

Ruolo di BRCA1/2 nel Carcinoma prostatico

Dott.ssa Roberta Gunelli

**Responsabile UOC Urologia
Ospedale Morgagni Pierantoni - Forlì
AUSL della Romagna**

BRCA 1

BRCA 2

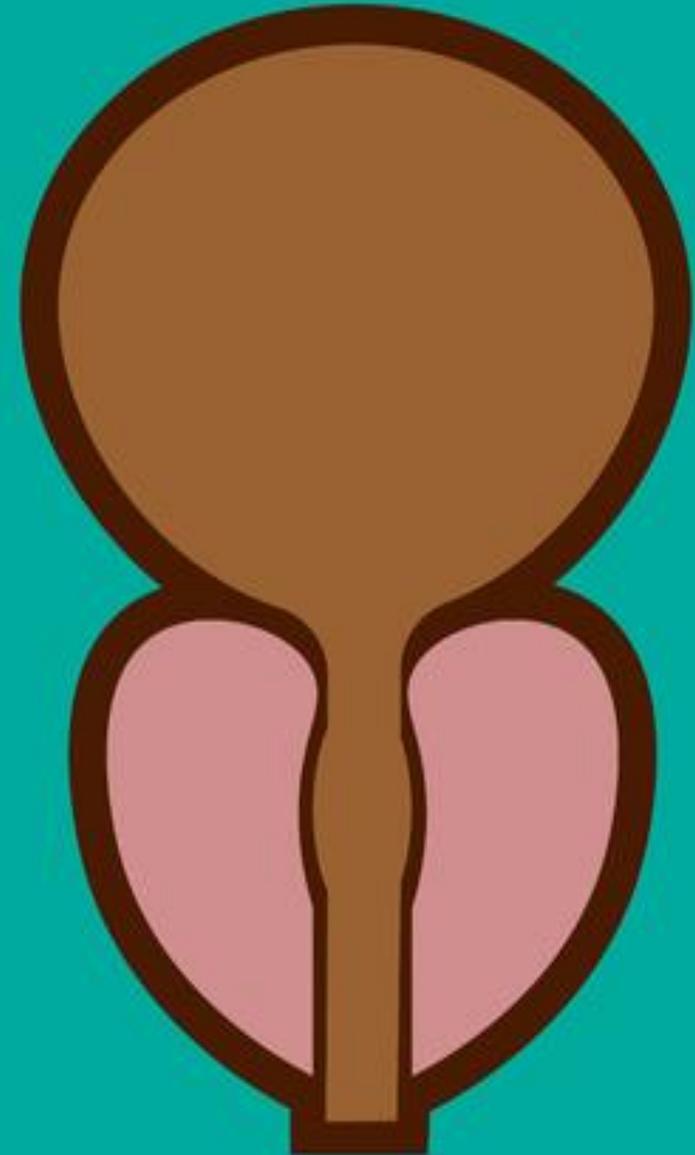


BRCA1/2: non solo carcinoma mammario ed ovarico

GENERE	TIPOLOGIE NEOPLASIE	POPOLAZIONE SENZA MUTAZIONE	BRCA1 (Rischio in %)	BRCA2 (Rischio in %)	DELTA RISCHIO BRCA1	DELTA RISCHIO BRCA2
DONNE	Ca SENO	12%	73	65	6 VOLTE	5 VOLTE
	Ca OVAIO	1,20%	45	15	37 VOLTE	12 VOLTE
	Ca SENO CONTROLATERALE	2,0%	40	26	20 VOLTE	13 VOLTE
UOMINI	Ca PROSTATA	6,0%	17	40	3 VOLTE	7 VOLTE
	Ca MAMMELLA MASCHILE	0,1%	1,8	10	15 VOLTE	83 VOLTE
ENTRAMBI	Ca PANCREAS	0,7%	2	4	3 VOLTE	4 VOLTE
	Ca COLON-RETTO	5,5%	8	6	1,5 VOLTE	1,1 VOLTE
	MELANOMI	1,6%	MAGGIORE RISCHIO	MAGGIORE RISCHIO	MAGGIORE RISCHIO	MAGGIORE RISCHIO

Carcinoma prostatico: fattori di rischio

- Età
- Etnia
- Sindrome metabolica (in particolare ipertensione e circonferenza addominale)
- Diabete, ipercolesterolemia, obesità
- Fattori dietetici (alcol, carne rossa vs pomodori, caffè)
- IBD
- **FAMILIARITÀ**



Familiarità o ereditarietà?

- Gli uomini con anamnesi familiare positiva per carcinoma prostatico hanno un rischio incrementato di PCa (16% vs 10%) e di mortalità (0.56% vs 0.37%) rispetto alla popolazione generale
- Il rischio è pari al doppio in caso di 1 parente di primo grado affetto e aumenta fino a 11 volte in presenza di 2 o più parenti di primo grado affetti

Familiarità o ereditarietà?

Familiarità

- 10-20% dei casi
- Assenza di mutazioni genetiche ereditarie, in presenza di anamnesi familiare positiva
- Varianti poligeniche (SNPs) determinanti un aumento del rischio di sviluppare Pca, in assenza di una vera e propria ereditarietà (predisposizione genetica)

Ereditarietà

- 5-10% dei casi
- Precoce: Comparsa 6-7 anni prima rispetto all'età media di insorgenza
- Presenza di mutazioni geniche ereditarie

Familiarità o ereditarietà?

