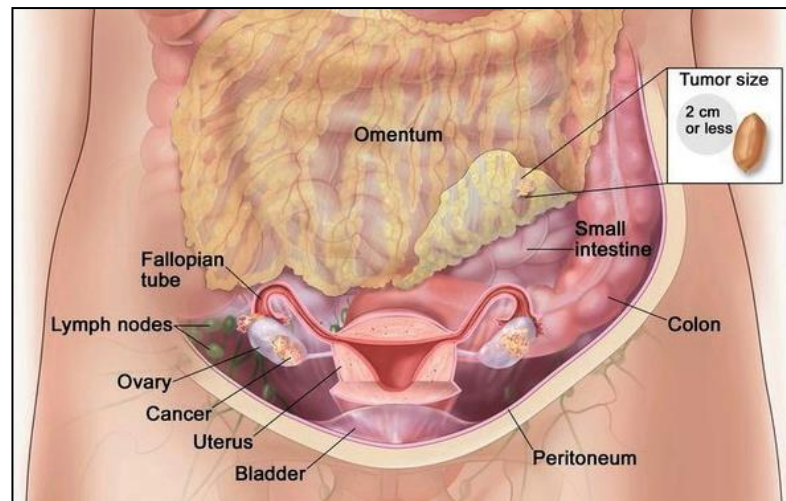
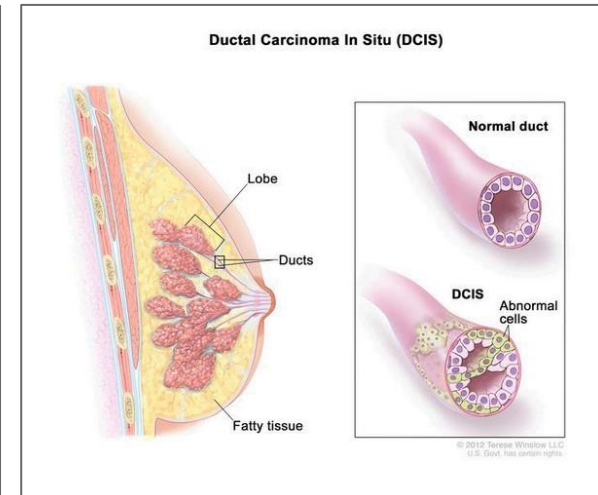
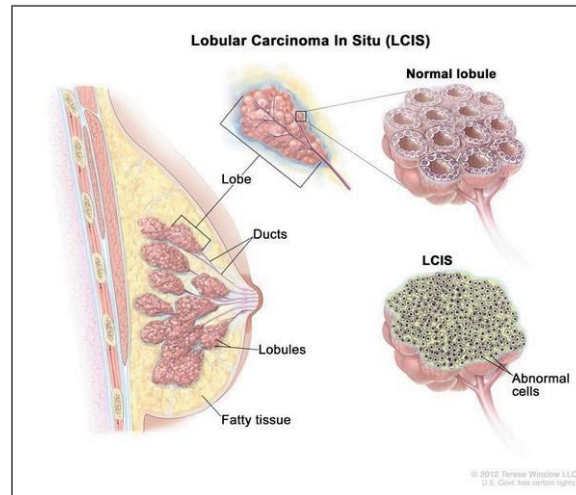


Hereditary Breast-Ovarian Cancer (HBOC)

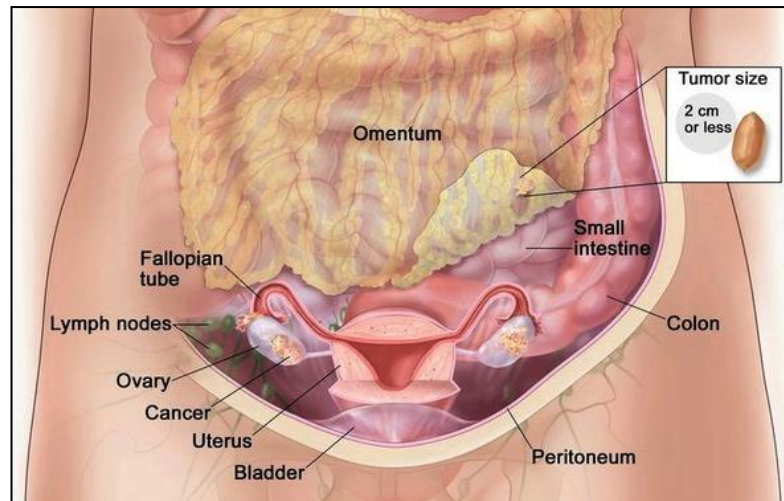
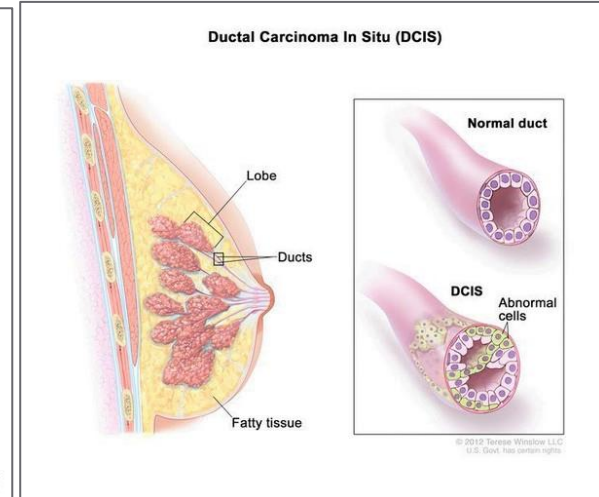
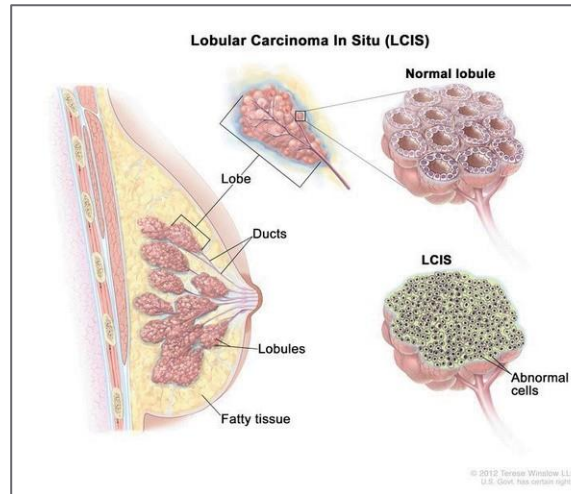
Generalità

- 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.

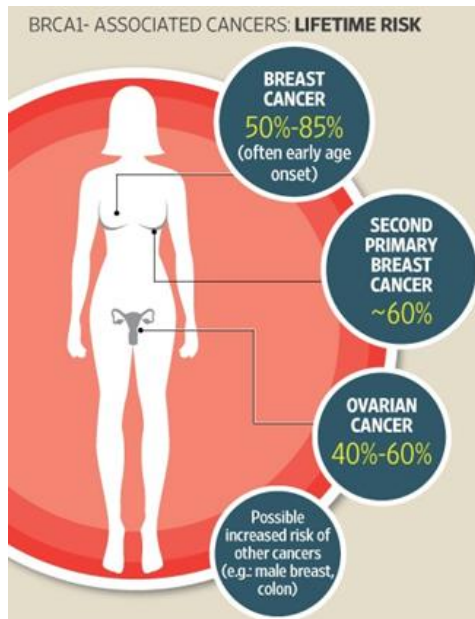


Generalità

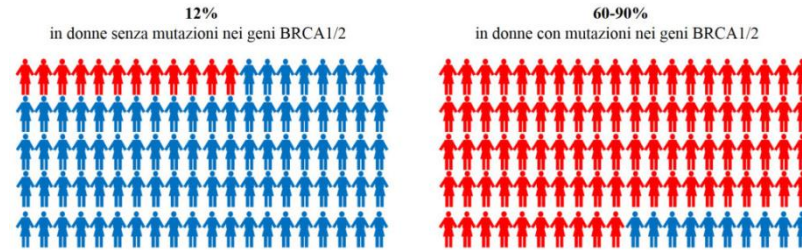
- Gli individui con HBOC tendono a sviluppare il cancro in età anticipata rispetto alla popolazione generale (di solito sotto i 60 anni),
- ma comunque in età adulta
- Hanno inoltre un rischio più elevato di:
 - recidiva
 - carcinoma mammario bilaterale,
 - un secondo tumore primario in un tessuto diverso



Rischio Cumulativo di carcinoma mammario/ovarico



RISCHIO DI SVILUPPARE UN TUMORE AL SENO



RISCHIO DI SVILUPPARE UN TUMORE ALL'OVAIO

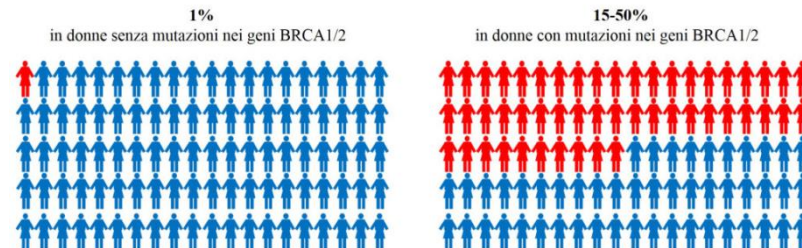


Table 5. Representative Cancer Penetrances by Age 70 Years: Baseline Risk and Modified Risk in Mutation Group

