



Ordine
Nazionale
Biologi

Enpab

EVENTO MULTIDISCIPLINARE A CURA DEI
GRUPPI DI STUDIO DI PUGLIA E
BASILICATA ORDINE NAZIONALE DEI
BIOLOGI

Approccio Multidisciplinare alla Biologia del Tumore

Responsabile scientifico:
Dr.ssa Stefania Leone

Sabato 21 Maggio 2022
Bari

Sede del corso: Hotel Excelsior, BARI
Segreteria organizzativa ONB Puglia e Basilicata

Il ruolo del Laboratorio di Genetica Medica nella Prevenzione e nella Diagnosi dei Tumori

Dr Luigi Antonio Greco



*Dirigente Biologo Specialista in Genetica Medica
U.O.C. di Patologia Clinica P.O. Centrale
Sez. di Genetica Medica - S.O. "S. Marco" Grottaglie (TA)*

GdS Genetica Umana ONB Puglia e Basilicata



Per quanto concerne i moderatori, relatori, formatori, tutor, docenti è richiesta dall'Accordo Stato-Regioni vigente apposita dichiarazione esplicita dell'interessato, di trasparenza delle fonti di finanziamento e dei rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali relativi agli ultimi due anni dalla data dell'evento.

La documentazione deve essere disponibile presso il Provider e conservata per almeno 5 anni.

Dichiarazione sul Conflitto di Interessi

Il sottoscritto **Luigi Antonio Greco** in qualità di:

moderatore

docente

relatore

tutor

dell'evento **Approccio Multidisciplinare alla Biologia del Tumore – Bari 13 Maggio 2022**

da tenersi per conto di **Ordine Nazionale Biologi**

ai sensi dell'Accordo Stato-Regione in materia di formazione continua nel settore "Salute" (Formazione ECM) vigente,

Dichiara

che negli ultimi due anni NON ha avuto rapporti anche di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

DECRETO MINISTERIALE 30 gennaio 1998

Tabelle relative alle discipline equipollenti previste dalla normativa regolamentare per l'accesso al secondo livello dirigenziale per il personale del ruolo sanitario del Servizio sanitario nazionale. (G.U. Serie Generale n. 37 del 14 febbraio 1998)

DECRETO MINISTERIALE 31 gennaio 1998

Tabella relativa alle specializzazioni affini previste dalla disciplina concorsuale per il personale dirigenziale del Servizio sanitario nazionale. (GU Serie Generale n.37 del 14-02-1998 - Suppl. Ordinario n. 25)

**VIENE ISTITUITA LA DISCIPLINA “*LABORATORIO DI GENETICA MEDICA*”
NELL’ AREA DELLA MEDICINA DIAGNOSTICA E DEI SERVIZI**

Conferenza Stato-Regioni del 15 luglio 2004 (pubblicato nella GU n.224 del 23.09.2004) riguardante le

“Linee-guida per le attività di Genetica medica

Conferenza Stato-Regioni del 26 novembre 2009, riguardante il documento

“Attuazione delle linee guida per le attività di genetica Medica”

Vengono chiariti alcuni punti caratterizzanti la disciplina

“I test genetici, per le loro peculiarità e le implicazioni, che riguardano l’identità biologica della persona e della famiglia, devono essere effettuati presso strutture di genetica autorizzate e/o accreditate ”

“I laboratori di genetica medica (citogenetica, genetica molecolare, genetica biochimica, immunogenetica, citogenetica e genetica oncologica ed altri) sono le strutture specializzate competenti nello svolgimento di indagini specifiche (test genetici), ad elevato contenuto tecnologico e professionale, per l’identificazione delle malattie genetiche”

Conferenza Stato-Regioni del 15 luglio 2004 (pubblicato nella GU n.224 del 23.09.2004) riguardante le

“Linee-guida per le attività di Genetica medica

Conferenza Stato-Regioni del 26 novembre 2009, riguardante il documento

“Attuazione delle linee guida per le attività di genetica Medica”

“Devono essere strutture autonome con personale dedicato comprendente figure professionali differenziate e in numero adeguato alla tipologia e al volume delle prestazioni eseguite”

“I Dirigenti devono possedere, oltre alla Laurea in Medicina o in Biologia, la Specializzazione in Genetica Medica o requisiti equipollenti”

Conferenza Stato-Regioni del 15 luglio 2004 (pubblicato nella GU n.224 del 23.09.2004) riguardante le

“Linee-guida per le attività di Genetica medica

Conferenza Stato-Regioni del 26 novembre 2009, riguardante il documento

“Attuazione delle linee guida per le attività di genetica Medica”

“Il test genetico deve essere considerato un servizio integrato, nel senso che deve sempre essere preceduto e seguito da una informazione specifica, la consulenza genetica collegata al test genetico, svolta dal Medico o dal Biologo specialisti in Genetica Medica”

Conferenza Stato-Regioni del 15 luglio 2004 (pubblicato nella GU n.224 del 23.09.2004) riguardante le

“Linee-guida per le attività di Genetica medica

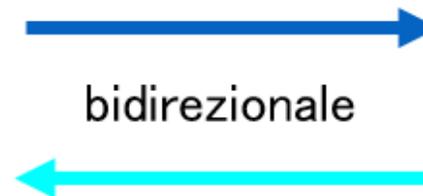
Conferenza Stato-Regioni del 26 novembre 2009, riguardante il documento

“Attuazione delle linee guida per le attività di genetica Medica”



La consulenza genetica è un servizio con il quale i pazienti o i familiari di un paziente, a rischio per una malattia che può essere ereditaria, sono informati delle conseguenze di quella malattia, della probabilità di svilupparla e di trasmetterla e delle modalità con le quali può essere prevenuta o trattata. (Peter S. Harper)

Processo di comunicazione



bidirezionale

non direttivo

mettere il paziente in condizione di compiere scelte informate e consapevoli

Necessità di rendere esplicito l'ACCORDO tra il soggetto e il consulente in armonia con i principi di SCELTA AUTONOMA



*CONSENSO
INFORMATO*



Discussione degli eventuali rischi e limiti dell'esame

Secondo la legge italiana, richiedono esplicitamente il consenso informato i trattamenti terapeutici, chirurgici e diagnostici, compresi i test genetici, e le sperimentazioni cliniche (D.L. 24 giugno 2003, n. 211) e il paziente deve inoltre acconsentire al trattamento dei propri dati personali (D.L. 30 giugno 2003, n. 196). Come indicazione generale, un consenso scritto deve essere redatto in maniera chiara e comprensibile, deve contenere la descrizione dell'intervento medico, la spiegazione dei rischi prevedibili derivanti dall'esecuzione della prestazione prevista, illustrazioni delle tecniche e degli eventuali materiali da utilizzare, la descrizione dei benefici e dei rischi che possono derivare da eventuali e le potenziali complicazioni.

Obiettivi

- Accertare, attraverso la ricostruzione della storia clinica personale e familiare e la costruzione dell'albero genealogico, la possibilità di una **predisposizione ereditaria allo sviluppo delle neoplasie**
- Aiutare la persona che la richiede a **comprendere le basi scientifiche su cui si basano sia la stima del rischio sia le misure di sorveglianza**
- Valutare la sussistenza dei **criteri minimi per l'esecuzione del test genetico** e acquisire un **consenso informato all'esecuzione del test**
- Illustrare **indicazioni, benefici e limiti dell'indagine genetica**



Società Italiana di Genetica Umana (SIGU)-Gruppo di Lavoro Genetica Oncologica



La storia familiare potrebbe essere inaffidabile

molti pazienti non conoscono i dettagli

- l'organo di origine del tumore è spesso sconosciuto
- l'età di esordio spesso non è nota

Le informazioni devono essere verificate per poter stabilire il rischio con accuratezza



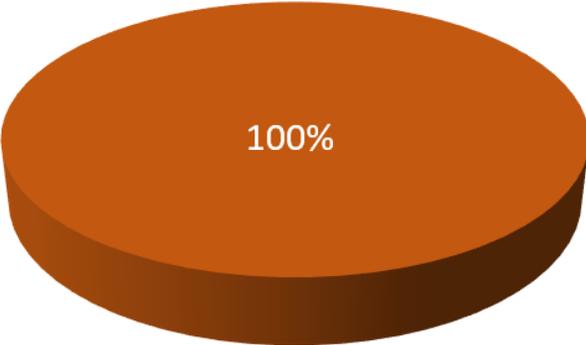
consulenza genetica oncologica (CGO) post-test

- Comunicazione del risultato
- Rivalutazione del rischio oncologico
- Pianificazione del percorso di follow up (multidisciplinare)
- Eventuale supporto decisionale
- Eventuale supporto psicologico

Società Italiana di Genetica Umana (SIGU)-Gruppo di Lavoro Genetica Oncologica

Il cancro è una malattia genetica

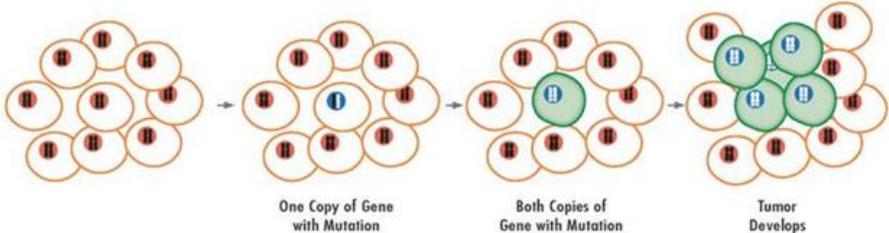
tutti i tumori sono dovuti a «mutazioni» nei nostri geni



I tumori sporadici sono dovuti a mutazioni somatiche

Sporadic Cancer

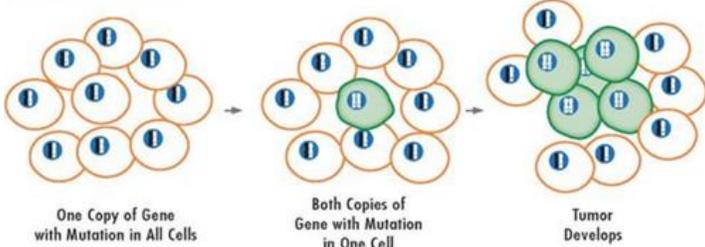
2 mutazioni somatiche



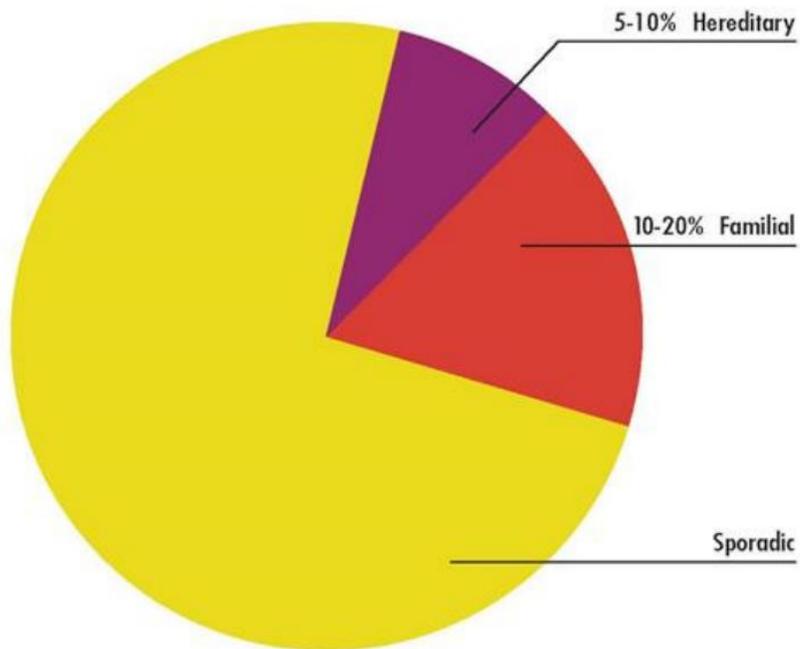
I tumori ereditari presentano all'origine una copia del gene mutata in tutte le cellule

Hereditary Cancer

1 mutazione germinale e 1 mutazione somatica



la maggior parte dei tumori NON è ereditaria



Hereditary

- Gene mutation is inherited in family
- Significantly increased cancer risk

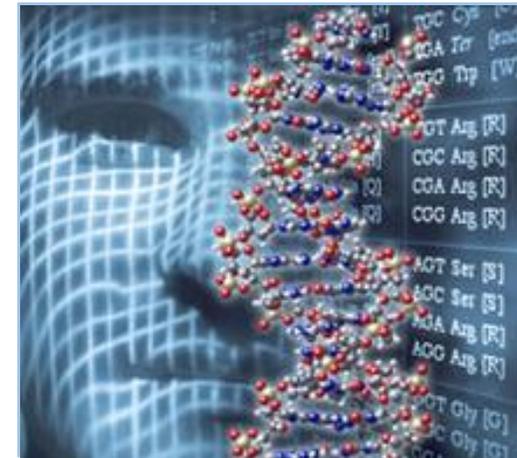
Familial

- Multiple genes & environmental factors may be involved
- Some increase in cancer risk