- >3 casi in famiglia
- PCa in 3 generazioni successive
- >2 uomini nella stessa famiglia con diagnosi prima dei 55 anni

In a large USA population database, HPCa (reported by 2.18% of participants) showed a relative risk (RR) of 2.30 for diagnosis of any PCa, 3.93 for early-onset PCa, 2.21 for lethal PCa, and 2.32 for clinically significant PCa (EAU, Guidelines 2023)



Ereditarietà

- 5-10% dei casi
- Precoce: Comparsa 6-7 anni prima rispetto all'età media di insorgenza
- Presenza di mutazioni geniche ereditarie

Familiarità o ereditarietà?

È necessario valutare la ricerca di mutazioni in uomini con:

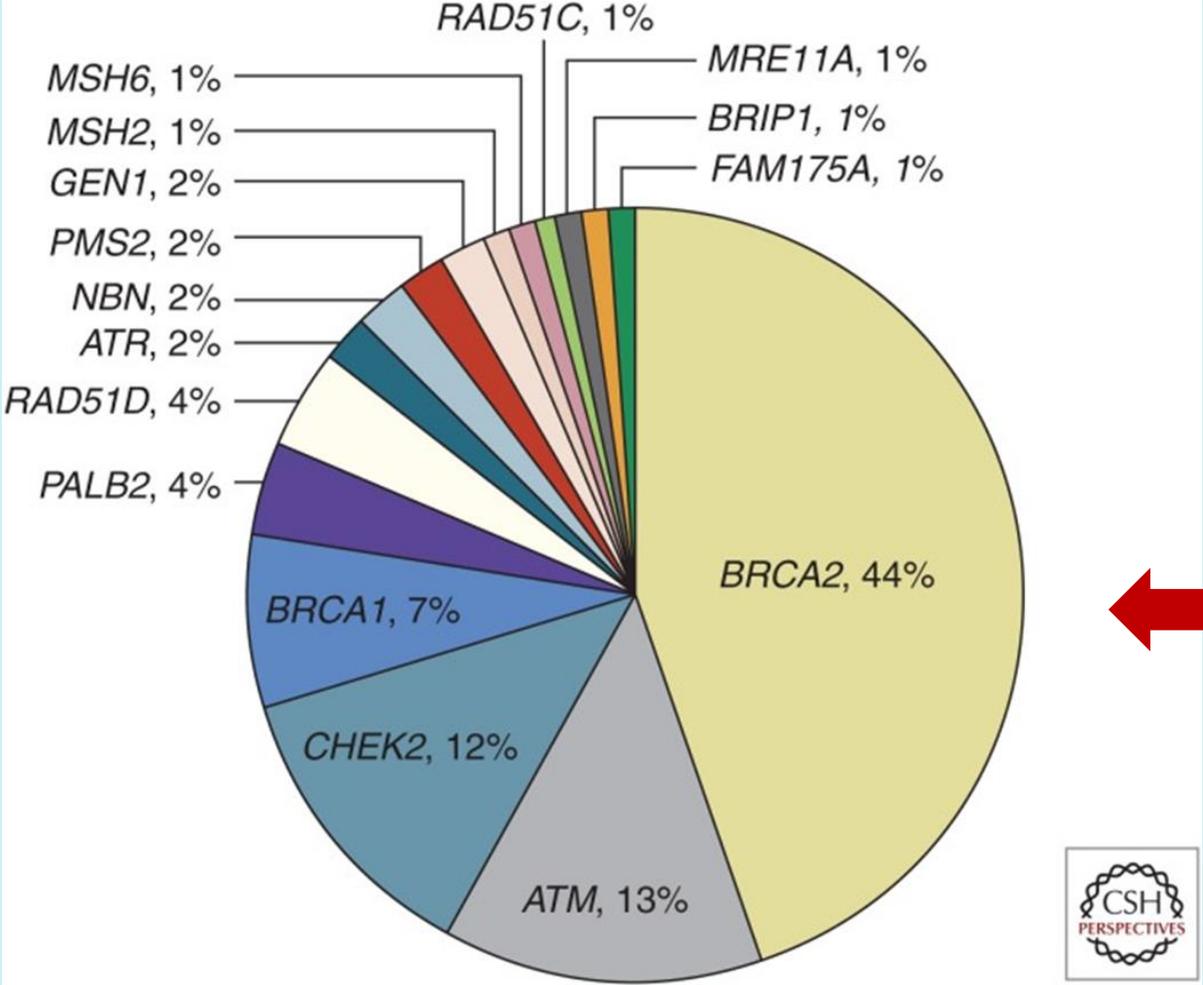
- Diagnosi di PCa ISUP \geq 2 ed almeno un parente di 1°-2°-3° grado con almeno una delle seguenti:
 - Carcinoma mammario <50 anni
 - Carcinoma ovarico
 - Carcinoma pancreatico
 - PCa metastatico indipendentemente qualsiasi età
 - 2 parenti di qualsiasi grado con PCa, mammario, pancreatico
- PCa metastatico