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

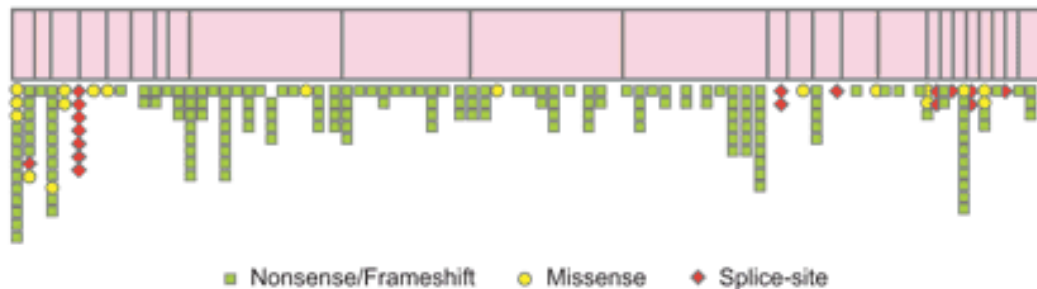
BRCA2

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



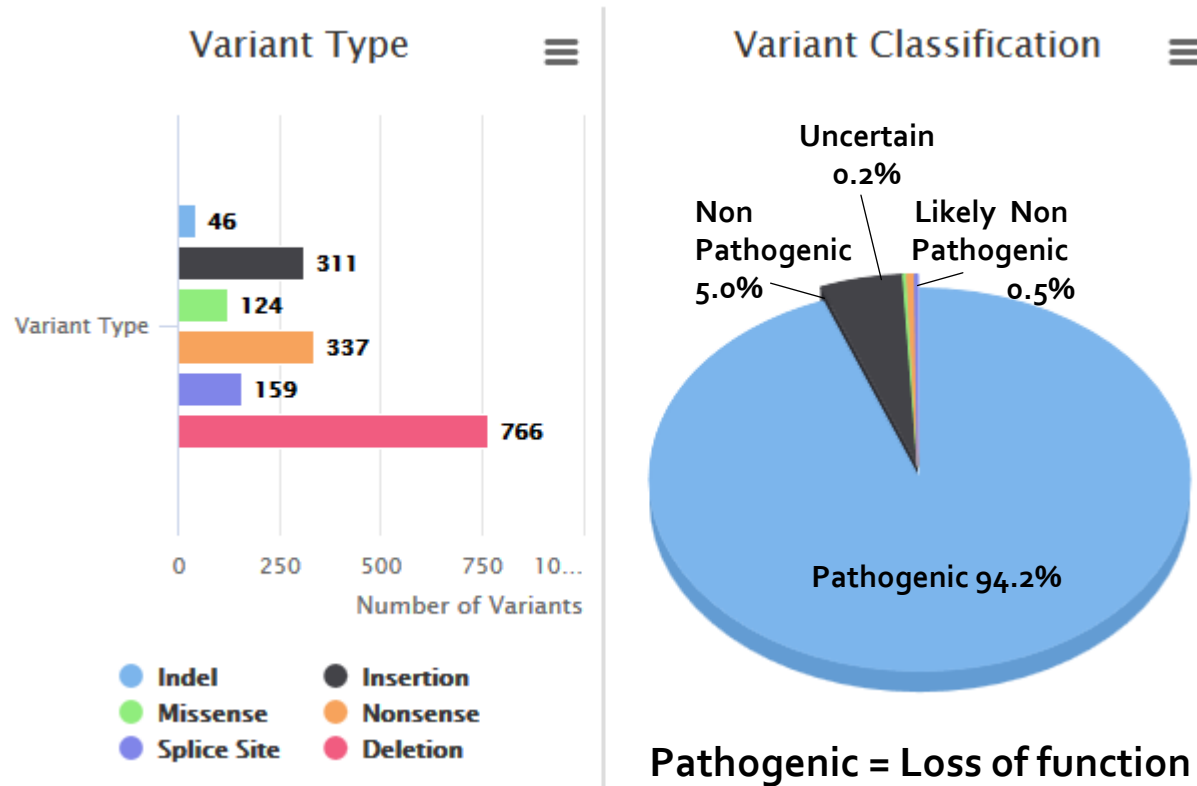
BRCA1

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



BRCA1: Database mutazioni

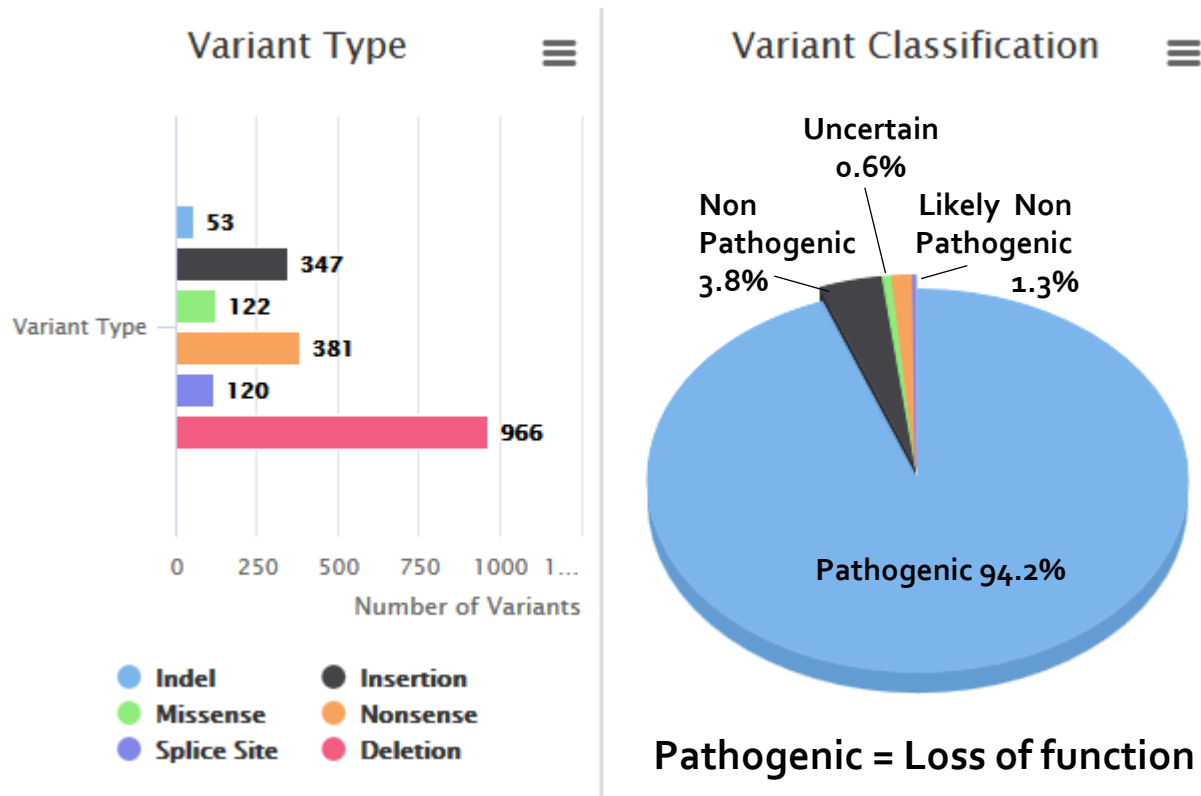
(1742 total entries)