Sporadic

- Cancer occurs by chance or related to environmental factors
- General population cancer risk

Con il termine di “**tumori ereditari**” ci si intende riferire a quelle patologie oncologiche che insorgono a causa della presenza di varianti genetiche costitutive (germinali) che conferiscono rischi di cancro sensibilmente superiori a quelli della popolazione generale

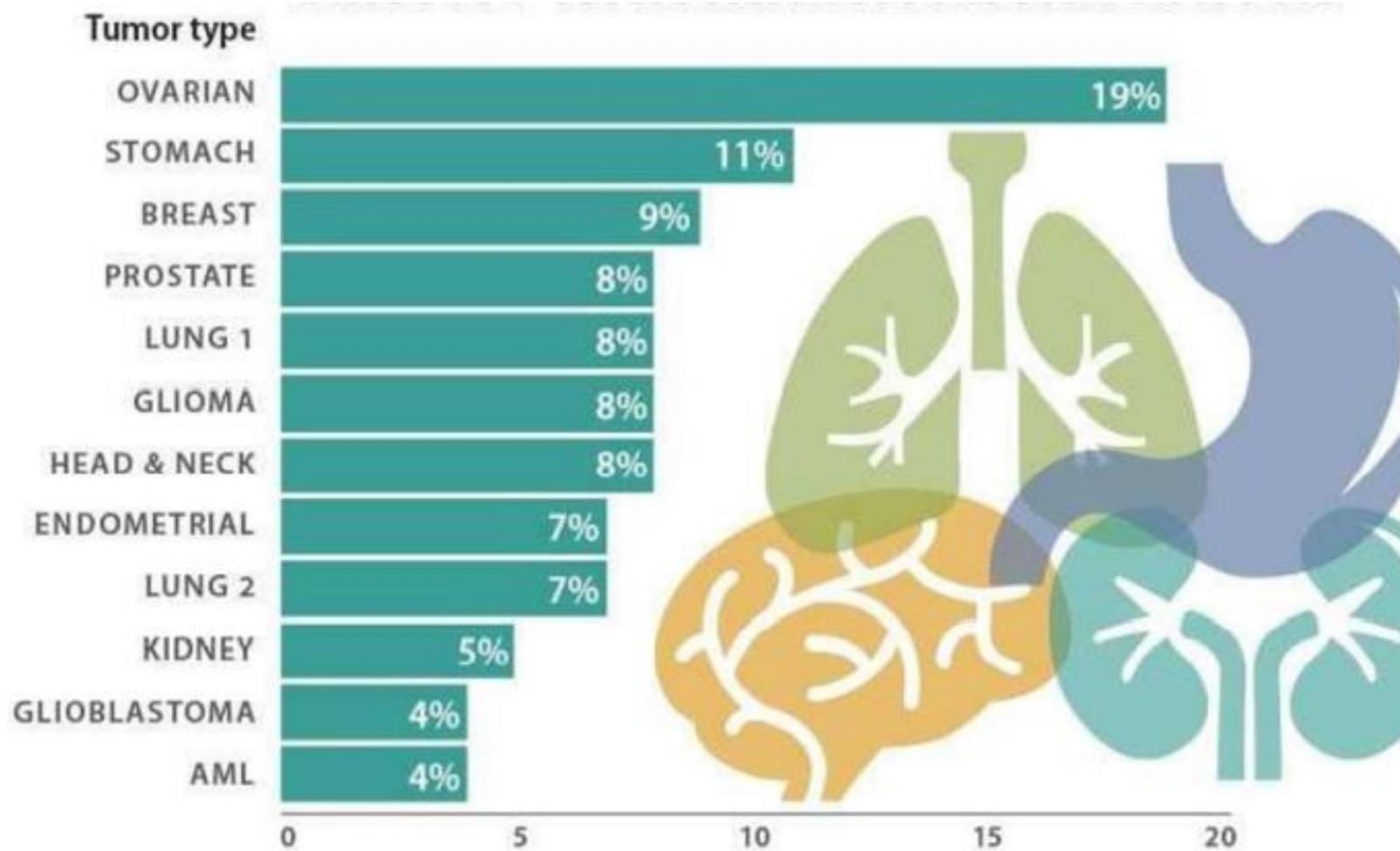


Indizi

- Aggregazione familiare di specifici tumori (es. mammella/ovaio; colon/endometrio; ca midollare della tiroide/feocromocitoma)
- Insorgenza in età precoce
- Neoplasie multiple nello stesso individuo
- Segni fenotipici caratteristici (cutanei/viscerali)

