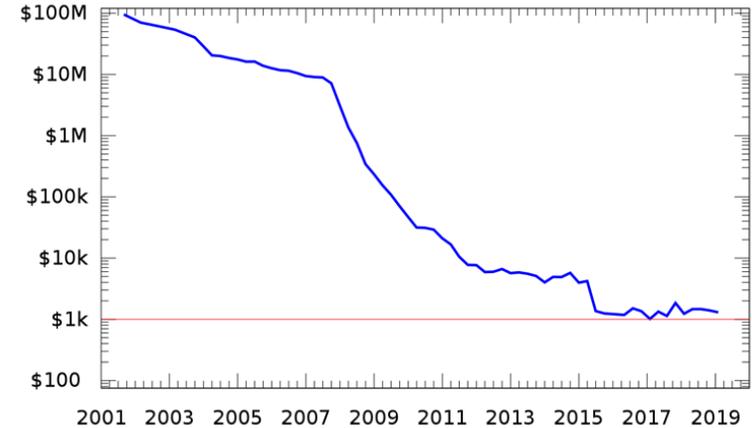
Sanger



NGS



Cost to sequence a human genome (USD)



Approcci oggi in uso

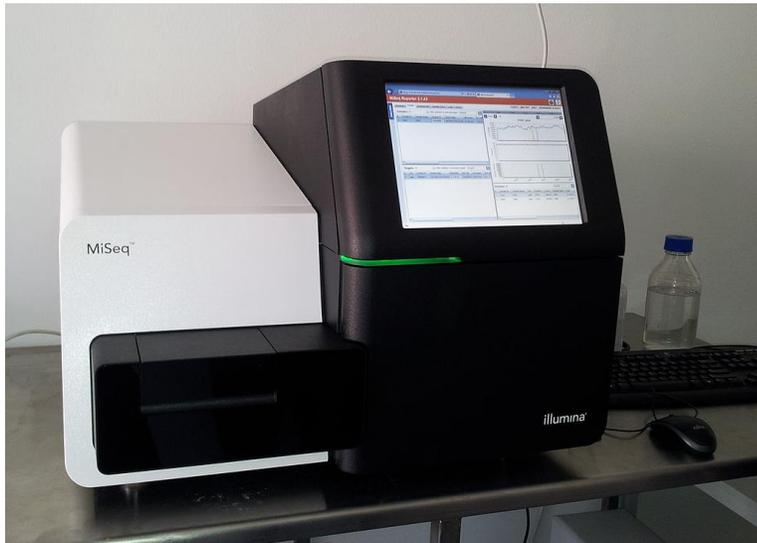
- Pannelli multigenici
- Esoma clinico
- Esoma intero (WES)
- Genoma intero (WGS)

Interpretabilità



Complessità

Il test genetico oggi presso ASUFC



APC

ATM

BAP1

BARD1

BMPR1A

BRCA1

BRCA2

BRIP1

CDH1

CDK4

CDKN2A

CDKN2B

CHEK2

EPCAM

MC1R

MITF

MLH1

MSH2

MSH6

MUTYH

NBN

PALB2

PMS2

POT1

PTEN

RAD51C

RAD51D

SMAD4

SMARCA4

STK11

TERT

TP53

Dal punto di vista pratico

Semplice sospetto di evento ereditario e
della possibilità di offerta del test



Visita genetica

Secondo i criteri sopra descritti,
certezza di offerta del test



Consulenza collegata al
test genetico

Importante, in ogni caso, valutare la disponibilità del soggetto a sottoporsi al test

Il referto del test viene sempre accompagnato da un documento di consulenza (post test)

Recapiti utili

Giuseppe Damante

Tel. 0432 554320; email: giuseppe.damante@uniud.it

Segreteria Istituto di Genetica Medica

Tel. 0432 554321;

email: segreteria.istitutogenetica@asufc.sanita.fvg.it

*Grazie
per
l'attenzione !*