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

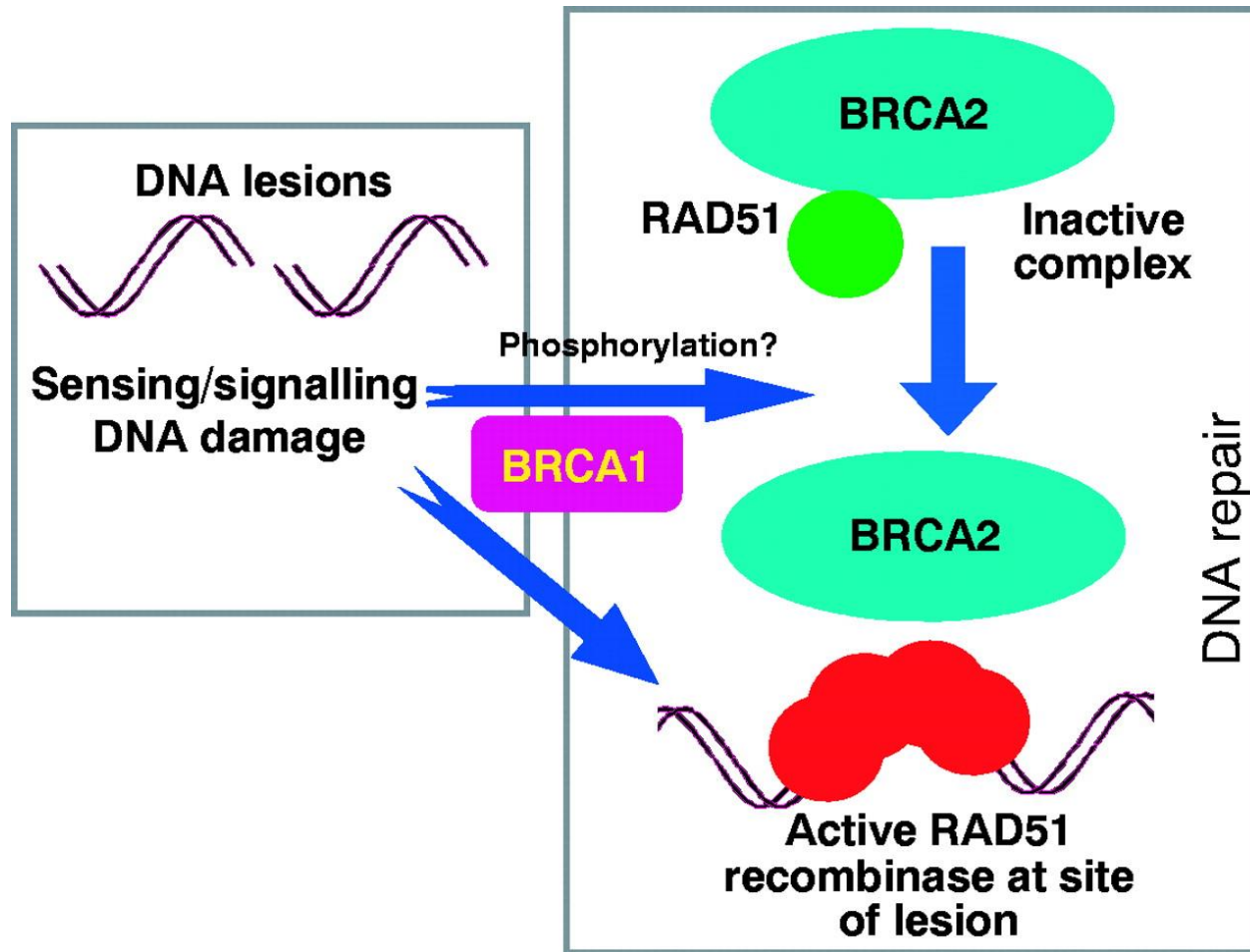
BRCA2: Database mutazioni

(1992 total entries)



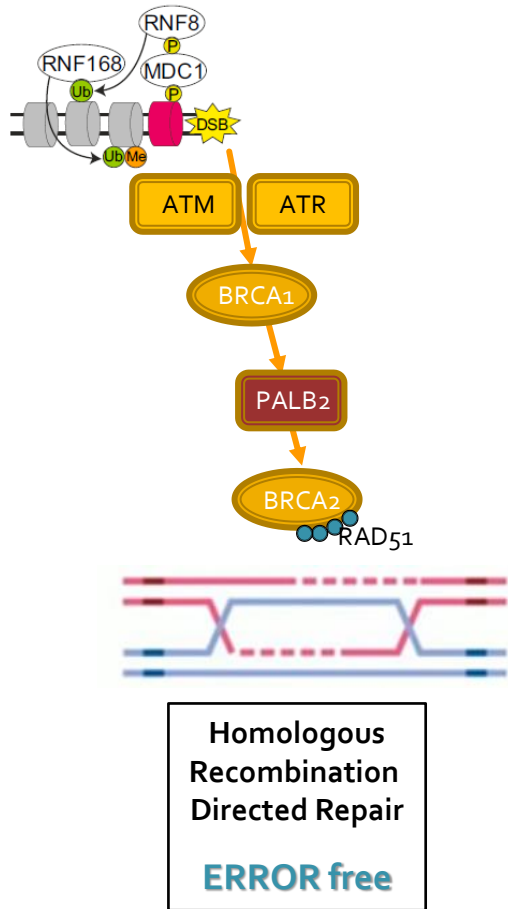
http://arup.utah.edu/database/BRCA/Home/BRCA2_landing.php

Fisiopatologia: BRCA1 e BRCA2 nella riparazione del DNA



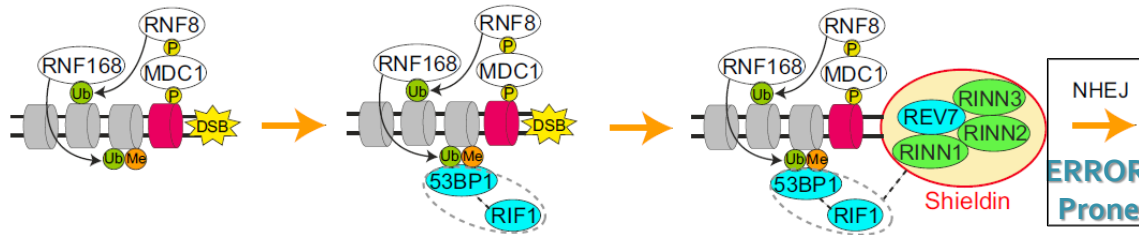
Riparazione Rottura della Doppia Catena: Ricombinazione omologa

Cell 173, 972–988, May 3, 2018



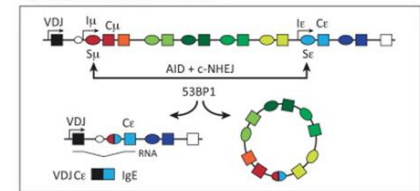
Riparazione Rottura della Doppia Catena: NHEJ

Cell 173, 972–988, May 3, 2018

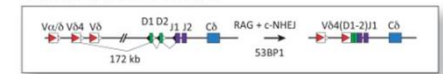


NHEJ = Non Homologous End-Joining

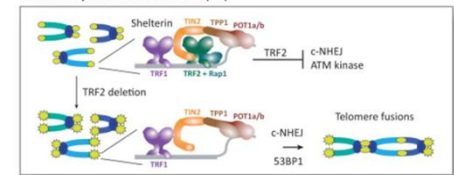
Class switch recombination (G1)



Long range V(D)J recombination (G1)

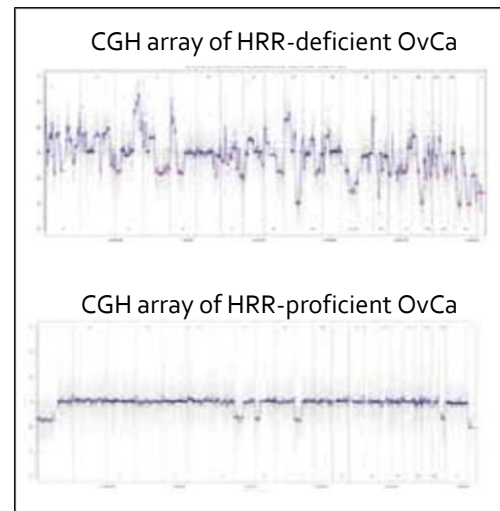
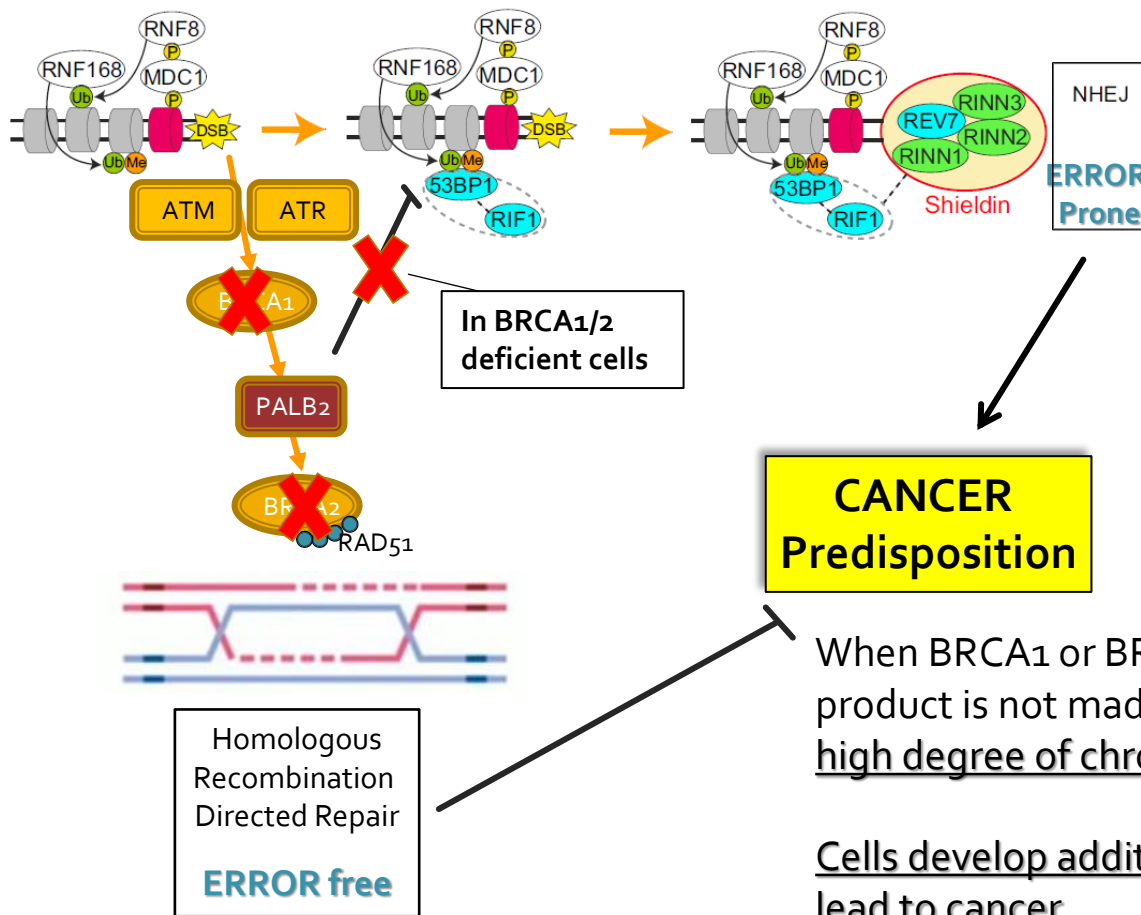