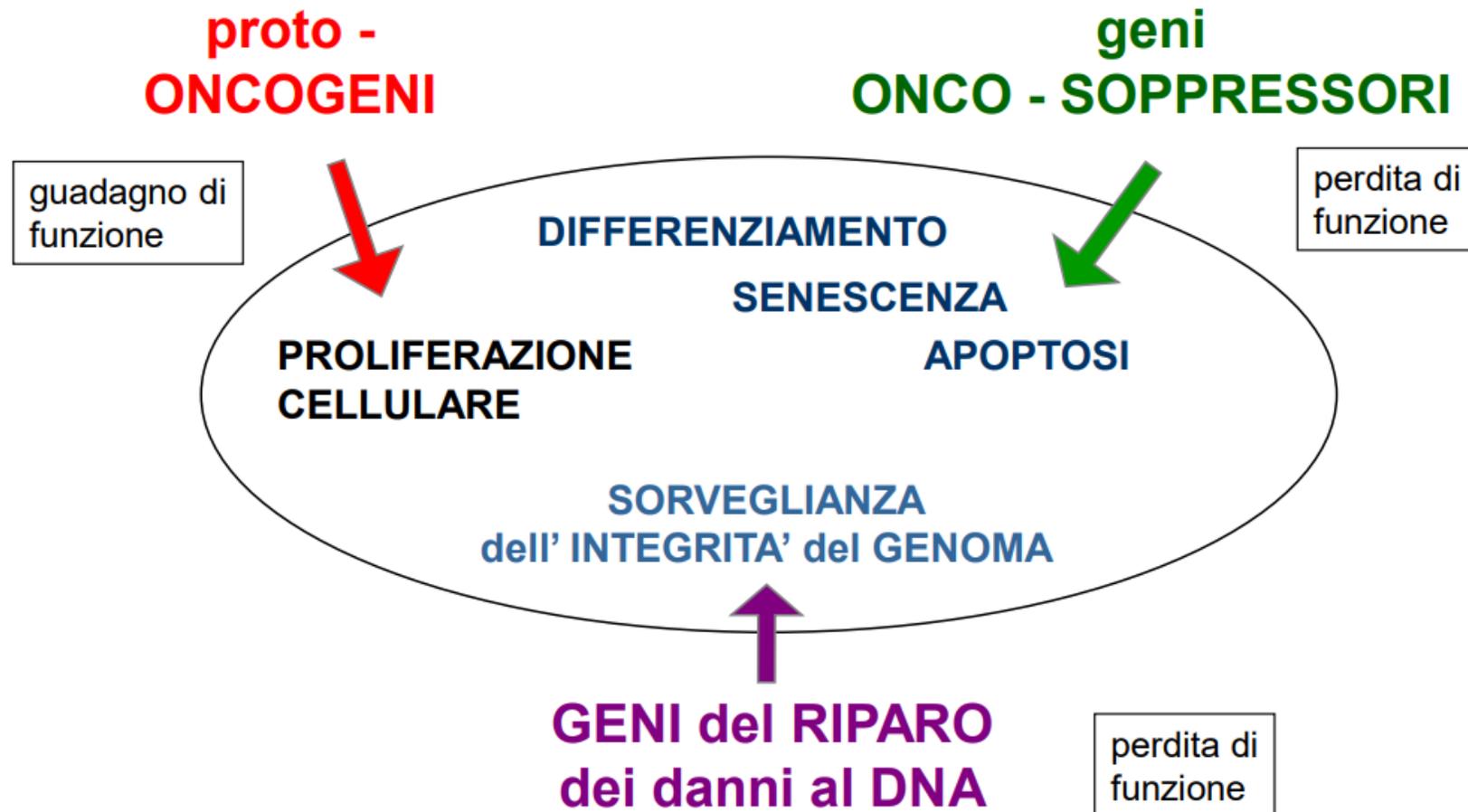


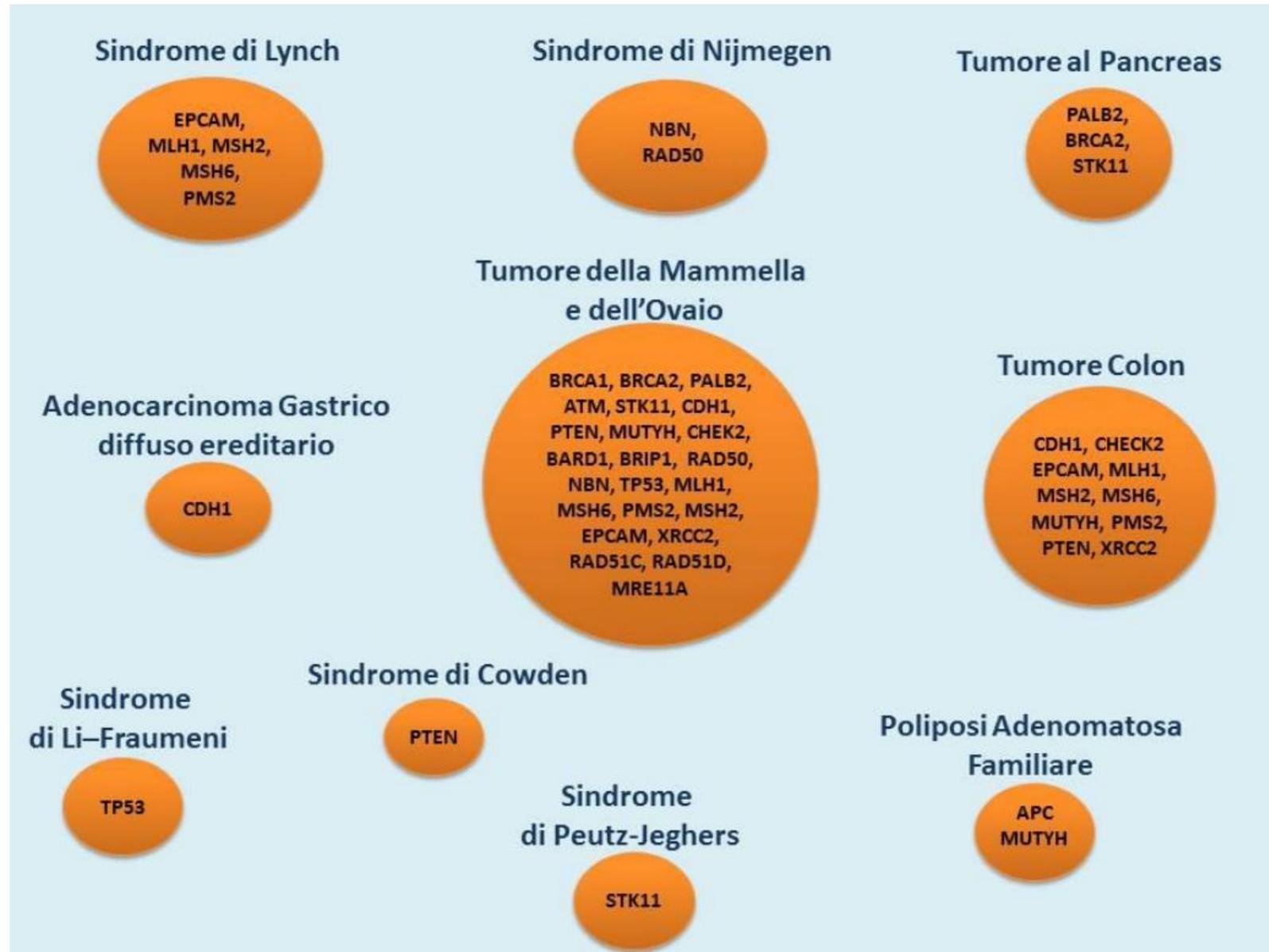
Cancer with inherited mutations



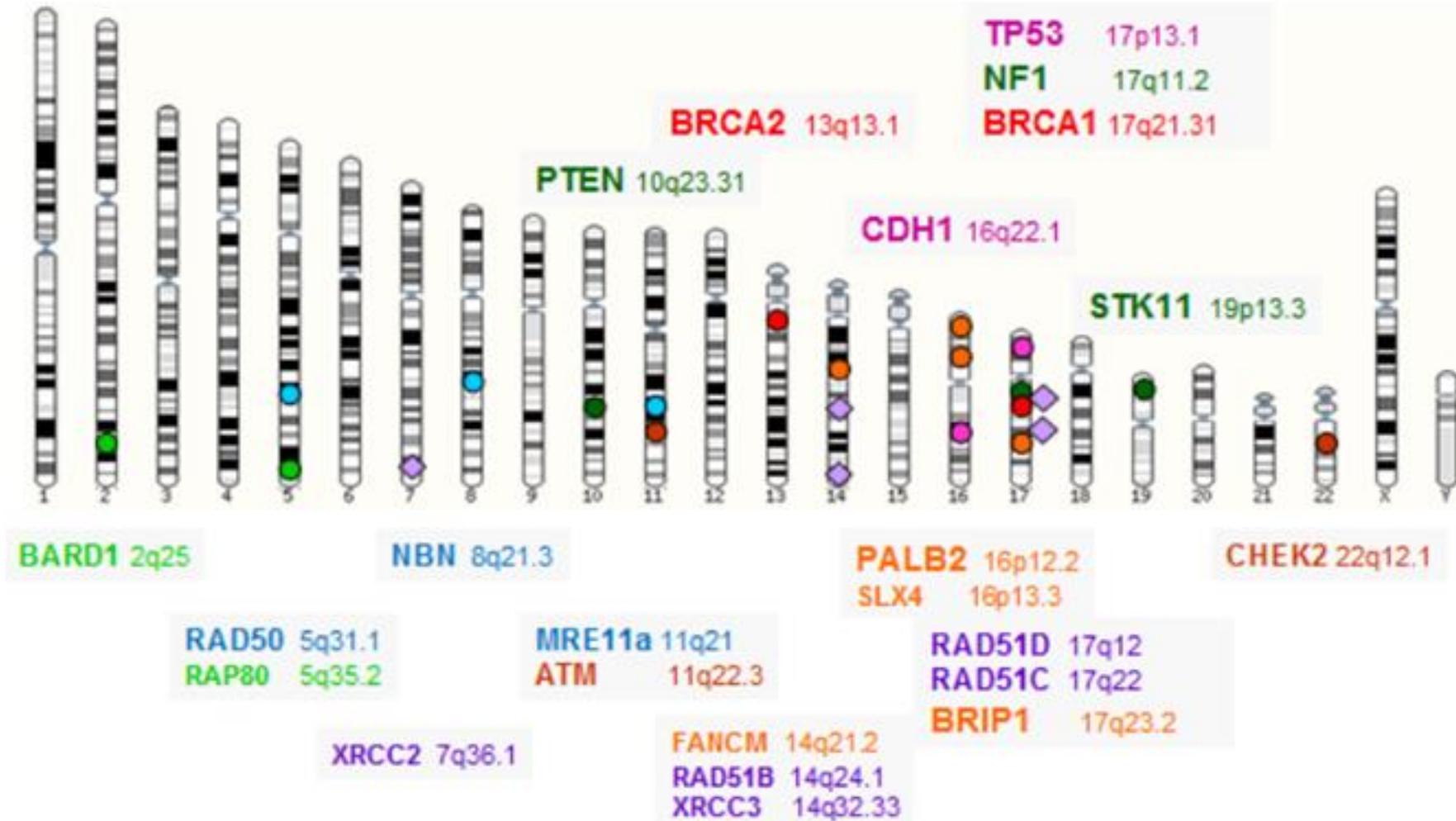
Percentage of tumors with inherited mutations

Predisposizione ereditaria allo sviluppo dei tumori- geni responsabili

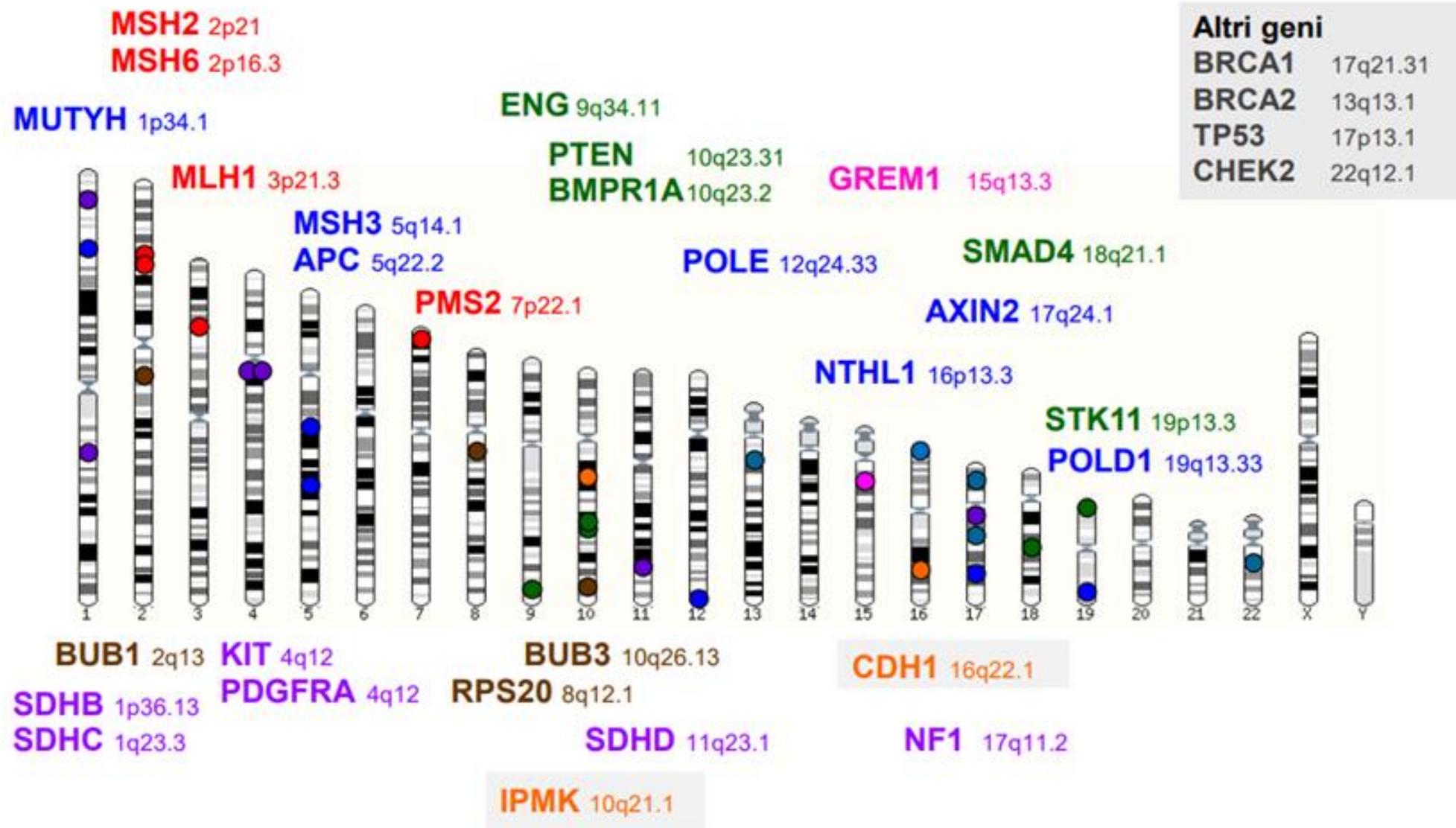




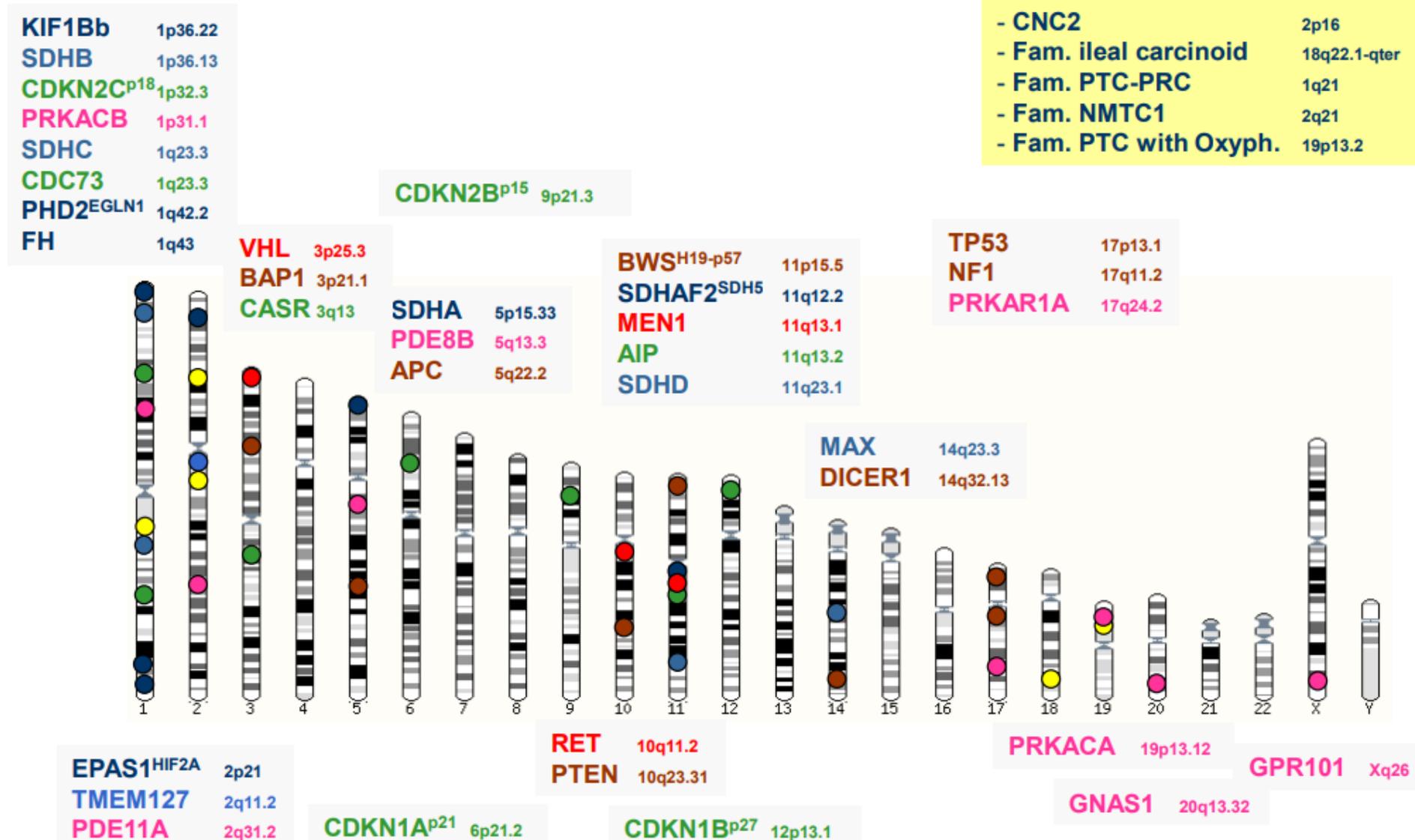
Geni di predisposizione ereditaria allo sviluppo di **tumori della mammella e dell'ovaio**



