AMES Group

GENETICA MEDICA • MICROBIOLOGIA • PATOLOGIA CLINICA

BRCA 1 – 2

Mutazioni BRCA 1 - 2

Il tumore della mammella è la neoplasia più frequente nella donna e in Italia circa 8 donne su 100 sviluppano un tumore mammario.

I tumori della mammella e dell'ovaio sono malattie causate dalla combinazione ed interazione di diversi e numerosi fattori di rischio.

La familiarità rappresenta uno dei fattori di rischio noti.

Nell'ambito di una forte familiarità, in presenza di una mutazione genetica predisponente si parla di "rischio ereditario".

Circa un 20% di tutte le neoplasie mammarie sono dovute alla sola familiarità, mentre un 5-10% dipende da una predisposizione ereditaria.

I due geni principalmente coinvolti nella predisposizione ereditaria di tali neoplasie sono il gene BRCA1 (cromosoma 17) ed il gene BRCA2 (cromosoma 13).

Questi geni normalmente controllano la proliferazione cellulare e riparano i tratti cromosomici danneggiati, assicurando che il patrimonio genetico venga trasmesso intatto da una cellula alla cellula figlia.

La presenza di alterazioni (mutazioni) di questi geni determina la perdita del normale controllo che essi operano.

Per questo motivo quando una persona eredita una mutazione a carico dei geni BRCA1 e/o BRCA2, possiede un aumentato rischio di sviluppare, nell'arco della sua vita, un tumore della mammella e/o ovaio.

La letteratura scientifica, inoltre, evidenzia che le neoplasie mammarie e/o ovariche, insorte in pazienti potatrici di una mutazione nei geni BRCA, presentano un comportamento clinico differente da quelle insorte in pazienti senza mutazioni dei geni BRCA, sia in termini di evoluzione di malattia che di risposta alle terapie effettuate.

I tumori che presentano mutazioni in BRCA hanno dimostrato di essere particolarmente sensibili ai composti a base di platino o inibitori di poli-(ADP-ribosio)-polimerasi.

Inoltre, i portatori della mutazione BRCA1 sembrano beneficiare di regimi contenenti antracicline (Bayraktar S, Glück S. BreastCancer Res Treat. 2012).

La determinazione della presenza o meno di una mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2 non riveste, quindi, solo un valore predittivo di rischio per lo sviluppo di neoplasie ovariche e mammarie, ma diventa uno strumento per definire quali pazienti sono eleggibili ad un determinato trattamento.

AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA

Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

Indicazioni Cliniche

Il test genetico viene proposto dal genetista, dal medico oncologo o ginecologo secondo specifici criteri di eleggibilità nell'ambito di una consulenza genetica-oncologica.

IL TEST È PARTICOLARMENTE INDICATO NEI SEGUENTI CASI:

• Neoplasia della mammella con diagnosi <35 anni,

• Neoplasia della mammella triplo-negativa (ER neg, PgRneg, cerb-B2 neg) <50 anni, (la probabilità di mutazione del gene BRCA1 raggiunge il 10-20% nelle pazienti affette da neoplasie della mammella triplo-negative),

• Neoplasia della mammella maschile a qualsiasi età,

• Neoplasia della mammella e dell'ovaio a qualsiasi età,

• Neoplasia sierosa pelvica di alto grado a qualsiasi età,

• Almeno due parenti di primo grado affette da neoplasie della mammella < 50 anni, da neoplasia bilaterale della mammella o da neoplasia ovarica,

• Almeno tre parenti di primo grado affetti da neoplasia della mammella a qualsiasi età.

Tipo di campione

Il test è eseguibile su prelievo ematico o su tessuti tumorali inclusi in paraffina.

AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA

Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

Modalità di esecuzione del test

La ricerca di mutazioni a carico dei geni BRCA1 e BRCA2 può essere eseguita sia su sangue periferico sia su tessuti tumorali inclusi in paraffina.

L'analisi su DNA estratto da sangue periferico permette di evidenziare le varianti costituzionali/ereditarie, cioè trasmissibili ai figli (50% di probabilità per ogni figlio/a).

Il test BRCA eseguito su DNA estratto da tessuto tumorale è in grado di evidenziare sia le varianti acquisite per mutazione somatica sia quelle costituzionali (germinali).

La natura della variante identificata (costituzionale o somatica) deve essere stabilita analizzando contemporaneamente un tessuto non tumorale (sangue o altro tessuto).

Il test eseguito presso il centro AMES, si basa sulla nuova tecnologia di sequenziamento massivo parallelo (NGS) e permette di analizzare l'intera sequenza codificante e le giunzioni esone/introne dei geni BRCA1 e BRCA2.

Il test consente di individuare piccole variazioni della sequenza del DNA (singoli cambiamenti nucleotidici, delezioni/inserzioni di poche paia di basi).

L'identificazione di un'alterazione patogenetica viene sempre confermata con una seconda metodica (sequenziamento di tipo Sanger).