Fusion of dysfunctional telomeres (G1)



Difetti Riparazione Rottura della Doppia Catena

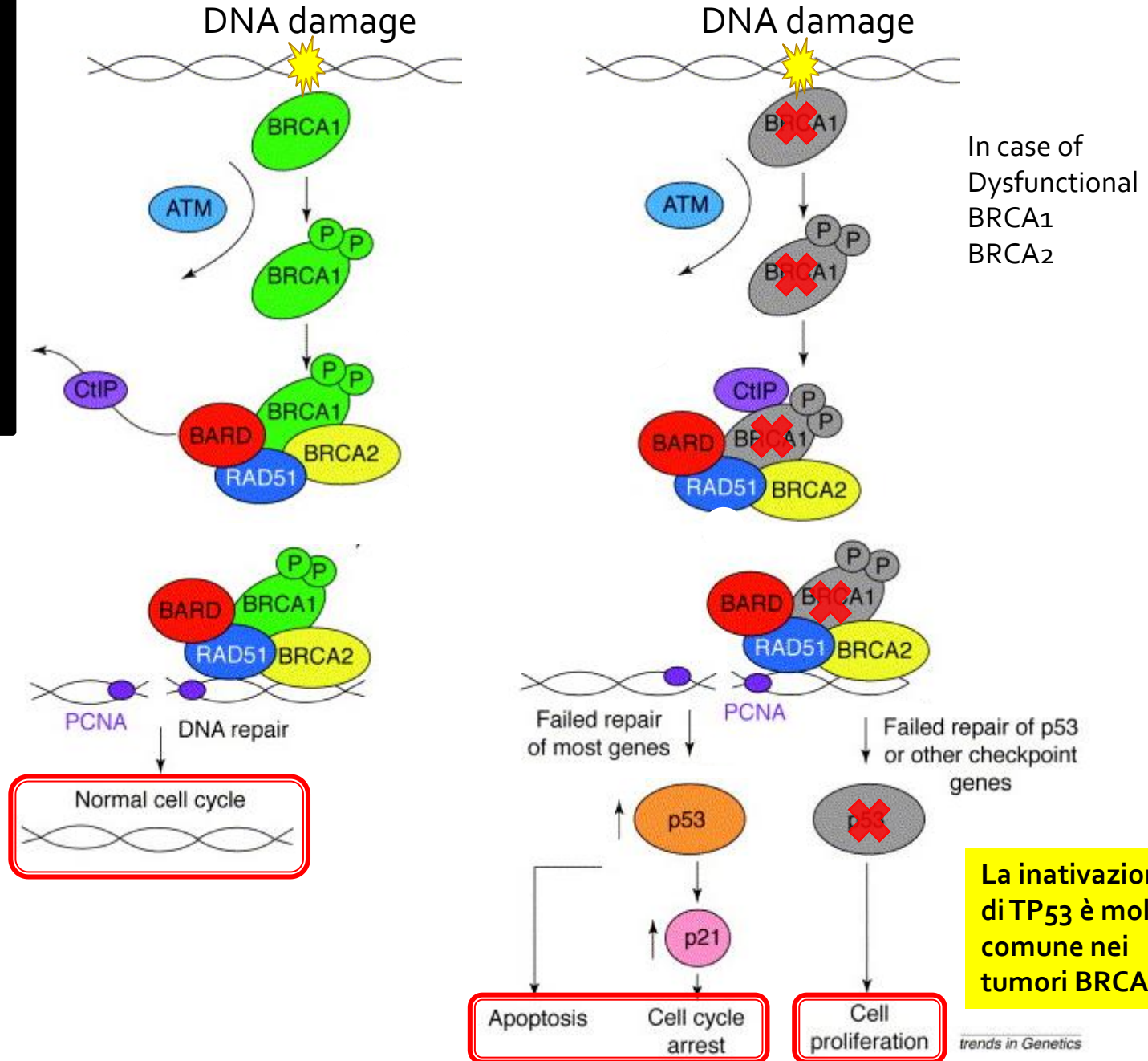
Cell 173, 972-988, May 3, 2018



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.

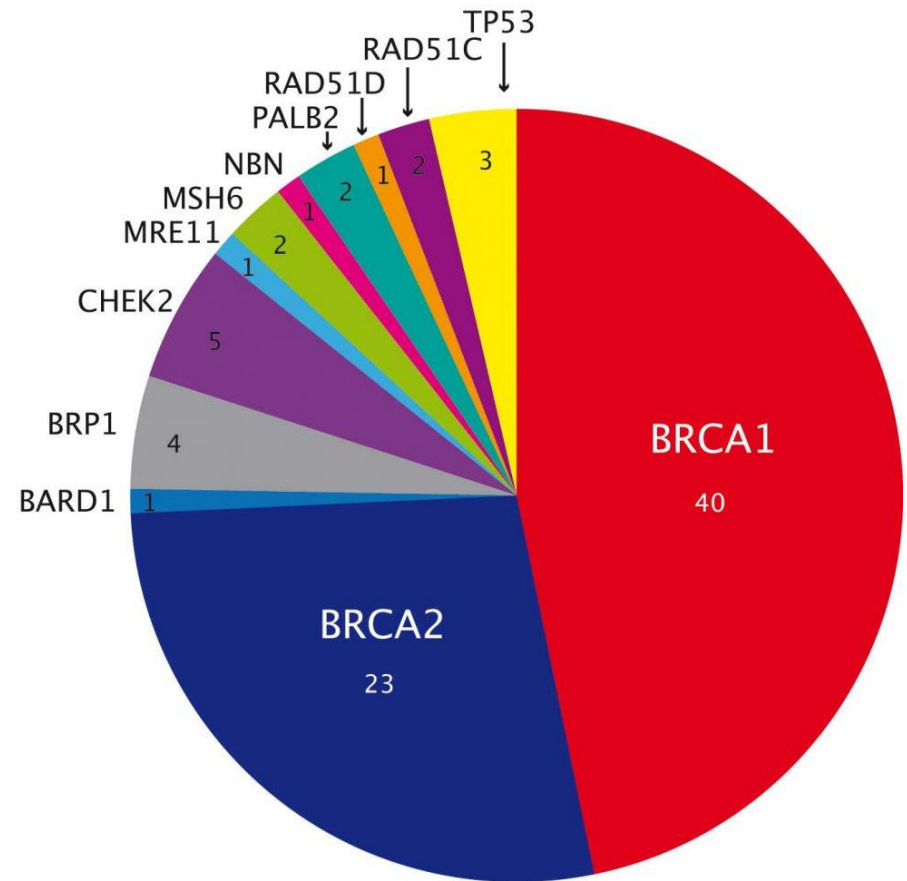
Cells develop additional genetic alterations that can lead to cancer

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.



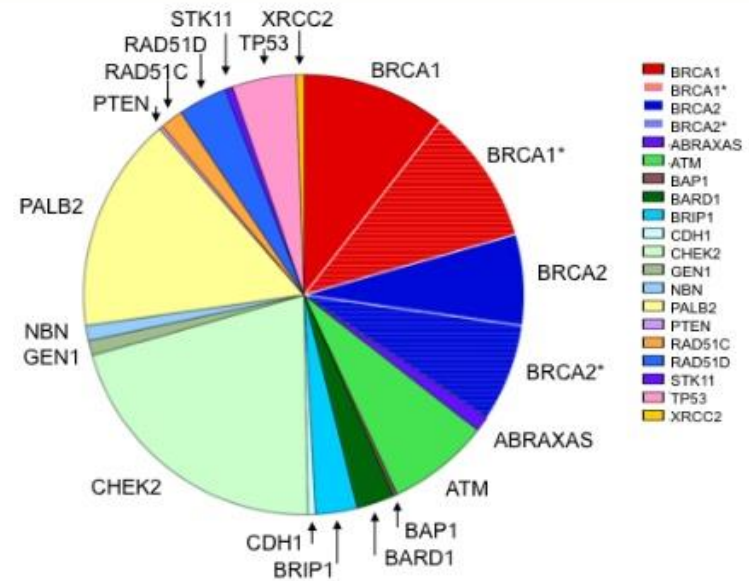
Hereditary syndromes associated with breast and ovarian cancer predisposition

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.