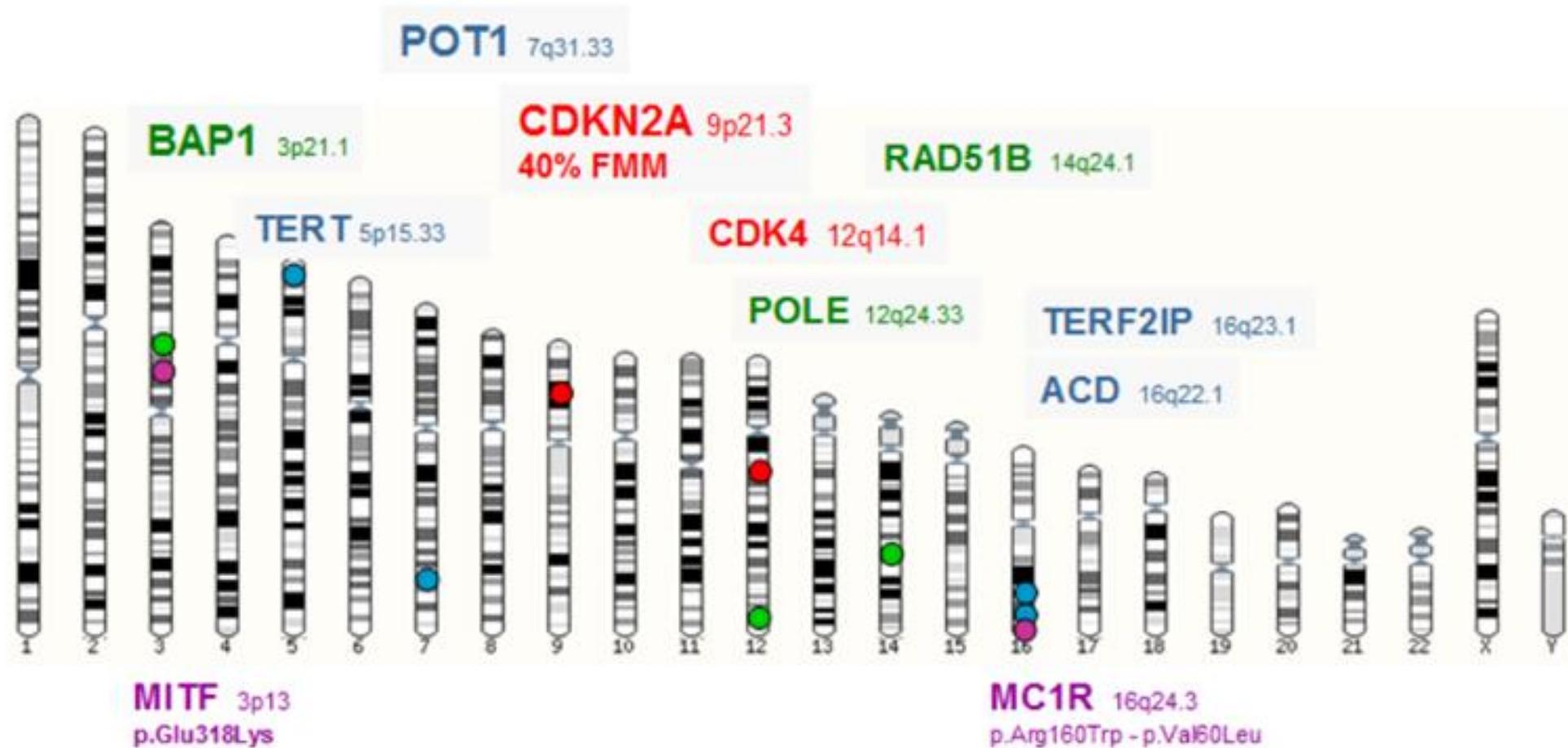
Geni di predisposizione ereditaria allo sviluppo di **tumori del tratto gastro-enterico**



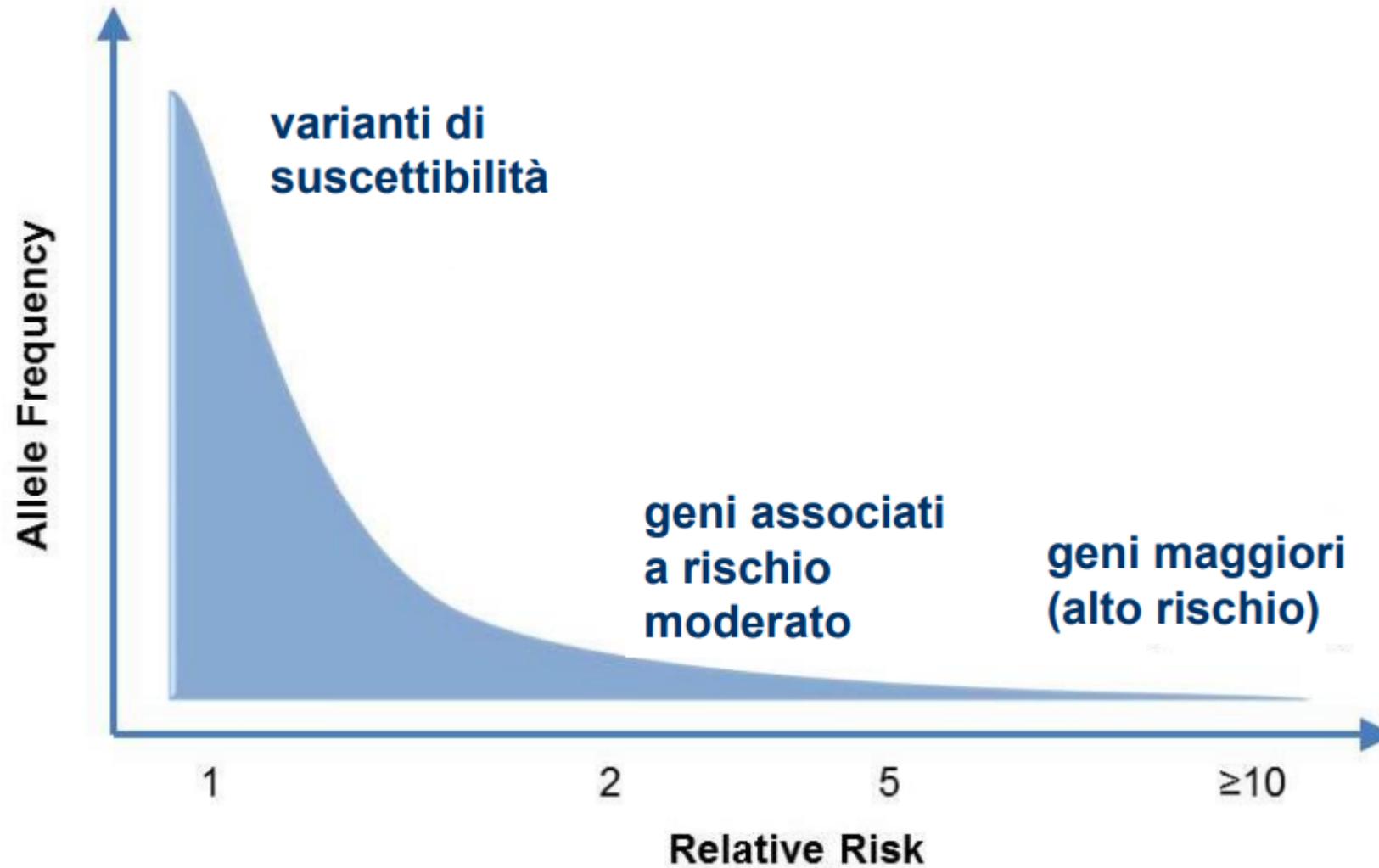
Geni di predisposizione ereditaria allo sviluppo di **tumori endocrini**



Geni di predisposizione ereditaria allo sviluppo del **melanoma**

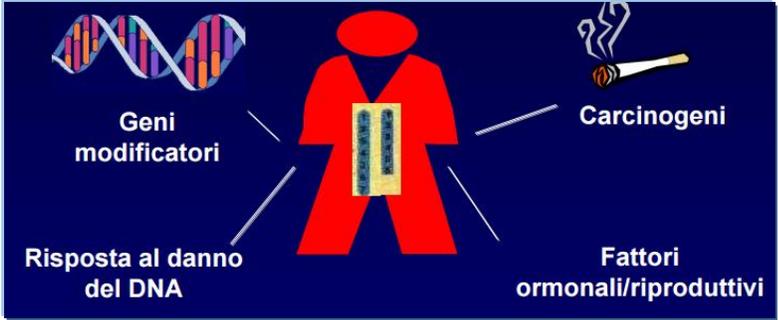
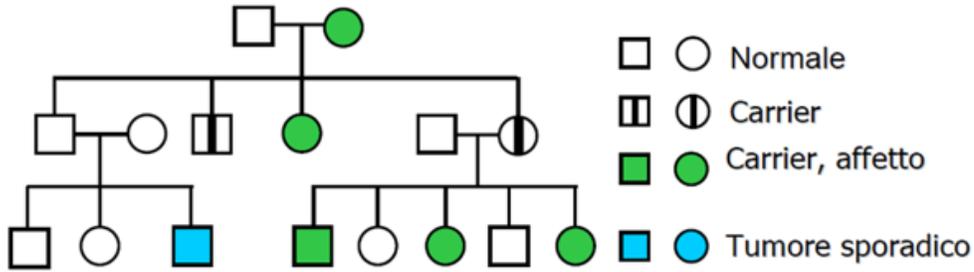
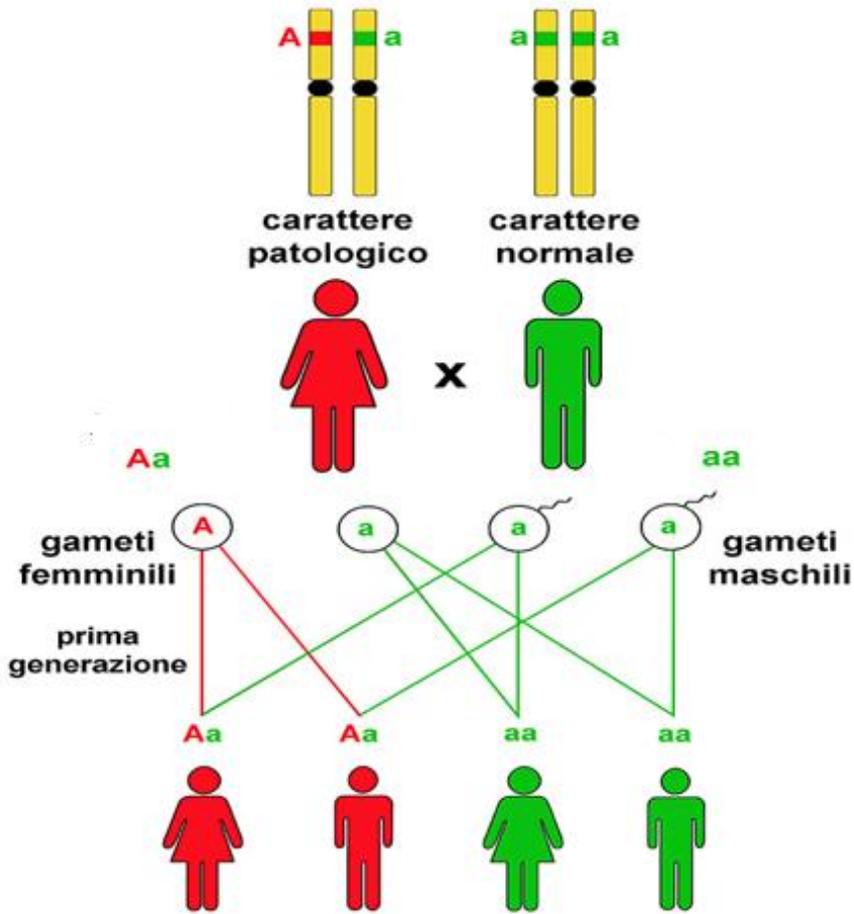


Predisposizione ereditaria allo sviluppo dei tumori- geni responsabili



PENETRANZA incompleta

non tutti i portatori della mutazione svilupperanno la malattia



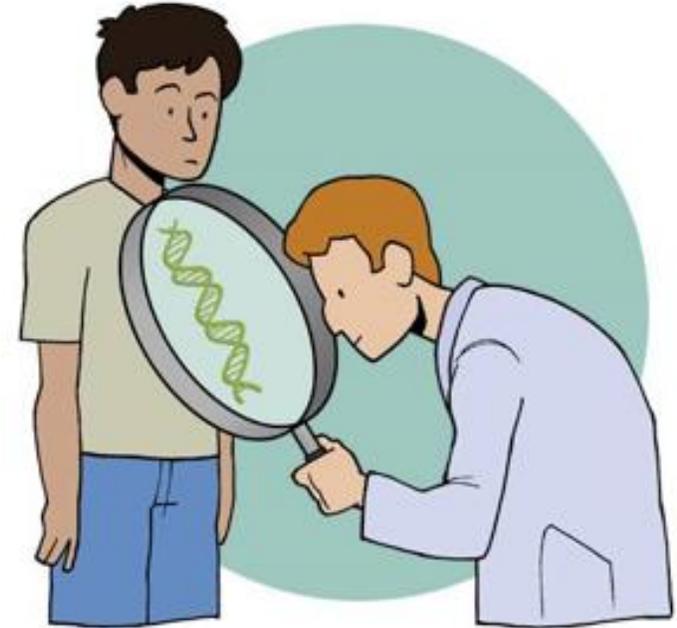
fattori che influenzano la penetranza

ESPRESSIVITA' variabile

il grado di manifestazione clinica della malattia può essere diverso anche all'interno della stessa famiglia