Geni coinvolti nel DDR e PCa

Gene	Location	Prostate cancer risk	Findings
<i>BRCA2</i>	13q12.3	- RR 2.5 to 4.6 [39, 40] - PCa at 55 years or under: RR: 8–23 [39, 41]	<ul style="list-style-type: none"> • up to 12 % of men with metastatic PCa harbour germline mutations in 16 genes (including <i>BRCA2</i> [5.3%]) [31] • 2% of men with early-onset PCa harbour germline mutations in the <i>BRCA2</i> gene [39] • <i>BRCA2</i> germline alteration is an independent predictor of metastases and worse PCa-specific survival [35, 42]
<i>ATM</i>	11q22.3	RR: 6.3 for metastatic PCa [31]	<ul style="list-style-type: none"> • higher rates of lethal PCa among mutation carriers [37] • up to 12% of men with metastatic PCa harbour germline mutations in 16 genes (including <i>ATM</i> [1.6%]) [31]
<i>CHEK2</i>	22q12.1	OR 3.3 [43, 44]	<ul style="list-style-type: none"> • up to 12% of men with metastatic PCa harbour germline mutations in 16 genes (including <i>CHEK2</i> [1.9%]) [31]
<i>BRCA1</i>	17q21	RR: 1.8–3.8 at 65 years or under [45, 46]	<ul style="list-style-type: none"> • higher rates of lethal PCa among mutation carriers [37] • up to 12% of men with metastatic PCa harbour germline mutations in 16 genes (including <i>BRCA1</i> [0.9%]) [31]
<i>HOXB13</i>	17q21.2	OR 3.4–7.9 [32, 47]	<ul style="list-style-type: none"> • significantly higher PSA at diagnosis, higher Gleason score and higher incidence of positive surgical margins in the radical prostatectomy specimen than non-carriers [48]
<i>MMR genes</i> <i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i>	3p21.3 2p21 2p16 7p22.2	RR: 3.7 [49]	<ul style="list-style-type: none"> • Mutations in <i>MMR</i> genes are responsible for Lynch syndrome [50] • <i>MSH2</i> mutation carriers are more likely to develop PCa than other <i>MMR</i> gene mutation carriers [51]

- Più di 100 loci genici associati con PCa
- Tra i più frequenti: **BRCA1, BRCA2, HOXB13, MLH1, MSH2, PMS2, MSH6, EPCAM, ATM, CHEK2, NBN, TP53**
- Il 16.2% dei pz con mCRPC alla diagnosi ha una mutazione in uno dei geni coinvolti nel **DNA damage repair**

PCa: geni coinvolti



BRCA1, BRCA2 e PCa

BRCA1 e 2 sono geni definiti oncosoppressori codificanti per proteine coinvolte nei meccanismi di DNA damage repair (rotture del dsDNA). In caso di mutazioni germline il pattern di ereditarietà è di tipo autosomico dominante.