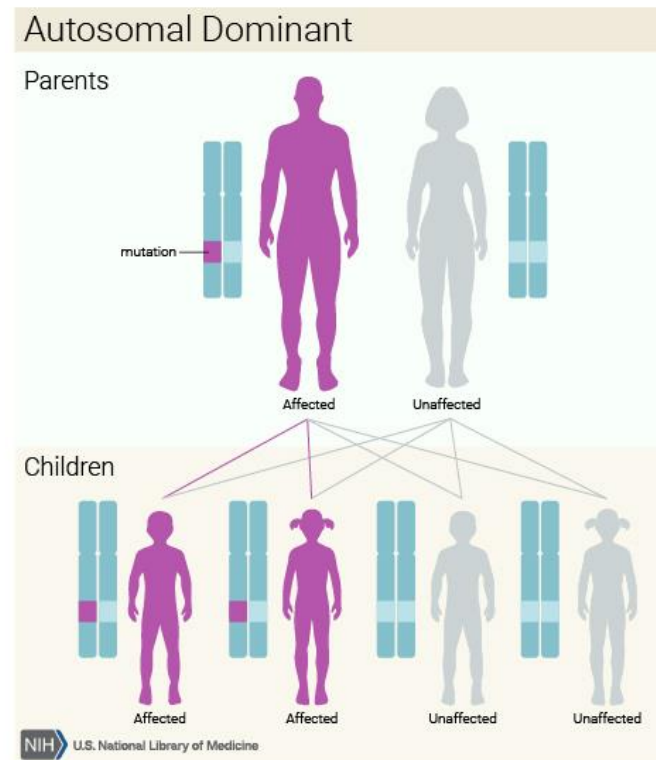
18 genes with actionable mutations in 191 breast cancer families
25% of families negative by commercial *BRCA1* and *BRCA2* testing



Courtesy of MC King, UW

Trasmissione ereditaria

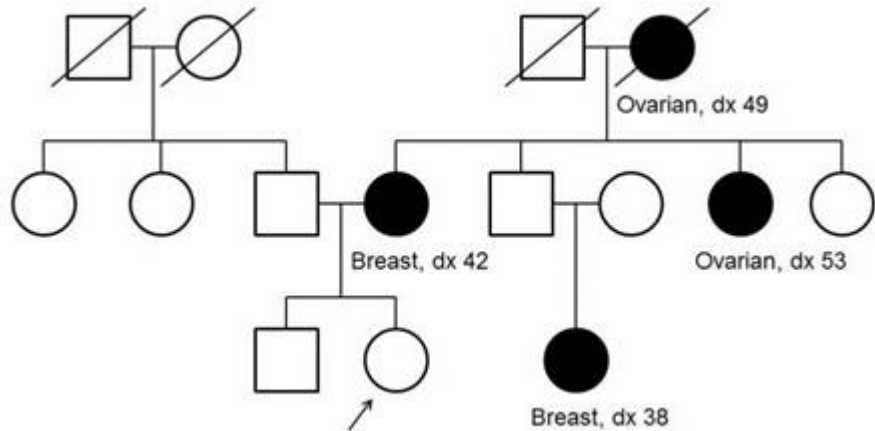
- Il rischio di cancro della sindrome di Lynch è ereditato in maniera autosomica dominante: una copia del gene alterato è sufficiente per aumentare il rischio di cancro.
- È importante notare che le persone ereditano un aumentato rischio di cancro, non la malattia stessa.
- La malattia presenta una penetranza 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

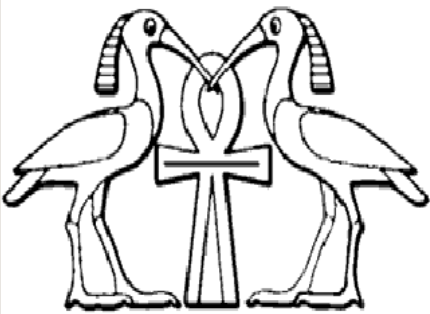
Age at Incidence	Breast cancer					Ovary cancer
	<40 yrs	40-49 yrs		50-59 yrs	≥60yrs	Any
		Bilateral*	Monolat.			
Woman	2	2	1	1	0	2
Mother	2	2	1	1	0	1
Sister1	2	2	1	1	0	1
Sister 2	2	2	1	1	0	1
Daughter 1	2	2	1	1	0	1
Daughter 2	2	2	1	1	0	1
Grandma ^a	2	2	1	1	0	1
Aunt 1°	2	2	1	1	0	1
Aunt 2°	2	2	1	1	0	1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

Untitled - IBIS Risk Evaluator

File Edit View Tools Help

File Add Del Risk Sort Find

Personal factors

Woman's age: Menarche: Height (m): Weight (kg): Metric: Imperial:

Nulliparous: Parous: Unknown: Age First Child: Ovarian cancer:

No benign disease: Hyperplasia (not atypia): Unknown benign disease: Atypical hyperplasia: LCIS:

Premenopausal: Perimenopausal: Postmenopausal: No information: Age at menopause:

Patient id: no.: **Calculate Risk**

Competing mortality: **Risk Options**

HRT use Length of use (years):
 Never: 5 or more years ago: Less than 5 years ago: Current user:

Mother: Ovarian: Bilateral: Breast cancer: Age:

Sisters: Ovarian: Number: Bilateral: Breast cancer: Age:

Ashkenazi inheritance:

Male relatives: Half Sisters: Affected cousins: Affected Nieces: Genetic Testing:

Paternal Gran: Ovarian: Breast cancer: Age:

Maternal Gran: Ovarian: Breast cancer: Age: **Show start up screen**

Paternal aunts: Ovarian: Number: Breast cancer: Age:

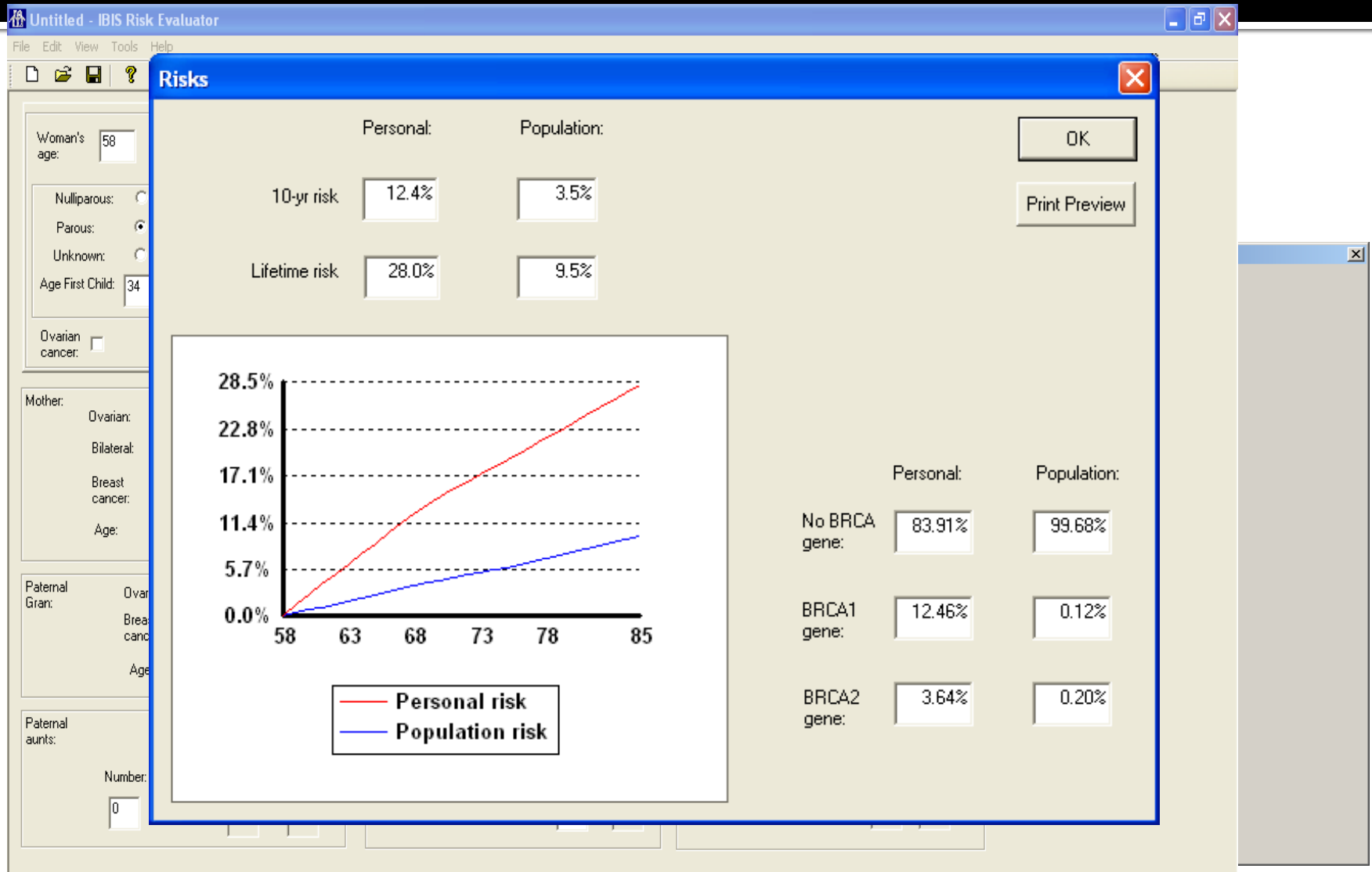
Maternal aunts: Ovarian: 48 Number: Breast cancer: Age:

Daughters: Ovarian: Number: Breast cancer: Age:

View Family History

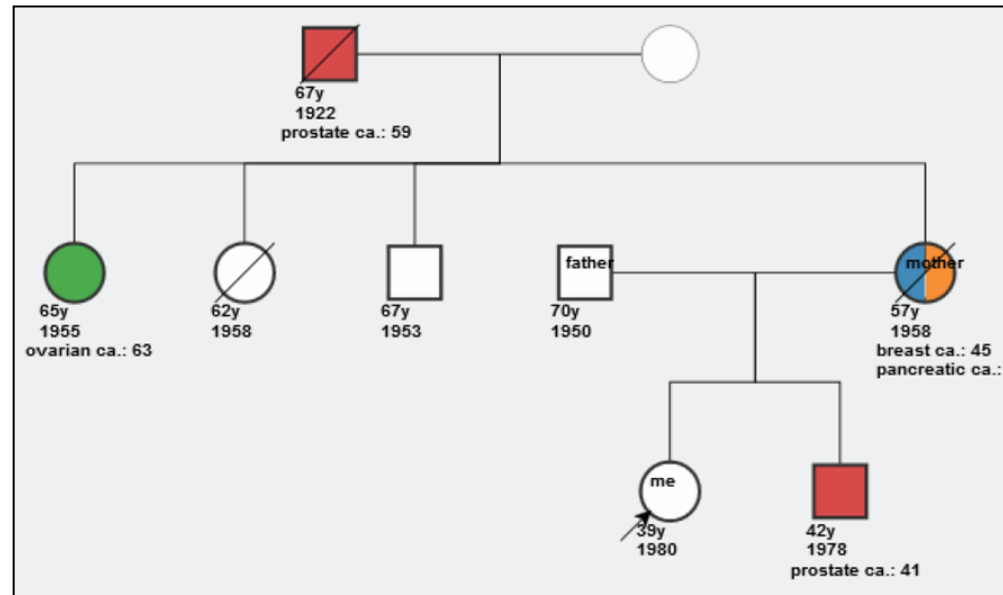
Tyrer Cuzick Test

Second level phase
questionnaire

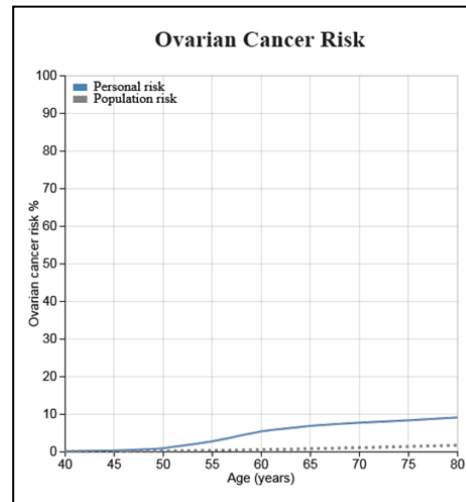
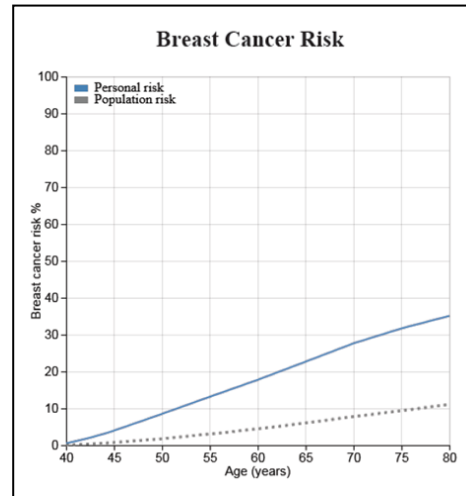
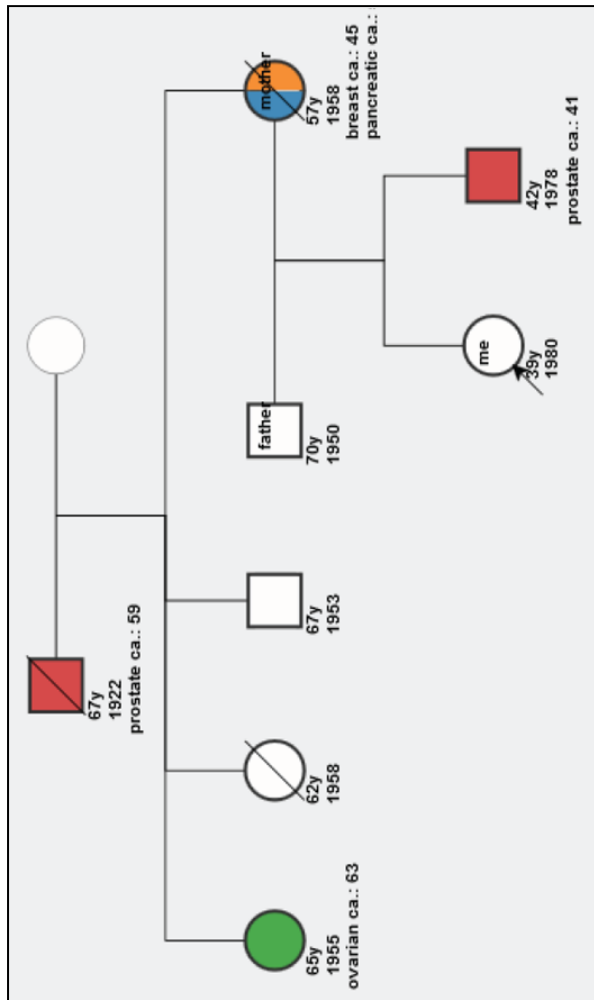


BOADICEA Test

- **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.



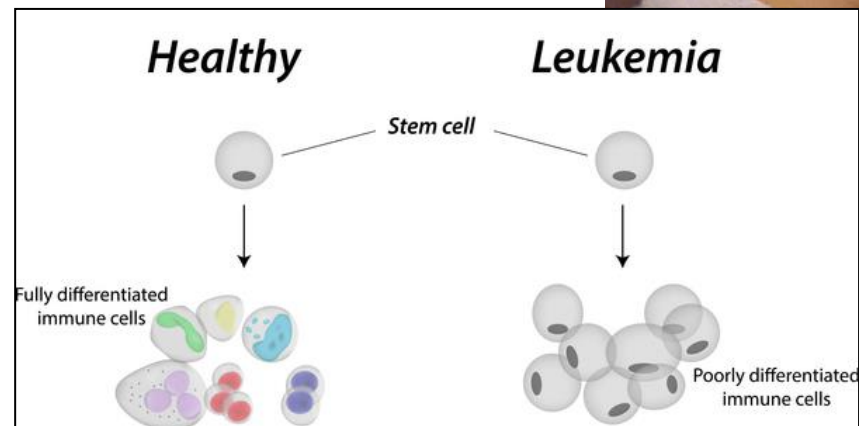
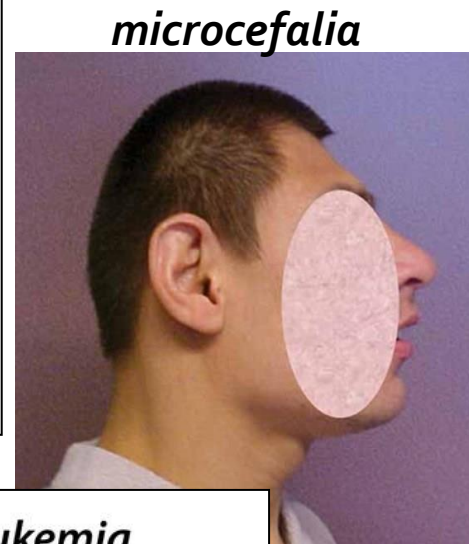
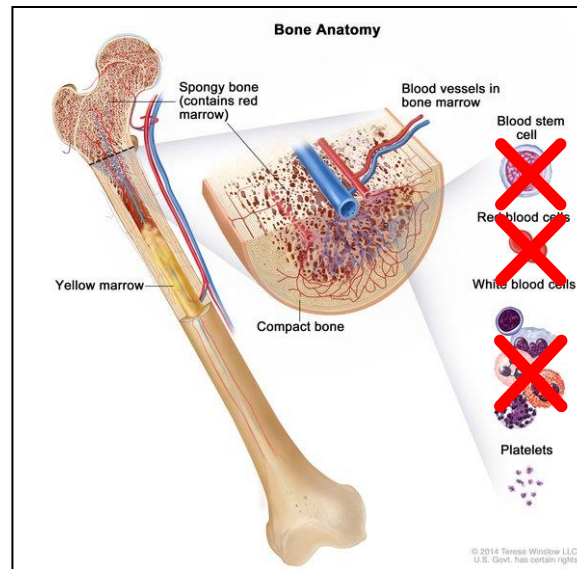
BOADICEA: risultati