Mediante l'analisi MLPA (Multiplex Ligation Probe dependent Amplification) è possibile identificare la presenza di grandi delezioni e duplicazioni geniche, non rilevabili con la metodica "NGS", aumentando la sensibilità del detection rate.

Il sequenziamento con metodica NGS offre la possibilità, ove richiesto, di poter ampliare lo studio eseguito (BRCA1/2) ad un pannello più esteso di geni (CHEK2, ATM,PALB2, BRIP1, TP53, RAD51C, RAD51D, BARD1, NBN, RAD50, MRE11A, PTEN e CDH1) che hanno, secondo la letteratura scientifica, un'incidenza maggiore nelle neoplasie della mammella e/o dell'ovaio.

Inoltre, il centro Ames mette a disposizione dei suoi pazienti la consulenza genetica pre e post test.

Tempi di refertazione

Circa 30 giorni lavorativi

AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA

Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

Risultati

PRESENZA DI MUTAZIONI PATOGENETICHE:

Il test ha evidenziato mutazioni dei geni BRCA1/BRCA2 che conferiscono un alto rischio di sviluppare il cancro al seno, dell'ovaio o altri tumori.

Non tutti i soggetti con mutazioni patogenetiche di BRCA1/2 sviluppano un tumore, ma hanno un rischio aumentato rispetto alla popolazione generale.

PRESENZA DI MUTAZIONI DI INCERTO SIGNIFICATO CLINICO:

Talvolta può accadere che il test evidenzi mutazioni il cui significato clinico è incerto o sconosciuto, cioè per le quali non è possibile stabilire se siano varianti benigne del gene oppure varianti che conferiscono un maggior rischio di sviluppare il tumore.

ASSENZA DI MUTAZIONI PATOGENETICHE:

Il test non ha identificato mutazioni nei geni BRCA1/2 che conferiscono un rischio aumentato di sviluppare il carcinoma mammario o altri tipi di tumore.

Questi soggetti hanno comunque una probabilità di sviluppare il tumore pari a quello della popolazione generale.

Inoltre, un esito negativo non esclude la presenza di altri fattori di rischio per il carcinoma mammario e ovarico non identificabili con il test BRCA1/2.

AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA
Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

Utilità del test

PER IL PAZIENTE:

• Diagnosi di ereditarietà

• Stima del rischio

• Modifica del trattamento

PER I FAMILIARI:

• Identificazione dei portatori al fine di programmare idonei percorsi di sorveglianza.

ACCURATEZZA DEL TEST

L'esame ha dimostrato, in studi di validazione preclinica, una sensibilità >99,9% nel rilevare le mutazioni nei geni investigati, con percentuali di falsi positivi <0.01%.

Sebbene l'errore dei test sia basso, tuttavia non è escludibile.

AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA

Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

Limiti del test

Il test non evidenzia altre malattie genetiche o geni non specificamente investigati.

L'ESAME INOLTRE NON È IN GRADO DI EVIDENZIARE:

• Mutazioni localizzate nelle regioni introniche oltre ± 10 nucleotidi dalla giunzione esone-introne,

• Delezioni o inserzioni oltre le 5bp,

• Mosaicismi della linea germinale (presenza di mutazioni nei gameti).

L'assenza di mutazioni per i geni investigati non esclude la possibilità di essere portatori di una mutazione localizzata in una regione del genoma non investigata dall'esame.

È possibile che alcune zone del DNA non possano essere sequenziate o che abbiano una copertura inferiore ai limiti fissati nel test per garantire un'analisi accurata delle varianti.

Queste regioni non saranno quindi comprese nell'analisi qualora non superino gli standard qualitativi richiesti.

In alcuni casi, il risultato di un'analisi genomica può rilevare una variante o mutazione del DNA con un significato clinico non certo o determinabile in base alle attuali conoscenze medico-scientifiche.

L'interpretazione delle varianti genetiche si basa sulle più recenti conoscenze disponibili al momento dell'analisi.

Tale interpretazione potrebbe cambiare in futuro con l'acquisizione di nuove informazioni scientifiche e mediche sulla struttura del genoma ed influire sulla valutazione stessa delle varianti.

Alcune patologie possono essere causate o regolate da più di una variante nel suo DNA in uno o più geni.

Alcune di queste varianti possono non essere ancora state identificate o validate dalla comunità scientifica e quindi non essere riportate come patogenetiche al momento dell'analisi.

AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA
Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

AMES Group

GENETICA MEDICA • MICROBIOLOGIA • PATOLOGIA CLINICA

www.centroames.it

Illumina
Propel Certified ™

2018-19
NextSeq

ORGANIZZAZIONE
CON SISTEMA DI
GESTIONE PER LA
QUALITÀ
CERTIFICATO

ISO 9001

Certified Partner
Società Italiana di
Genetica Umana
Certificato
SIGUCERT