

BRCAmut E “FOUNDER EFFECT”: OUTLOOK SU STUDIO ONGOING LONGITUDINALE OSSERVAZIONALE A SINGOLO CENTRO.

Autori: Murgia F.¹, Fumarulo V.V.¹, Crupano F.M.¹, Cannone R.¹, Fascilla F.D.¹, Resta L.², Loizzi V.¹, Cormio G.¹, Marinaccio M.¹, Cicinelli E.¹

¹Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana, Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”, II U.O. di Ginecologia ed Ostetricia, Policlinico di Bari, Bari, Italia.

²Dipartimento di Emergenza e Trapianti di Organi, Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”, U.O. di Anatomia Patologica, Policlinico di Bari, Bari, Italia.

Introduzione: BRCA1(17q21) e 2(13q12.3) sono intensivamente caratterizzati e loro mutazioni germline appaiono la precipua etiologia di HBOC (Hereditary Breast and Ovarian Cancer Sindrome). Delezioni, inserzioni e single-nucleotide polymorphism (SNPs) sono più comuni; “large rearrangements”(LRs) molto meno(1).

Il ricorso più ampio a tecnologie whole-genome e whole-exome sequencing incrementerà l’incidenza di VUS (variants of unknown significance).

Materiali e metodi: L’analisi si basa su dati di 111 pazienti afferite con diagnosi di Carcinoma Sieroso-Papillare dell’Ovaio (SPOC) G3. Previo consenso informato e counselling ciascuna è sottoposta a Sanger+NGS su sangue in EDTA.

Risultati: Al 16/05/2017, 40/111 pazienti (36,0%) sono mutate: 14(12,6%) BRCA2 e 26(23,4%) BRCA1. La singola mutazione più frequente è c.5263_5264insC. Tre delle 40 pazienti hanno in anamnesi HOC e HBC metacroni; una neoplasie sincrone. L’ overall survival (OS) media del braccio BRCAwt è di 47,97 mesi (7-144); l’OS per le BRCAmut è di 56,03 mesi (12-212): 57 mesi per le BRCA1 e 59,4 per le BRCA2. Ciascuna popolazione è trattata in media con ricorso a 1,5 linee di chemioterapia (range 1-4).

Discussione: BRCA1mut implica un rischio maggiore del 50% di HBC e 45% di HOC. La mutazione di BRCA2 aumenta il rischio di HOC (40% vs 1,8% nella popolazione generale). Carrier di entrambe hanno elevato rischio di HBC (80%) o HOC (44%). Il 20% delle donne con SPOC G3 sporadico è BRCA mutato. Gli stessi pattern mutazionali sono responsabili di neoplasie familiari maschili. La Puglia appare un’area a maggior incidenza di mutazioni BRCA (al rapporto con statistiche mondiali): oltre 1/3 della popolazione in esame appare BRCAmut. Visibile è il “founder effect” sulla ricorrenza di una singola mutazione in cluster. Secondo questi dati preliminari la mutazione garantisce un vantaggio prognostico rispetto alle BRCAwt senza significativo divario BRCA1/2.

Conclusioni: L’indispensabilità del test genetico sussiste non solo per la terapia tailored (PARP-inh) ma anche per l’adeguato counselling in quelle due popolazioni che appaiono sempre più differenti dal punto di vista della biologia, prognosi e risposta alla terapia medica. Il corollario a ciò è la individuazione di probandi ed in questo la Puglia è un’area di consistente interesse per la validazione di criteri di prevenzione primaria siano essi ultrasonografici, farmacologici e soprattutto di chirurgia profilattica mini-invasiva.

(1) *Judkins T. et al. Clinical significance of large rearrangements in BRCA1 and BRCA2 Cancer.* 2012 Nov 1; 118(21): 5210-5216.