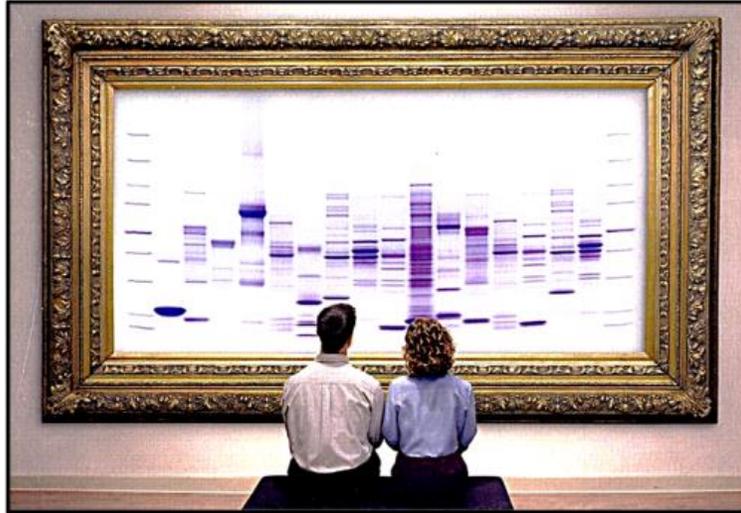
Per alcuni tumori, la disponibilità dei test genetici ha portato alla messa a punto di percorsi di **prevenzione primaria** e/o di **diagnosi precoce** di provata efficacia

I test genetici costituiscono il prodotto più importante della ricerca genetica applicata alla medicina



sono diversi dalle consuete analisi di laboratorio

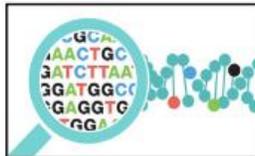
- ❑ I risultati sono **permanenti** per l'individuo sottoposto al test
- ❑ Possono essere eseguiti con **finalità diagnostiche** ma anche **predittive** per patologie future
- ❑ I risultati possono avere **conseguenze importanti per altri membri familiari**, solitamente figli, ma talvolta fratelli e genitori



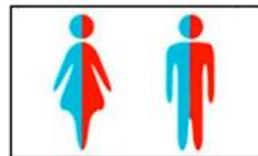
«I test genetici sono analisi mediche che identificano eventuali modificazioni nei cromosomi, nei geni o nei loro prodotti. I risultati dei test possono confermare o escludere condizioni genetiche sospettate a livello clinico e sono in grado di stabilire la probabilità di una persona di sviluppare o trasmettere una malattia genetica».

National Institute of Health, 2019

Diagnostici



Portatori sani



Presintomatici

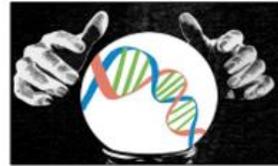


Farmacogenetici



Predittivi





test predittivi o di suscettibilità

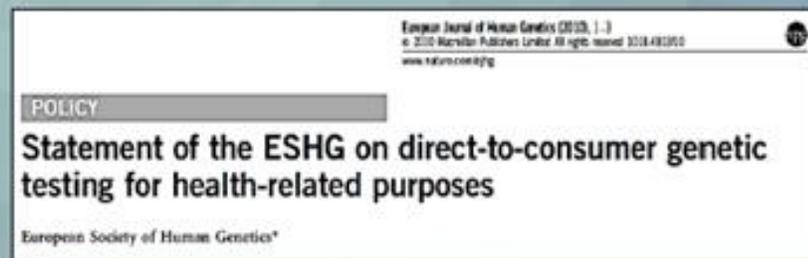
Consentono di individuare i genotipi che di per sé non causano una malattia, ma comportano un aumento del rischio di svilupparla, in seguito all'esposizione a fattori ambientali favorevoli, o alla presenza di altri fattori genetici scatenanti

Il risultato può solo predire un rischio aumentato o diminuito di contrarre una malattia, rispetto al rischio della popolazione generale



Raccomandazioni dell'European Society of Human Genetics

- ▶ Diritto ad essere informati
- ▶ Qualità dei test effettuati
- ▶ Utilità clinica dei test
- ▶ Necessità di supervisione da parte del medico
- ▶ Informazioni e consulenza genetica prima e dopo il test-test
- ▶ Follow-up e supporto nell'interpretazione dei risultati e nel loro impatto psicologico
- ▶ Protezione delle persone incapaci di esprimere il consenso
- ▶ Rispetto della *privacy* e della riservatezza
- ▶ Conservazione dei campioni e loro proprietà
- ▶ Rispetto dei principi etici



Appropriatezza



- numero di parenti affetti*
- tipo di neoplasia*
- tumori primitivi multipli*
- età alla diagnosi*
- caratteristiche istologiche, immunoistochimiche e molecolari*

Queste variabili sono organizzate in criteri che, se soddisfatti, rendono indicata l'effettuazione del **test molecolare specifico**, in accordo con le indicazioni presenti nelle linee guida nazionali e internazionali



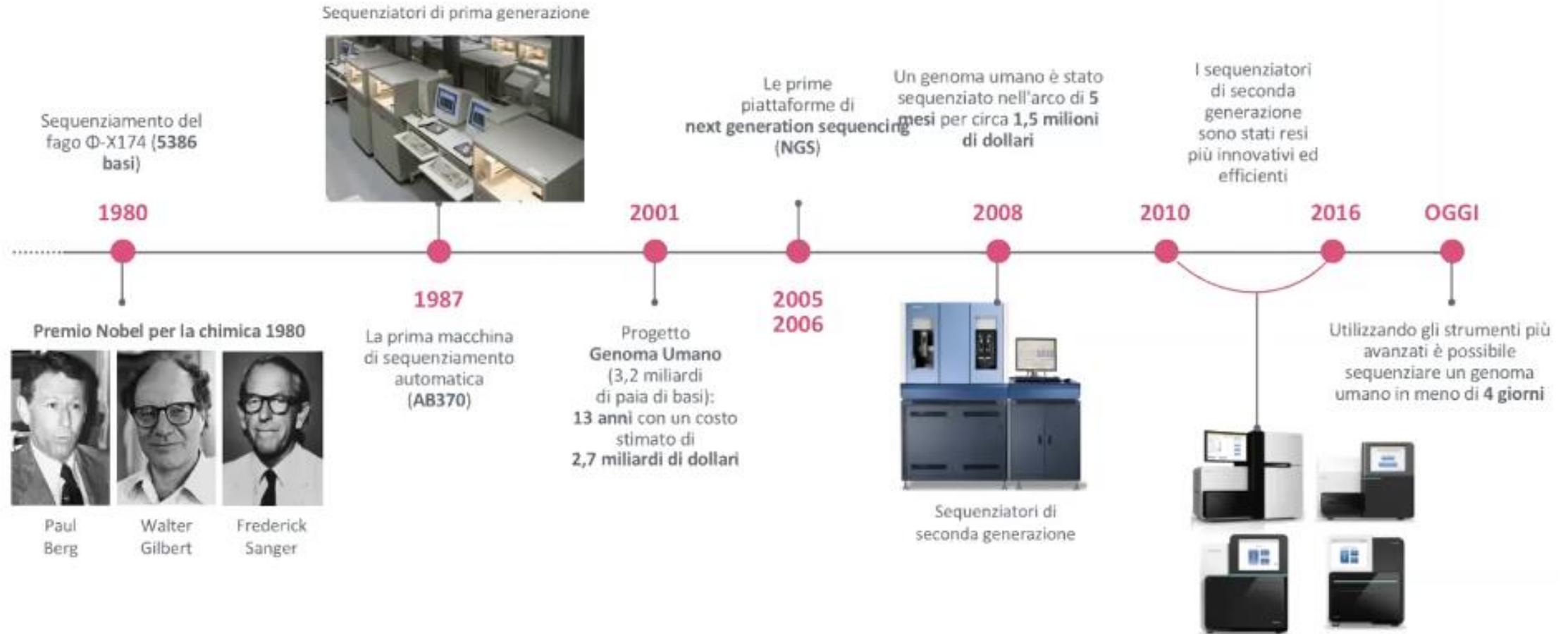
- ❑ I Laboratori di Genetica Medica che effettuano test genetici per tumori ereditari devono fornire **garanzie di qualità**
- ❑ Nel referto il Laboratorio deve essere **indicata in modo comprensibile l'interpretazione del test genetico**

Il Sistema di Gestione per la Qualità (SGQ) dei Laboratori di Genetica Medica prevede che vengano sviluppati metodi per la valutazione sistematica della qualità e attivati efficaci strumenti per il monitoraggio della qualità delle prestazioni erogate

AREA CARICHI DI LAVORO	
CONTENUTO DEL REQUISITO	I carichi di lavoro devono essere organizzati in modo da non raggiungere livelli troppo elevati, tali da indurre pressioni che possano essere causa di errore. Deve essere considerato inoltre che il volume di attività può essere influenzato dall'esperienza professionale dei singoli operatori, dal livello organizzativo, dal grado di automazione delle dotazioni strumentali del laboratorio e dalla complessità delle indagini eseguite.
TIPOLOGIA DI EVIDENZA	Documentazione, database Frequenza di analisi: almeno annuale
MODALITÀ DI VERIFICA - INDICATORE DI CONFORMITÀ	Documentazione: - presente - non presente
LIVELLI MINIMI DI ATTIVITÀ	
CONTENUTO DEL REQUISITO	Per mantenere un adeguato livello di competenza e di qualità delle prestazioni è necessario che il laboratorio mantenga un volume di attività che tenga in considerazione l'esperienza professionale dei singoli operatori oltre alla complessità delle indagini eseguite
TIPOLOGIA DI EVIDENZA	Documentazione: database Frequenza di analisi: almeno annuale
MODALITÀ DI VERIFICA - INDICATORE DI CONFORMITÀ	Documentazione: - presente - non presente
CONTROLLI DI QUALITÀ	
CONTROLLI DI QUALITÀ INTERNI	
CONTENUTO DEL REQUISITO	Il laboratorio deve mettere in atto controlli di qualità interni (CQI): Per ogni attività riportata nella fase analitica vanno analizzati almeno annualmente gli indicatori identificati dal laboratorio. Qualora non venissero raggiunti gli standard va intrapresa una verifica del processo in oggetto
TIPOLOGIA DI EVIDENZA	Elenco degli indicatori di processo, dei controlli e dei risultati dei controlli. Frequenza analisi: almeno annuale
MODALITÀ DI VERIFICA - INDICATORE DI CONFORMITÀ	Documentazione: - presente o non presente - completa o non completa

CONTROLLI DI QUALITÀ	
CONTROLLI DI QUALITÀ ESTERNI	
CONTENUTO DEL REQUISITO	Il laboratorio deve partecipare per i test molecolari a programmi di verifica esterna della qualità (VEQ) a livello nazionale (Istituto Superiore Sanità ISS) e/o europeo (Es: EMQN, OECD)
TIPOLOGIA DI EVIDENZA	Iscrizioni a VEQ e risultati Dati annuali
MODALITÀ DI VERIFICA - INDICATORE DI CONFORMITÀ	Documentazione: - presente o non presente - completa o non completa
REFERTAZIONE	
FORMATO E CONTENUTO	
CONTENUTO DEL REQUISITO	Formato e contenuto del referto devono rispecchiare le indicazioni dei documenti di riferimento quali Linee Guida- Raccomandazioni SIGU e/o EMNQ, ESHG, OECD
TIPOLOGIA DI EVIDENZA	Referto completo dei parametri previsti dai Documenti di riferimento
MODALITÀ DI VERIFICA - INDICATORE DI CONFORMITÀ	Conformità alle indicazioni: 100%.
SPECIFICHE DEL TEST	
CONTENUTO DEL REQUISITO	Il laboratorio deve specificare nel referto: - a seconda del test genetico eseguito, se applicabile, i parametri di affidabilità diagnostica (es: la detection rate, sensibilità, specificità, efficienza, ecc.)
TIPOLOGIA DI EVIDENZA	Referto completo dei parametri di affidabilità diagnostica
MODALITÀ DI VERIFICA - INDICATORE DI CONFORMITÀ	Conformità alle indicazioni: 100%

Evoluzione delle tecniche di sequenziamento





capacità di sequenziare, in parallelo, milioni di frammenti di DNA.