- 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

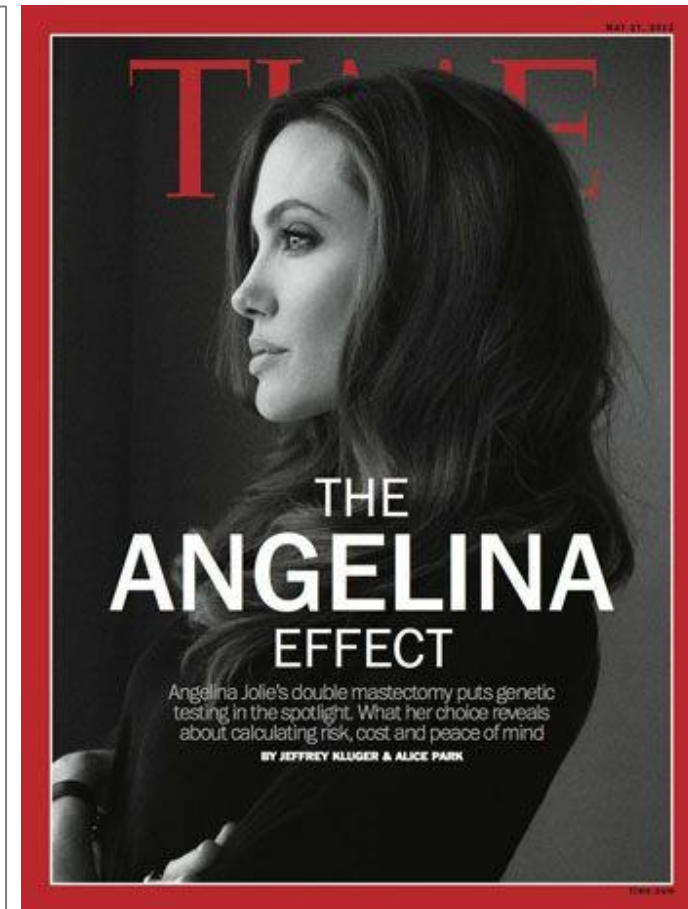
MG = mammografia

RM = risonanza magnetica

Trattamenti preventivi

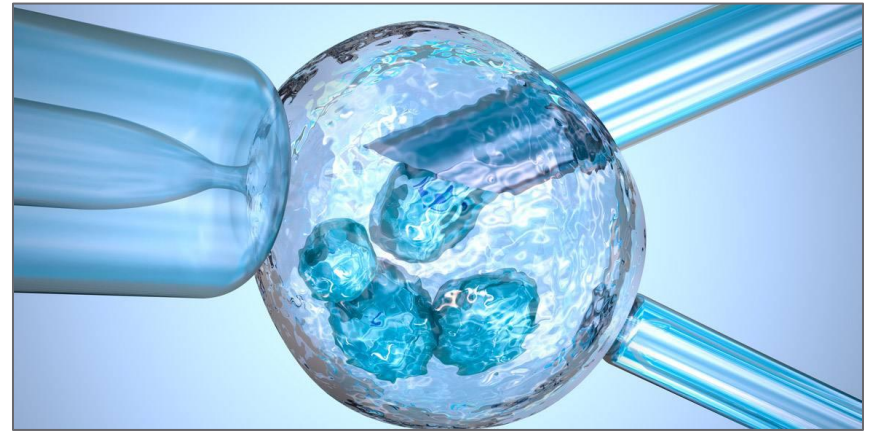
- Programmi di chemio-prevenzione
- Senza mutazione BRCA:
Tamoxifene,
Inibitori
aromatasi
- Con mutazione BRCA:
fenretinide

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



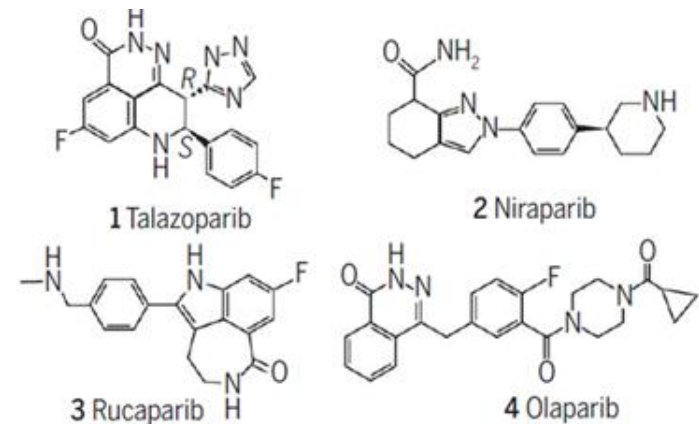
È possibile evitare HBOC?

- 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.



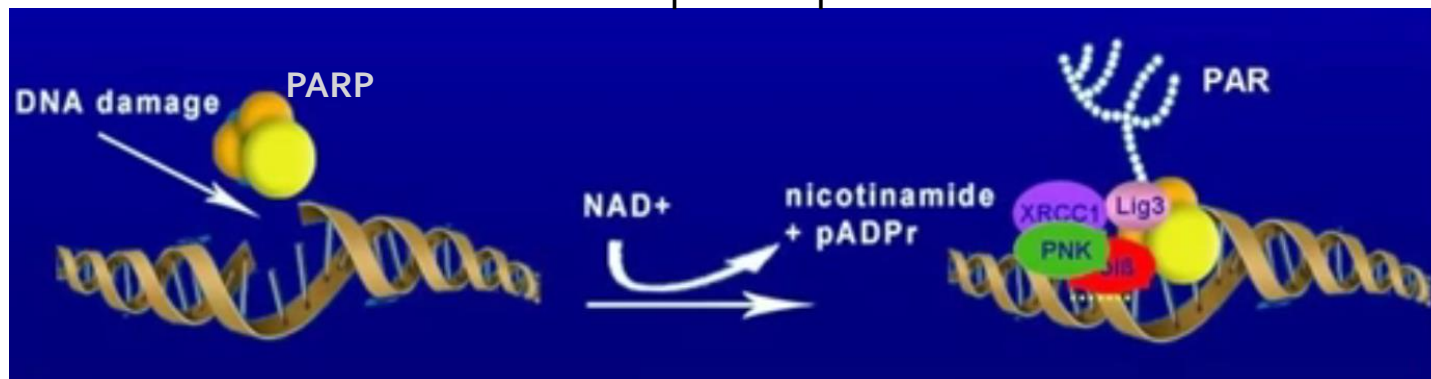
Tumori BRCAness: Terapia

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

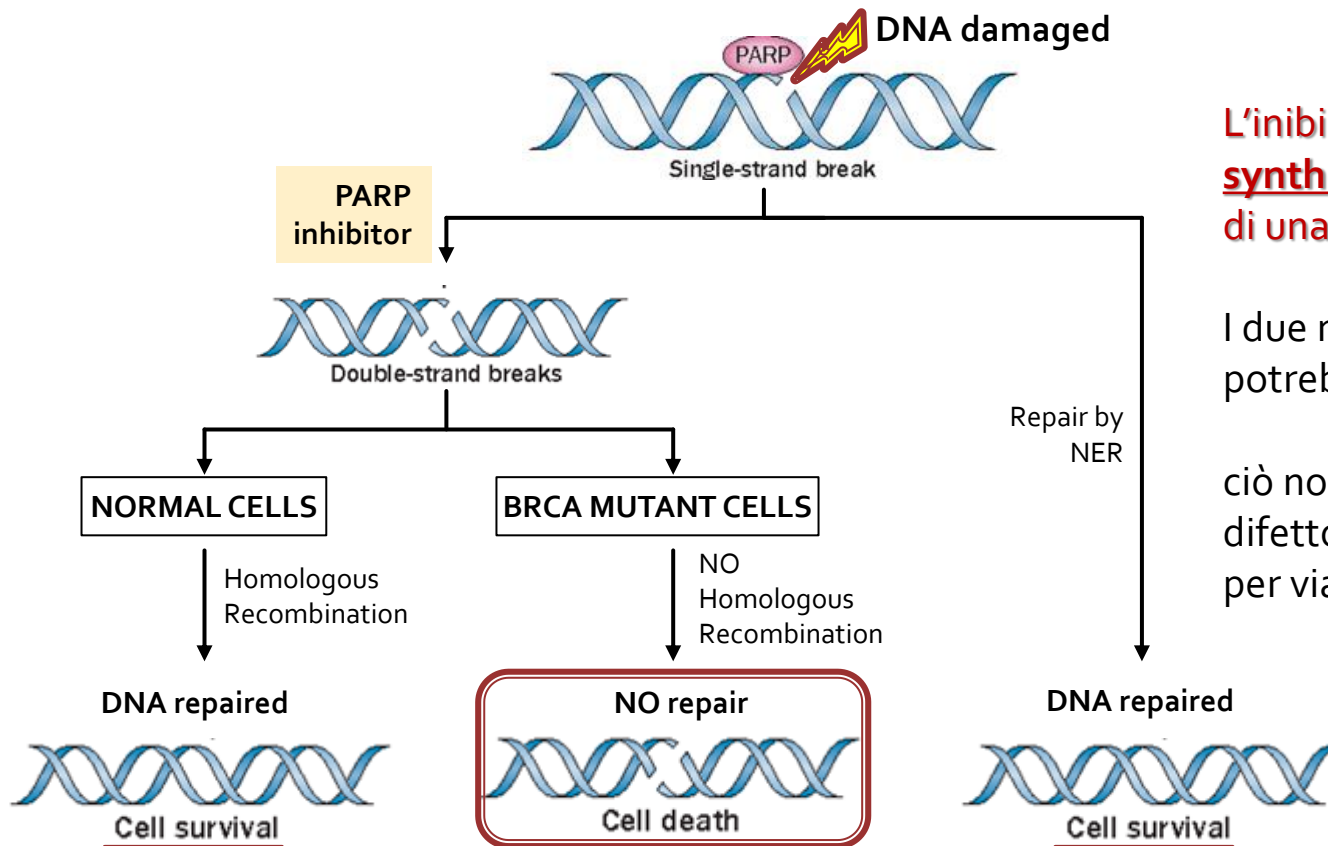


PARP svolge un ruolo chiave nella riparazione di rotture a singolo filamento

- 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



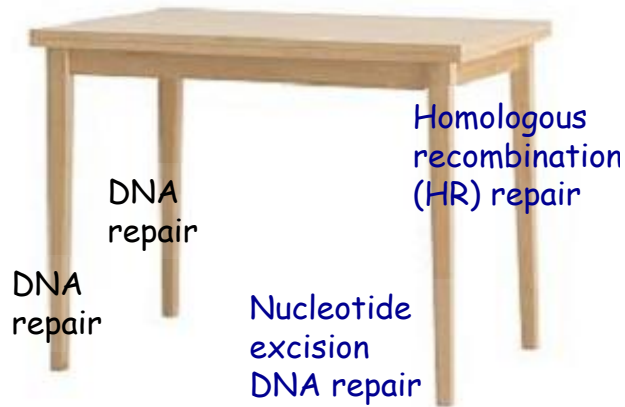
L'inibizione di PARP è **synthetically lethal** nel contesto di una mutazione BRCAness