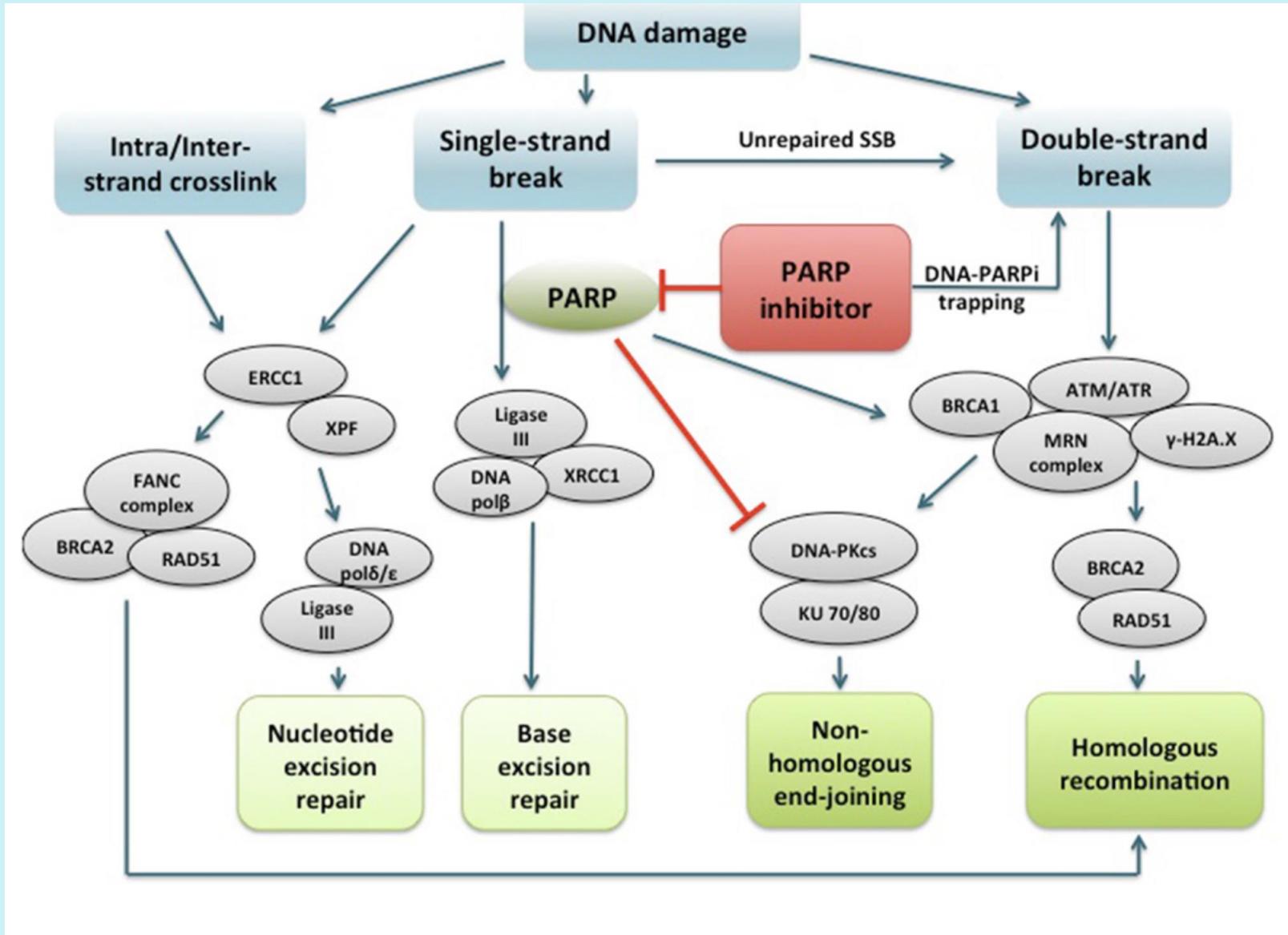
BRCA1*

- Cromosoma 17q21
- Identificato nell'1.1% dei pazienti con PCa
- RR 1.8-3.8 in pz ≤65 anni
- 0.9% dei pz con mPC
- BRCA1 contribuisce alla regolazione del recettore per gli androgeni (AR), coinvolto nel signalling implicato nello sviluppo del PCa

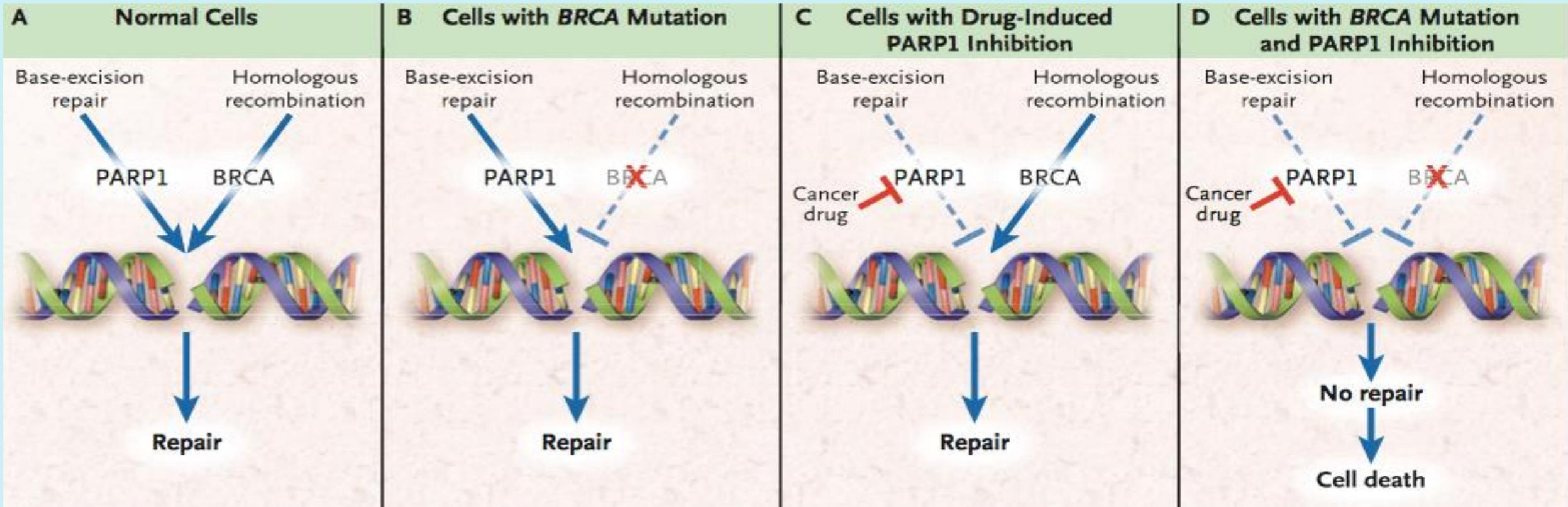
BRCA2*

- Cromosoma 13q12.3
- Identificato nel 4.5% dei pz con PCa
- RR 2.5-4.6
- RR 8-23 in caso di PCa ≤55 anni
- Presente nel 5.2% dei pz con PCa e nel 2% dei pz con PCa ad insorgenza precoce
- Mutazioni germinali di BRCA2 sono predittori indipendenti di metastasi e peggior sopravvivenza cancro specifica

BRCA1/2: meccanismo d'azione



BRCA1/2: meccanismo d'azione



Banerjee et al. Nat Rev Clin Oncol 2010;7:508–19

Feng et al. Mol Cell. 2015;58(6):925-34.