Sequenziamento di Nuova Generazione (Next Generation Sequencing-NGS)

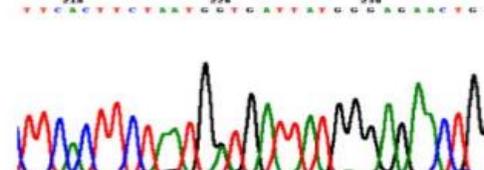
Genetica Molecolare: Workflow test genetico



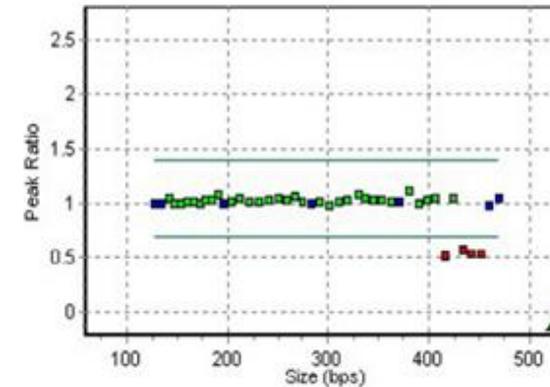
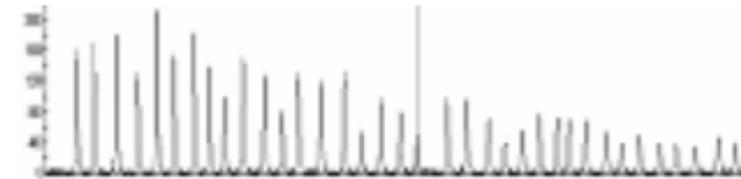
-Il DNA viene sottoposto a sequenziamento massivo parallelo (MPS), secondo protocolli diversi a seconda della tecnologia utilizzata.

-I dati ottenuti dalle sequenze geniche vengono analizzati con l'utilizzo di software commerciali che identificano dapprima tutte le varianti presenti nella sequenza genomica analizzata e poi, tramite un sistema di filtraggio predefinito, selezionano quelle che potrebbero avere un significato per il gene in esame.

La presenza di una variante viene poi confermata con una seconda metodica (**sequenziamento secondo Sanger**)



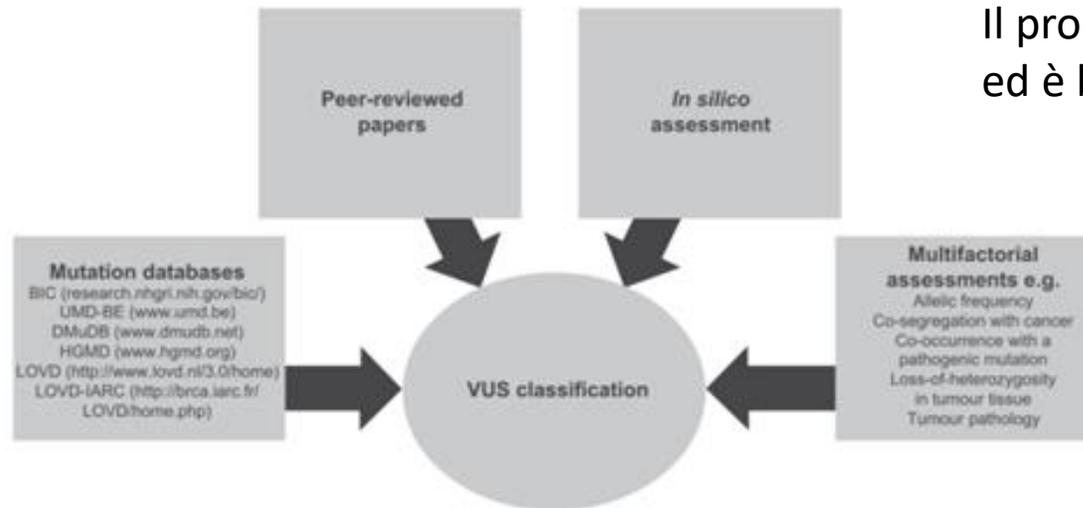
MLPA per larghe delezioni o duplicazioni o riarrangiamenti genomici



Qualora tramite NGS non dovessero essere identificate varianti, si procede all'utilizzo di una seconda tecnica che permetta di identificare grosse delezioni/inserzioni.

*La metodologia più comune è quella di **Multiplex Ligation Probe Amplification (MLPA)**, oppure **software che permettono di attuare sia NGS che CNV.***

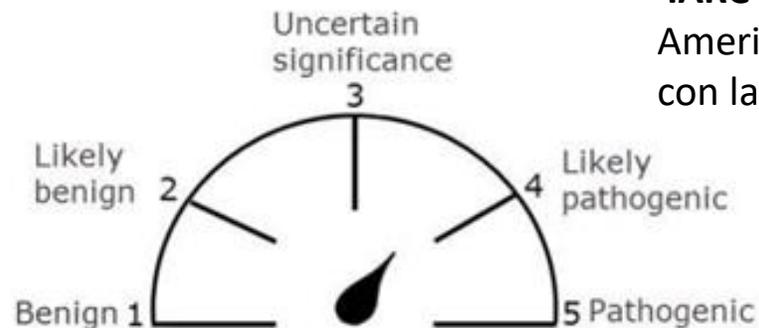
OGNI CAMBIAMENTO DEL DNA E' UNA **VARIANTE**



Il processo di classificazione è complesso ed è basato su diversi tipi di evidenze

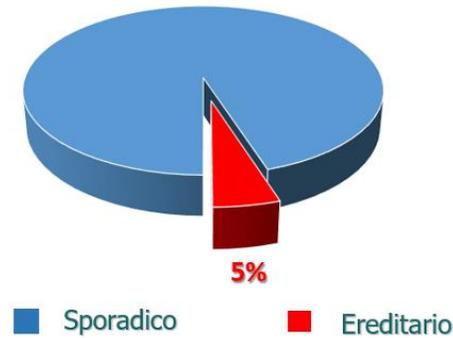
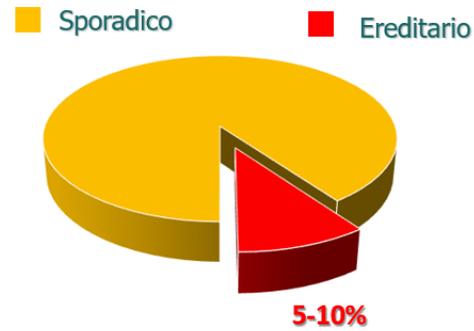
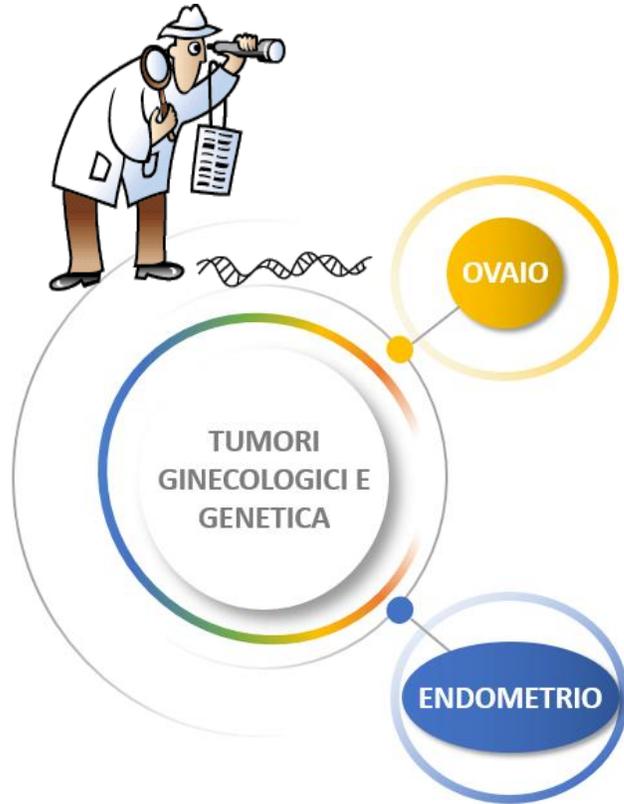
valutazione dell'effetto biologico

IARC (International Agency for Research on Cancer) e **ACMGG-AMP**, American College of Medical Genetics and Genomics in collaborazione con la Association for Molecular Pathology



classificazione

L'esempio dei tumori ginecologici ereditari



Gene	COE associati (%)	Sindromi
BRCA1	~ 70%	HBOC, HOC
BRCA2	~ 20%	HBOC, HOC
MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, EPCAM	~ 2%	S. di Lynch
Altri	~ 8%	S. di Peutz Jeghers S. di Li-Fraumeni

Gene	Sindromi
MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, EPCAM	S. di Lynch
PTEN	S. di Cowden
STK11	S. di Peutz Jeghers
TP53	S. di Li-Fraumeni
BRCA1, BRCA2	

Endometrial Cancer Risk in Women With Germline BRCA1 or BRCA2 Mutations: Multicenter Cohort Study

Marthe M. de Jonge, MD,¹ Cornelis D. de Kroon, MD, PhD,^{2,*} Denise J. Jenner, MSc,³ Jan Oosting  MD,¹ Joanne A. de Hullu, MD, PhD,⁴ Marian J. E. Mourits  MD, PhD,⁵ Encarna B. Gómez García, MD, PhD,⁶ Margreet G. E. M. Ausems, MD, PhD,⁷ J. Margriet Collée, MD,⁸ Klaartje van Engelen, MD, PhD,⁹ Irma van de Beek, MD,¹⁰ The Hebon Group¹¹ Vincent T. H. B. M. Smit, MD, PhD,¹ Matti A. Rookus, PhD,³ Geertruida H. de Bock, PhD,¹² Flora E. van Leeuwen, PhD,³ Tjalling Bosse, MD, PhD,¹ Olaf M. Dekkers  MD, PhD,^{13,1} Christi J. van Asperen, MD, PhD,^{14,1}

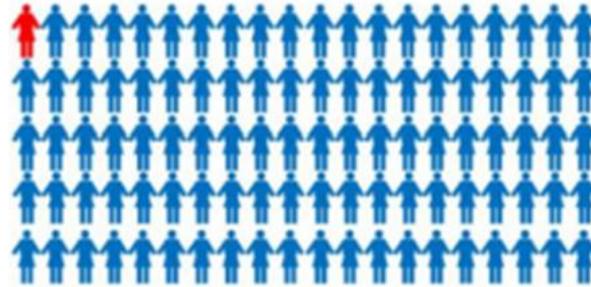
La presenza di una mutazione BRCA aumenta da 2 a 15 volte il rischio di sviluppare un tumore dell'endometrio, in particolare sieroso o associato alla mutazione somatica di p53



RISCHIO DI SVILUPPARE UN TUMORE ALL'OVAIO

1%

in donne senza mutazioni nei geni BRCA1/2



RISCHIO CUMULATIVO MEDIO DI CARCINOMA DELL'OVAIO A 80 ANNI in donne con mutazione di BRCA1/2