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

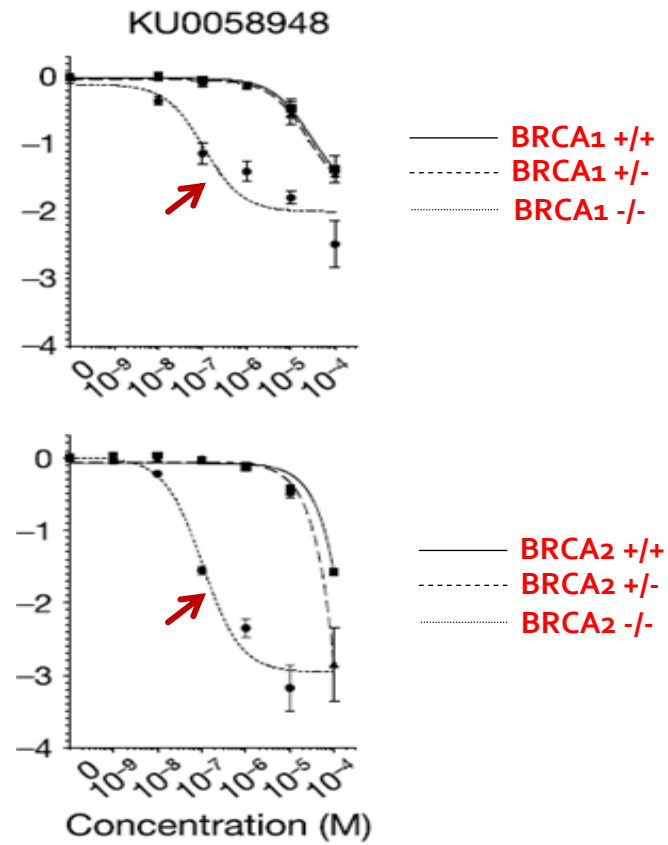
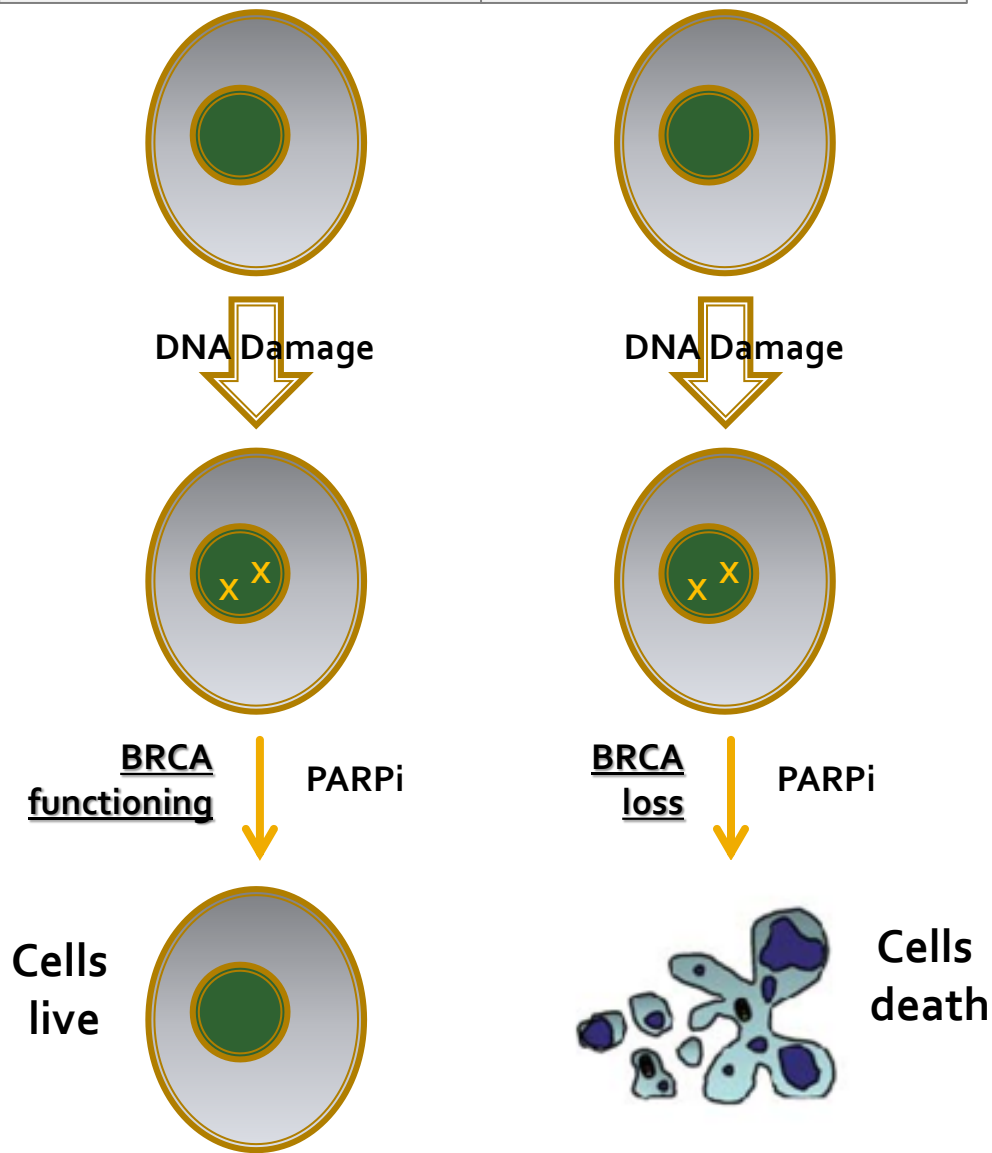


BRCA1/BRCA2 deficient Tumor cells

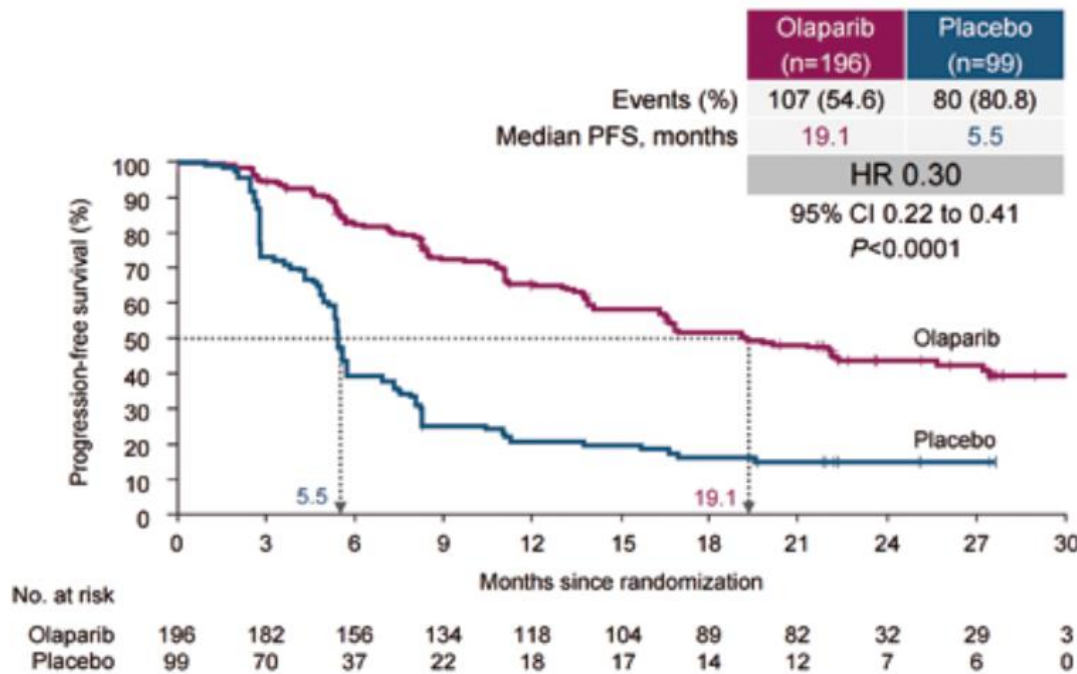


PARP inhibition in *BRCA*-deficient cells

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*

Fine