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com



BRCA1, BRCA2 e PCa

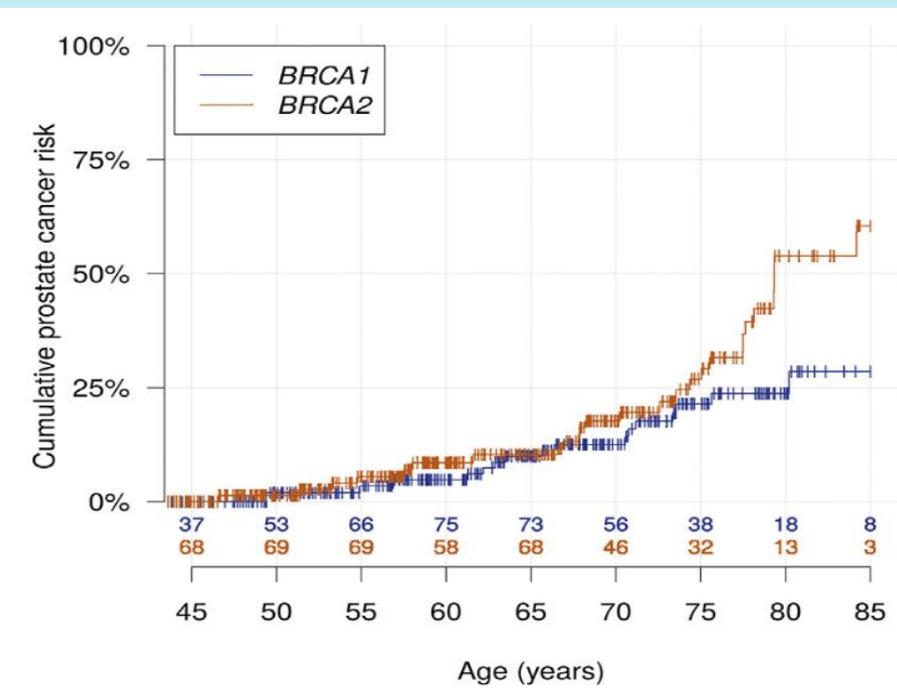
Uno studio prospettico coinvolgente uomini BRCA 1 e 2 mutati ha confermato l'associazione tra BRCA2 e forme aggressive di PCa ereditario

Platinum Priority – Prostate Cancer – Editor's Choice

Editorial by Fatima Karzai, Ravi A. Madan and William L. Dahut on pp. 36–37 of this issue

Prostate Cancer Risks for Male *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study

Tommy Nyberg^{a,*}, Debra Frost^a, Daniel Barrowdale^a, D. Gareth Evans^b, Elizabeth Bancroft^c, Julian Adlard^d, Munaza Ahmed^e, Julian Barwell^f, Angela F. Brady^g, Carole Brewer^h, Jackie Cookⁱ, Rosemarie Davidson^j, Alan Donaldson^k, Jacqueline Eason^l, Helen Gregory^m, Alex Hendersonⁿ, Louise Izatt^o, M. John Kennedy^{p,q}, Claire Miller^r, Patrick J. Morrison^s, Alex Murray^t, Kai-Ren Ong^u, Mary Porteous^v, Caroline Pottinger^w, Mark T. Rogers^x, Lucy Side^y, Katie Snape^z, Lisa Walker^A, Marc Tischkowitz^{B,C}, Rosalind Eeles^{c,D}, Douglas F. Easton^{a,†}, Antonis C. Antoniou^{a,†}



Absolute prostate cancer risk for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers, with the number at risk at each age on the x-axis

PCa e mutazioni BRCA1/2

«..A wide spectrum of pathogenic mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes confers a more aggressive PCa phenotype with a higher probability of locally advanced and metastatic disease and that the presence of a germline *BRCA2* mutation is a prognostic marker associated with **poorer survival**.

Trials analyzing the response of these patients to different **treatment modalities** and molecular studies to identify the key drivers and therapeutic targets of this PCa subgroup are **urgently needed**, as this would enable tailored management for these patients».

VOLUME 31 · NUMBER 14 · MAY 10 2013

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Germline *BRCA* Mutations Are Associated With Higher Risk of Nodal Involvement, Distant Metastasis, and Poor Survival Outcomes in Prostate Cancer

Elena Castro, Chee Goh, David Olmos, Ed Saunders, Daniel Leongamornlert, Malgorzata Tymrakiewicz, Nadiya Mahmud, Tokhir Dadaev, Koveela Govindasami, Michelle Guy, Emma Sawyer, Rosemary Wilkinson, Audrey Ardern-Jones, Steve Ellis, Debra Frost, Susan Peock, D. Gareth Evans, Marc Tischkowitz, Trevor Cole, Rosemarie Davidson, Diana Eccles, Carole Brewer, Fiona Douglas, Mary E. Porteous, Alan Donaldson, Huw Dorkins, Louise Izatt, Jackie Cook, Shirley Hodgson, M. John Kennedy, Lucy E. Side, Jacqueline Eason, Alex Murray, Antonis C. Antoniou, Douglas F. Easton, Zsofia Kote-Jarai, and Rosalind Eeles

BRCA2

- La presenza di mutazioni a carico di BRCA2 rende non funzionante la proteina da esso codificata.

- PCa e mutazione di BRCA2:

- Mutazione germinale: presenza di mutazione germinale di una copia di BRCA2 a cui si associa la perdita del secondo allele, come definito dalla **two-hit hypothesis di Knudson.**
- Mutazione somatica: mutazione a carico di una copia del gene BRCA in una singola cellula, a cui si associa la mutazione a carico del secondo allele

BRCA2-ve	BRCA2+ve
	younger age
	poorly differentiated and aggressive
	worse survival outcomes

EVIDENCES

[Carter et al.]

- GS 3+3 at diagnosis → GS > 4+3 (4,1% BRCA2+ve vs 0,7% BRCA2-ve)
→ GS 3+4 (2,1% BRCA2+ve vs 0,6% BRCA2-ve)
- from localised PC to metastatic castration-resistant PC (mCRPC)

[Gleicher et al.]

- higher PSA values at diagnosis in BRCA2+ve
- GS > 7 (64% BRCA2+ve vs 49% BRCA2-ve)
- T3/T4 staging (41% BRCA2+ve vs 29% BRCA2-ve)
- higher rates of mPC at diagnosis (26% BRCA2+ve vs 8% BRCA2-ve)

[Wokolorczyk et al.]