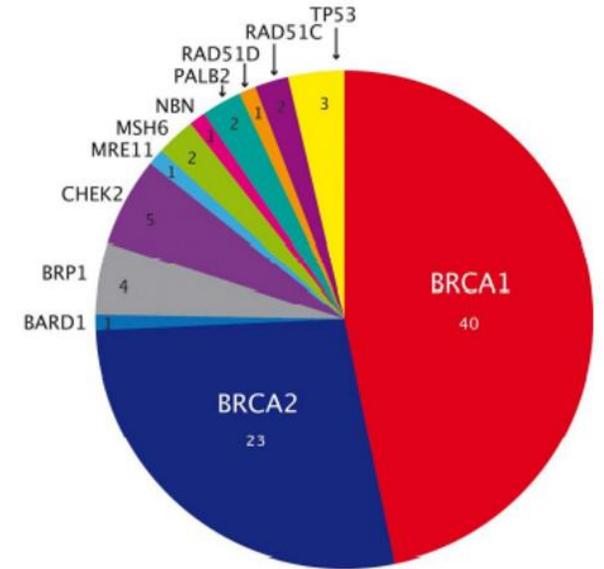
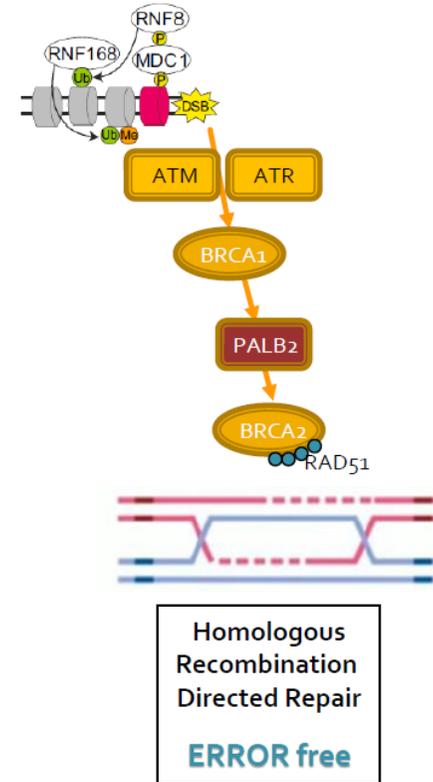
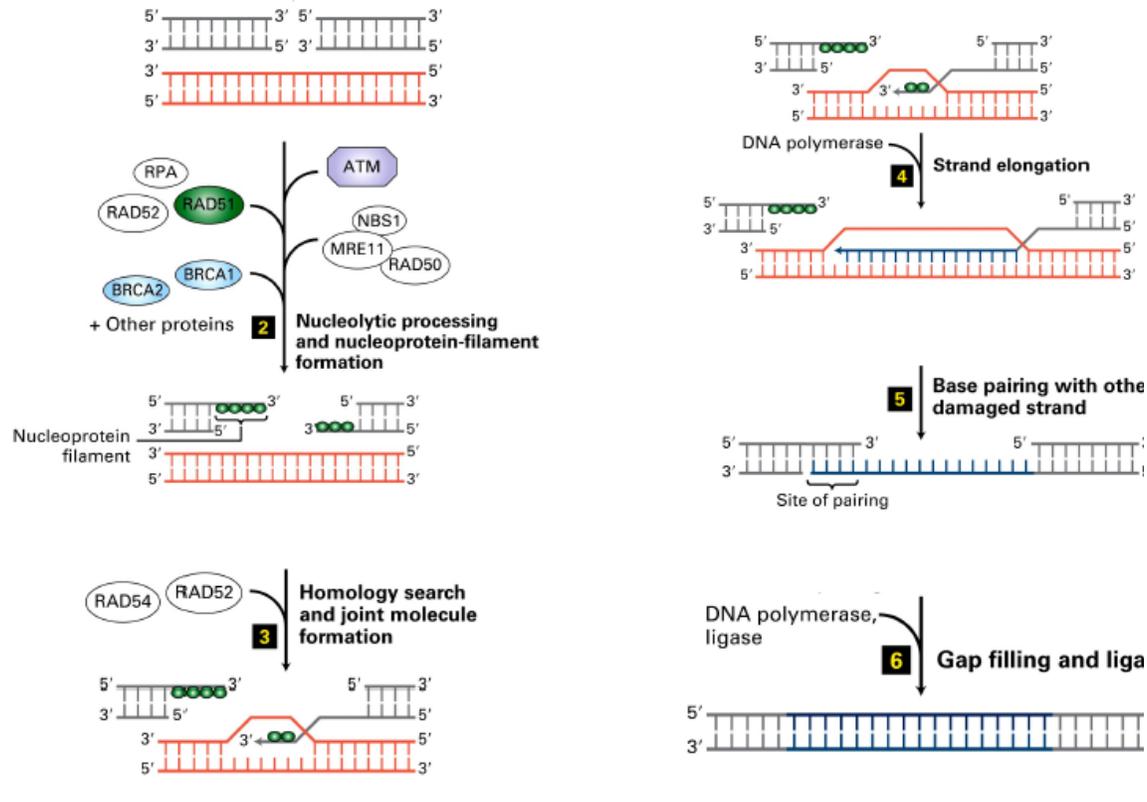
(Modificata da Kuchenbaecker KB, JAMA 2017)

	Mutazione di BRCA1	Mutazione di BRCA2
Rischio di carcinoma ovarico	44% (95% CI, 36%-53%)	17% (95% CI, 11%-25%)



Riparazione delle lesioni a doppio filamento mediante ricombinazione omologa

Cell 173, 972–988, May 3, 2018



Tumor risk for HR non BRCA genes



Gene	Cancer	Absolute risk
<i>ATM</i>	Breast Pancreatic	15-40% 5-10%
<i>ATR</i>	-	-
<i>BARD1</i>	Breast	?
<i>BLM</i>	Breast	?
<i>BRIP1</i>	Ovarian Breast	>10% ?
<i>CHEK2</i>	Breast Ovarian	15-40% -
<i>MRE11A</i>	Breast Ovarian	-
<i>NBN</i>	Breast Ovarian	- -
<i>PALB2</i>	Breast Ovarian Pancreatic	41-60% 3-5% 5-10%
<i>RAD50</i>	Breast Ovarian	-
<i>RAD51C</i>	Breast Ovarian	>10% 15-40%
<i>RAD51D</i>	Breast Ovarian	>10% 15-40%

OVARIAN CANCER

● **Test BRCA sin dal momento della prima diagnosi di carcinoma epiteliale ovarico non mucinoso e non borderline, di carcinoma delle tube di Falloppio o di carcinoma peritoneale primitivo**

VOLUME 30 · NUMBER 21 · JULY 20 2012

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in *BRCA* Mutation-Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group

Kathryn Alsop, Sian Fereday, Cliff Meldrum, Anna deFazio, Catherine Emmanuel, Joshy George, Alexander Dobrovic, Michael J. Birrer, Penelope M. Webb, Colin Stewart, Michael Friedlander, Stephen Fox, David Bowtell, and Gillian Mitchell

The contribution of deleterious germline mutations in *BRCA1*, *BRCA2* and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population FREE

[Honglin Song](#) ✉, [Mine S. Cicek](#), [Ed Dicks](#), [Patricia Harrington](#), [Susan J. Ramus](#), [Julie M. Cunningham](#), [Brooke L. Fridley](#), [Jonathan P. Tyrer](#), [Jennifer Alsop](#), [Mercedes Jimenez-Linan](#) ... [Show more](#)

Human Molecular Genetics, Volume 23, Issue 17, 1 September 2014, Pages 4703–4709, <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu172>

ORIGINAL RESEARCH

Germline *BRCA1* and *BRCA2* Mutations in Ovarian Cancer

Utility of a Histology-Based Referral Strategy

Schrader, Kasmintan A. MBBS; Hurlburt, Jane MSc, RN; Kalloger, Steve E. MSc; Hansford, Samantha BSc; Young, Sean PhD; Huntsman, David G. MD; Gilks, C. Blake MD; McAlpine, Jessica N. MD

[Author Information](#) 

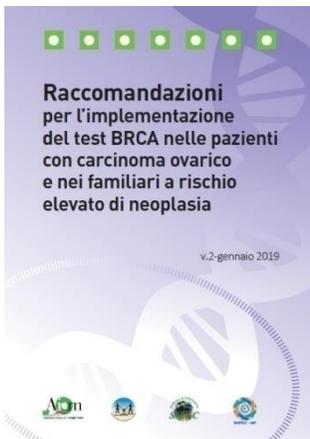
Obstetrics & Gynecology: August 2012 - Volume 120 - Issue 2 Part 1 - p 235-240
doi: 10.1097/AOG.0b013e31825f3576

Human Cancer Biology

BRCA1 and *BRCA2* Mutation Prevalence and Clinical Characteristics of a Population-Based Series of Ovarian Cancer Cases from Denmark

Marie Soegaard, Susanne Kruger Kjaer, Mark Cox, Eva Wozniak, Estrid Hegdall, Claus Hegdall, Jan Blaakaer, Ian J. Jacobs, Simon A. Gayther, and Susan J. Ramus

doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4806 Published June 2008

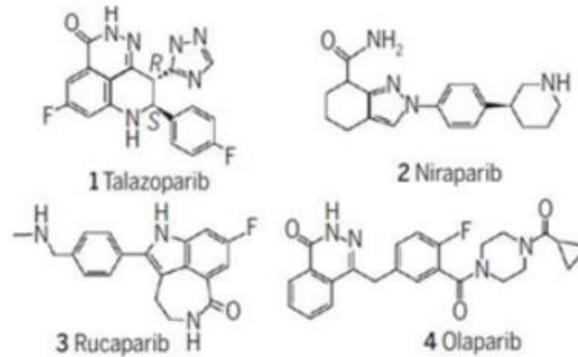


OVARIAN
CANCER

● Test BRCA come test predittivo di efficacia alle terapie antitumorali

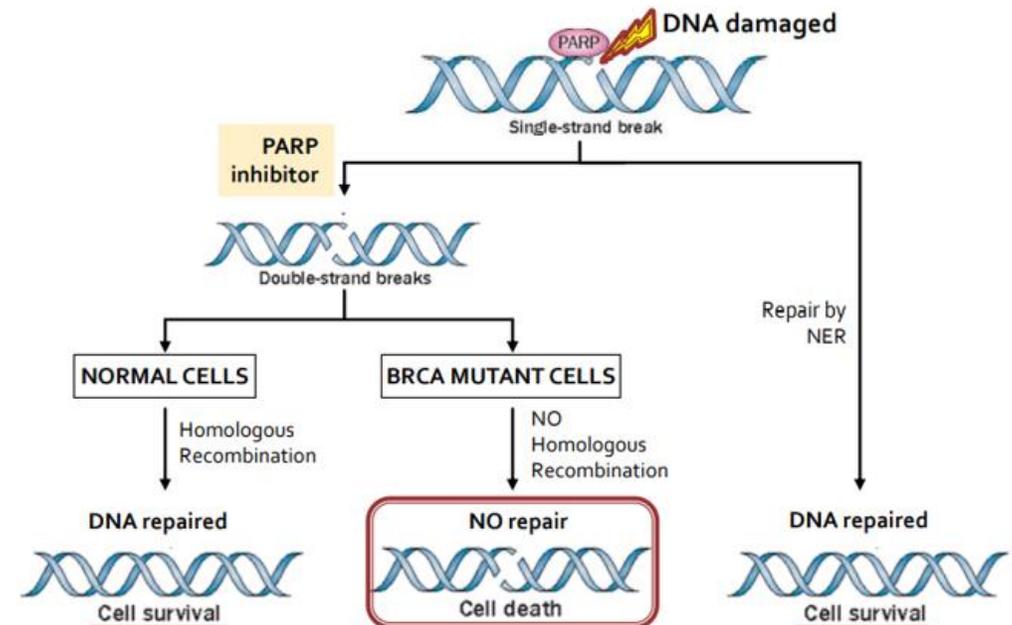
PARP inibitori

Farmaci inibitori della
Poly (ADP-Ribose) Polymerase (PARP)



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

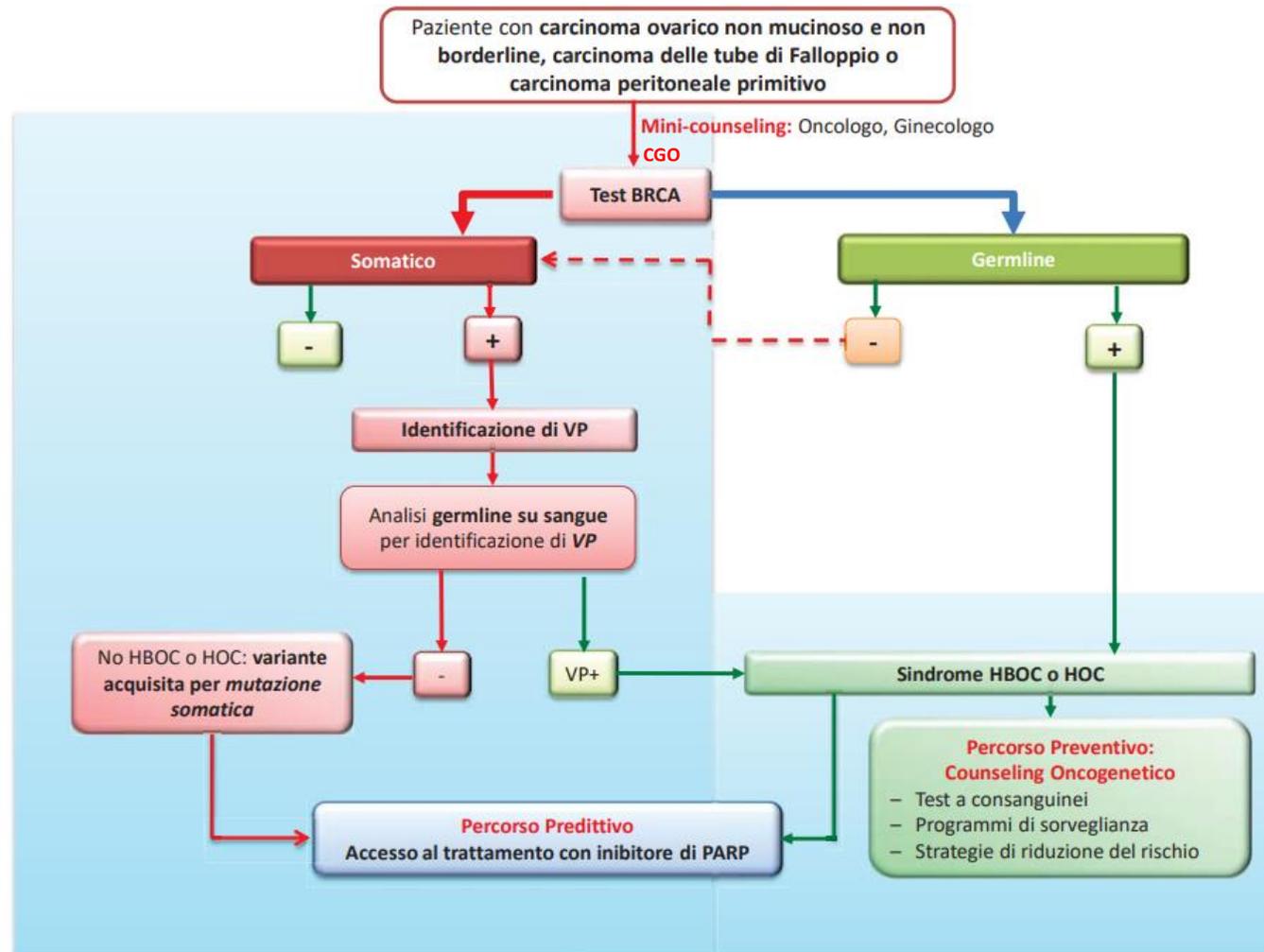


Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma ovarico e nei familiari a rischio elevato di neoplasia