- GS >8 (75% BRCA2+ve vs 22% BRCA2-ve)
- age at diagnosis (57 years BRCA2+ve vs 61 years BRCA2-ve)

BRCA1/2: mutazioni

Le mutazioni sono più frequentemente SOMATICHE

Tabella 1. Frequenza delle alterazioni genetiche di *BRCA1* e *BRCA2* nel carcinoma prostatico metastatico

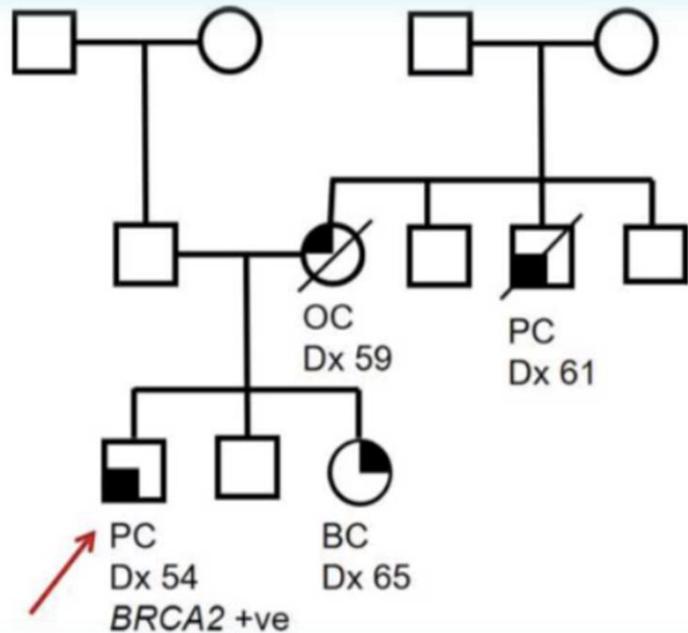
Alterazione genetica	Somatica*	Germinale**
<i>BRCA2</i>	13%	5.3%
<i>BRCA1</i>	<0.3%	0.9%



**Raccomandazioni AIOM
per l'implementazione dell'analisi delle
varianti patogenetiche di *BRCA* nei
pazienti con carcinoma della prostata
metastatico**

Version 2.0
Edizione Marzo 2023

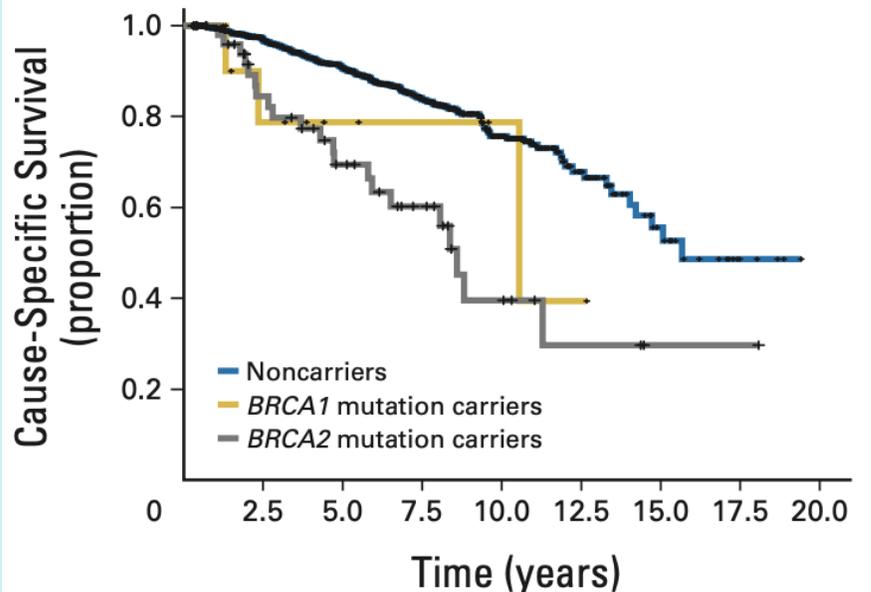
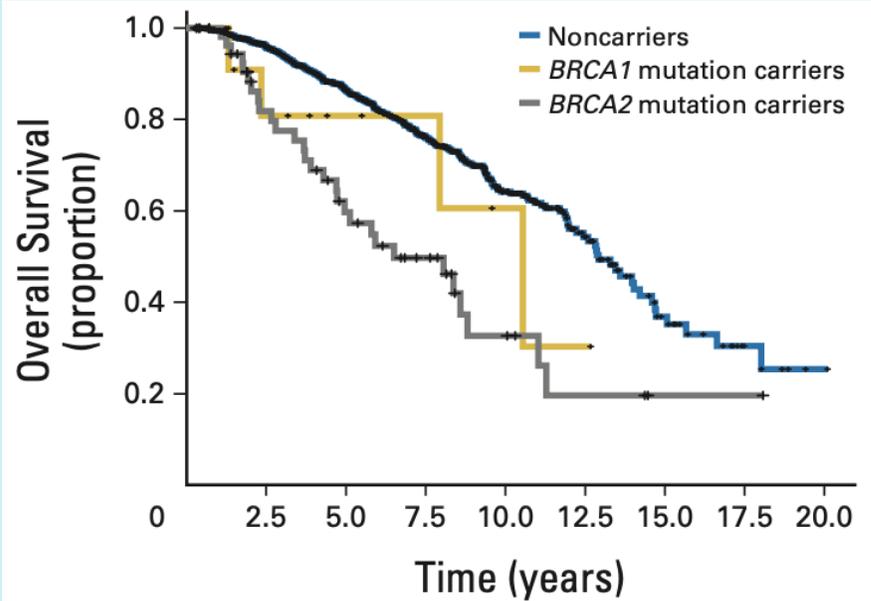
BRCA1/2: screening