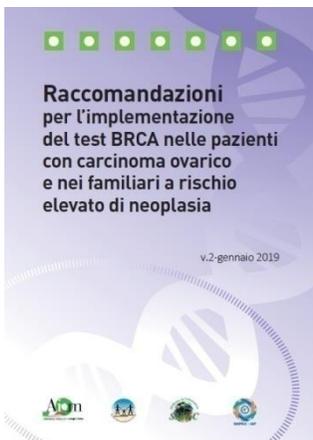
v.2-gennaio 2019

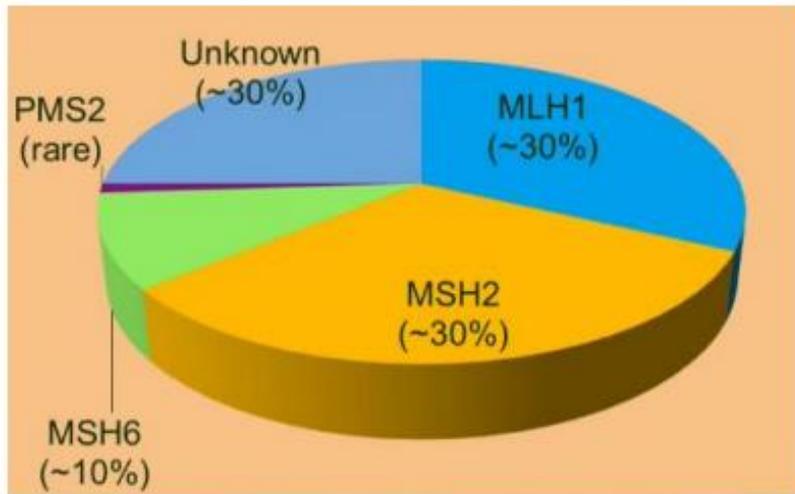
**OVARIAN
CANCER**

Flow chart test BRCA

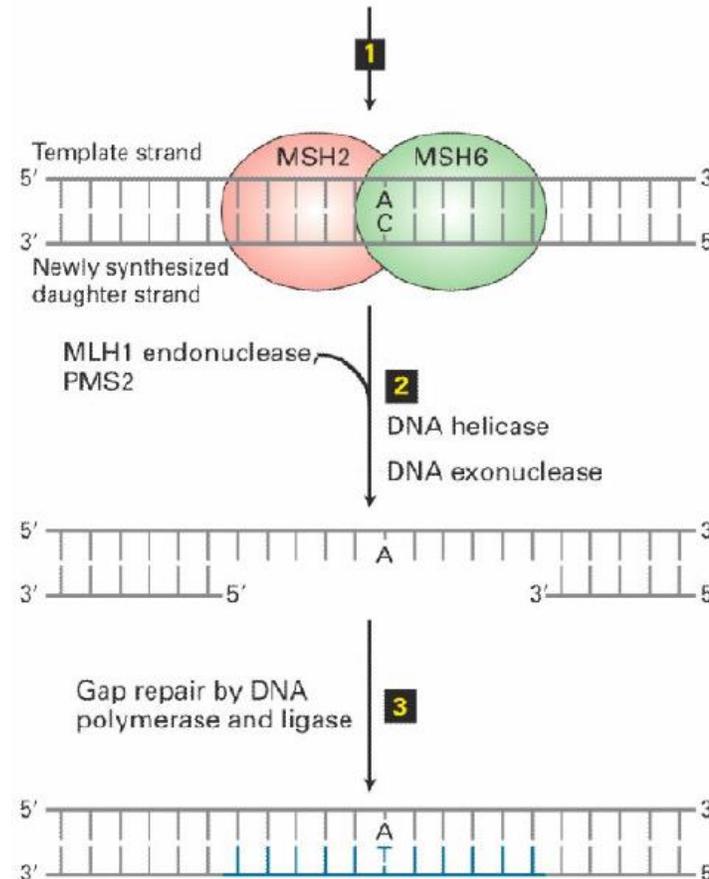


percorso di CGO nei familiari al fine di identificare i portatori ad alto rischio

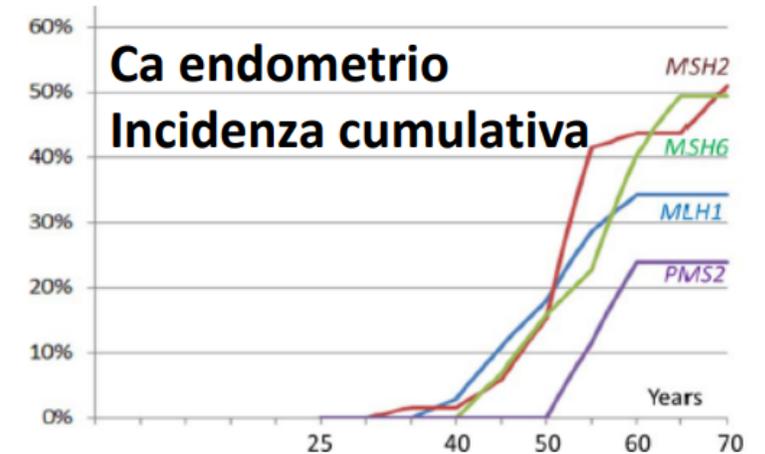




I geni del mismatch repair (MMR)



correggono l'inserzione errata di basi nella catena in formazione durante la duplicazione del DNA



S. di Lynch

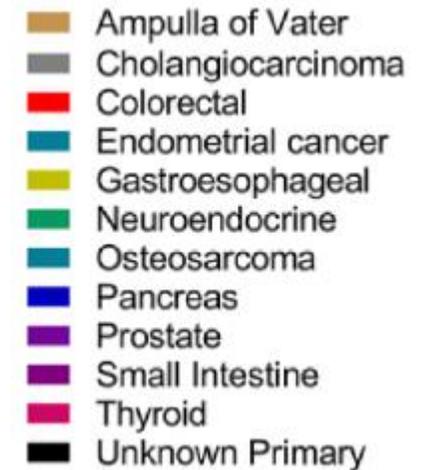
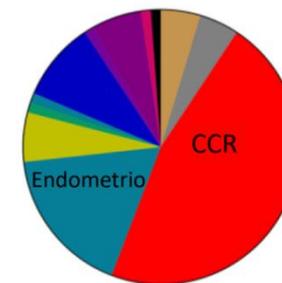
Le linee guida nazionali ed internazionali prevedono che il **test genetico per sospetta Sindrome di Lynch** sia preso in considerazione in pazienti con tumore endometriale sviluppato prima dei 50 anni e in quelle con una storia familiare fortemente significativa di cancro endometriale e/o del colon-retto

Nelle donne con Sindrome di Lynch il rischio è:

25-60% (età media alla diagnosi 48-62 anni) per **carcinoma dell'endometrio**,

4-12% (età media alla diagnosi 42.5 anni- circa il 30% diagnosticato prima dei 40 anni) per **carcinoma ovarico**.

ENDOMETRIAL CANCER



Lynch Syndrome

Gregory Idos, MD, MS¹ and Laura Valle, PhD^{2,3,4}
Created: February 5, 2004; Updated: February 4, 2021.



Poiché emergono costantemente nuovi geni predisponenti a vari tipi di cancro, l'uso di pannelli di geni implicati in particolari forme tumorali eredofamiliari, analizzati mediante NGS, è in aumento nella diagnostica clinica

L'identificazione di un gran numero di nuove mutazioni germinali consente una conoscenza più approfondita della predisposizione al cancro, ma può sollevare molti interrogativi sulla gestione del paziente

The Journal of Molecular Diagnostics, Vol. 21, No. 4, July 2019



the Journal of
Molecular
Diagnostics

jmd.amjpathol.org

Multi-Gene Panel Testing of 23,179 Individuals for Hereditary Cancer Risk Identifies Pathogenic Variant Carriers Missed by Current Genetic Testing Guidelines

Cynthia L. Neben, Anjali D. Zimmer, Will Stedden, Jeroen van den Akker, Robert O'Connor, Raymond C. Chan, Elaine Chen, Zheng Tan, Annette Leon, Jack Ji, Scott Topper, and Alicia Y. Zhou

Quale test genetico?

Analisi di GENI MAGGIORI per fenotipo specifico

- Esperienza diffusa nella consulenza pre- e post- test
- Le mutazioni comportano un alto rischio oncologico
- Linee guida per la gestione del rischio
- Interpretazione «meno» complessa delle varianti di significato incerto (classe 3)



Pannelli MULTI-GENE con geni MAGGIORI e a rischio moderato

- Necessaria esperienza specifica e aggiornamento continuo nella consulenza pre- e post-test
- Riscontro inatteso di mutazioni in geni maggiori senza sospetto clinico
- Incertezza nelle stime di rischio
- Incertezza nella gestione clinica
- Interpretazione complessa e onerosa delle varianti di significato incerto
- Maggiore probabilità di ulteriori approfondimenti



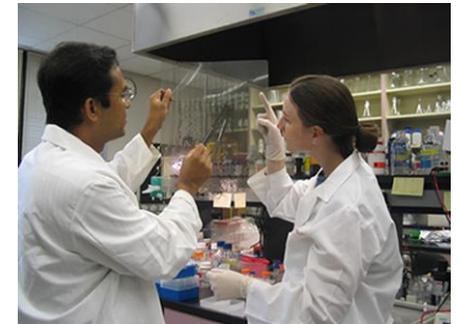
La genetica del cancro si pone oggi nella prospettiva di predire l'insorgenza di un tumore e permettere un protocollo clinico di prevenzione della patologia oncologica



In questo senso i test genetici, effettuati nei Laboratori di Genetica Medica, sono uno strumento fondamentale e poderoso al fianco della Medicina per per l'identificazione dei fattori di rischio



L'analisi e l'anamnesi attenta che rispondono a linee guida ormai ben sperimentate sono sicuramente il supporto migliore per una definitiva accettazione dei test di predisposizione alla malattia oncologica e per l'utilizzo di tutti quegli screening di monitoraggio che risultano fondamentali in un corretto programma di prevenzione





Ordine
Nazionale
Biologi



EVENTO MULTIDISCIPLINARE A CURA DEI
GRUPPI DI STUDIO DI PUGLIA E
BASILICATA ORDINE NAZIONALE DEI
BIOLOGI

Approccio Multidisciplinare alla Biologia del Tumore

Responsabile scientifico:
Dr.ssa Stefania Leone

Sabato 21 Maggio 2022
Bari

Sede del corso: Hotel Excelsior, BARI
Segreteria organizzativa ONB Puglia e Basilicata



PRESIDIO OSPEDALIERO CENTRALE
U. O. C. DI PATOLOGIA CLINICA
Direttore: Dott.ssa Marilina Tampoia
Sezione di Genetica Medica

 genetica@asl.taranto.it

Sede: S.O. "S.S. Annunziata" - Pad. Vinci - I piano, Via F. Bruno 1 Taranto (TA) ☎ 099.4786631

Sede: S.O. "San Marco", Via G. Pignatelli, Grottaglie (TA) ☎ 099.860320