Appropriata gestione diagnostica-terapeutica del paziente (rischio insorgenza di secondi tumori)

Screening dei familiari e prevenzione oncologica

BRCA1, BRCA2 e PCa



VOLUME 31 · NUMBER 14 · MAY 10 2013

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Germline *BRCA* Mutations Are Associated With Higher Risk of Nodal Involvement, Distant Metastasis, and Poor Survival Outcomes in Prostate Cancer

Elena Castro, Chee Goh, David Olmos, Ed Saunders, Daniel Leongamornlert, Malgorzata Tymrakiewicz, Nadiya Mahmud, Tokhir Dadaev, Koveela Govindasami, Michelle Guy, Emma Sawyer, Rosemary Wilkinson, Audrey Ardern-Jones, Steve Ellis, Debra Frost, Susan Peock, D. Gareth Evans, Marc Tischkowitz, Trevor Cole, Rosemarie Davidson, Diana Eccles, Carole Brewer, Fiona Douglas, Mary E. Porteous, Alan Donaldson, Huw Dorkins, Louise Izatt, Jackie Cook, Shirley Hodgson, M. John Kennedy, Lucy E. Side, Jacqueline Eason, Alex Murray, Antonis C. Antoniou, Douglas F. Easton, Zsofia Kote-Jarai, and Rosalind Eeles

Analizzando gli outcomes di 2019 pz con PCa (18 *BRCA1+*, 61 *BRCA2+*, 1940 non mutate) è emerso che la presenza della mutazione germinale di *BRCA1/2* è più frequentemente associata ad **ISUP \geq 4**, **pT3/4**, **N+** ed **M+** alla diagnosi, rispetto all'assenza della mutazione.

Inoltre, i pazienti con PCa e mutazioni a livello di *BRCA1-2* hanno peggiori OS e CSS rispetto ai non portatori della mutazione.

BRCA1/2: ricerca della mutazione

5.1.4 Guidelines for germline testing*

Recommendations	Strength rating
Consider germline testing in men with metastatic PCa.	Weak
Consider germline testing in men with high-risk PCa who have a family member diagnosed with PCa at age < 60 years.	Weak
Consider germline testing in men with multiple family members diagnosed with PCa at age < 60 years or a family member who died from PCa.	Weak
Consider germline testing in men with a family history of high-risk germline mutations or a family history of multiple cancers on the same side of the family.	Weak

*Genetic counselling is required prior to germline testing.



PRINCIPLES OF GENETICS AND MOLECULAR/BIOMARKER ANALYSIS

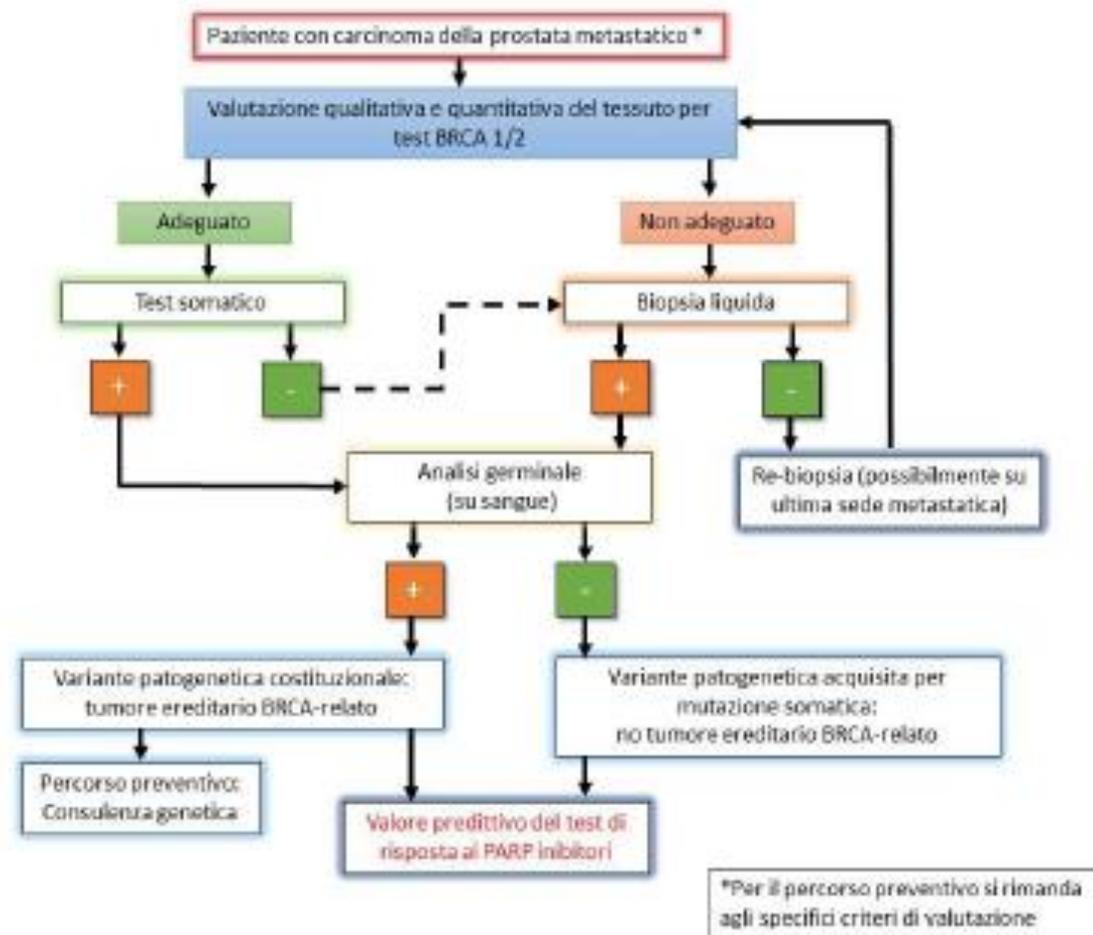
Germline testing is recommended *in patients with a personal history of prostate cancer* in the following scenarios:

- By prostate cancer stage or risk group (diagnosed at any age)
 - ▶ Metastatic, regional (node positive), very-high-risk localized, or high-risk localized prostate cancer
- By family history^a and/or ancestry
 - ▶ ≥1 first-, second-, or third-degree relative with:
 - ◊ breast cancer at age ≤50 y
 - ◊ colorectal or endometrial cancer at age ≤50 y
 - ◊ male (sex assigned at birth) breast cancer at any age
 - ◊ ovarian cancer at any age
 - ◊ exocrine pancreatic cancer at any age
 - ◊ metastatic, regional, very-high-risk, or high-risk prostate cancer at any age
 - ▶ ≥1 first-degree relative (parent or sibling) with:
 - ◊ prostate cancer^b at age ≤60 y
 - ▶ ≥2 first-, second-, or third-degree relatives with:
 - ◊ breast cancer at any age
 - ◊ prostate cancer^b at any age
 - ▶ ≥3 first- or second-degree relatives with:
 - ◊ Lynch syndrome-related cancers, especially if diagnosed <50 y: colorectal, endometrial, gastric, ovarian, exocrine pancreas, upper tract urothelial, glioblastoma, biliary tract, and small intestinal cancer
 - ▶ A known family history of familial cancer risk mutation (pathogenic/likely pathogenic variants), especially in: *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, and *EPCAM*
 - ▶ Ashkenazi Jewish ancestry
- Personal history of breast cancer

Germline testing may be considered *in patients with a personal history of prostate cancer* in the following scenarios:

- By prostate cancer tumor characteristics (diagnosed at any age)
 - ◊ intermediate-risk prostate cancer with intraductal/cribriform histology^c
- By prostate cancer^b AND a prior personal history of any of the following cancers:
 - ◊ exocrine pancreatic, colorectal, gastric, melanoma, upper tract urothelial, glioblastoma, biliary tract, and small intestinal

BRCA1/2: paziente con carcinoma prostatico metastatico



**Raccomandazioni AIOM
per l'implementazione dell'analisi delle
varianti patogenetiche di BRCA nei
pazienti con carcinoma della prostata
metastatico**

Version 2.0
Edizione Marzo 2023

Flow chart delle raccomandazioni AIOM per l'analisi mutazionale BRCA nei pazienti con mPC

Mutazioni BRCA: test genetico



- Può essere richiesto dal genetista, dall'oncologo e dall' urologo, che diventano responsabili di informare adeguatamente il paziente sugli aspetti genetici collegati ai risultati.
- Importanza di un team multidisciplinare → MINI-COUNSELLING per richiesta del test BRCA
- Devono essere definiti dei percorsi aziendali che consentano, oltre alla corretta interpretazione del risultato, una adeguata gestione dei familiari sani risultati positivi al test
- Individuo sano portatore: quali indagini eseguire per una sorveglianza stretta? Come prevenire l'insorgenza di neoplasie BRCA relate?

Mutazioni *BRCA*: test genetico

Test sul tessuto tumorale (biopsia prostatica, pezzo anatomico, biopsia metastasi)

- Identifica la presenza della mutazione nel tessuto patologico
- Possibile eterogeneità nelle mutazioni nel tessuto patologico

Biopsia liquida

- Utile in assenza di adeguato tessuto patologico
- Ricerca la mutazione nel DNA tumorale circolante
- In caso di indisponibilità, è possibile eseguire la ricerca di mutazioni germinali su sangue periferico

Necessità di distinguere mutazioni germinali da somatiche: test su sangue periferico

Il valore predittivo delle mutazioni riscontrate in corso di biopsia liquida è paragonabile a quello ottenuto mediante analisi del tessuto patologico

PCa e mutazioni BRCA1/2: ricerca della mutazione

1) Nel paziente affetto da PCa per una adeguata gestione terapeutica

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

J. de Bono, J. Mateo, K. Fizazi, F. Saad, N. Shore, S. Sandhu, K.N. Chi, O. Sartor, N. Agarwal, D. Olmos, A. Thiery-Vuillemin, P. Twardowski, N. Mehra, C. Goessl, J. Kang, J. Burgents, W. Wu, A. Kohlmann, C.A. Adelman, and M. Hussain

PROfound study

Analizzate 2792 biopsie:

- alterazioni DDR presente nel **28%** dei campioni analizzati
- frequenza simile nel **tumore primitivo (27%) e nel tessuto metastatico (32%)**

N Engl J Med 2020;382:2091-102.

DOI: 10.1056/NEJMoa1911440

Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.

PCa e mutazioni BRCA1/2: trattamento

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

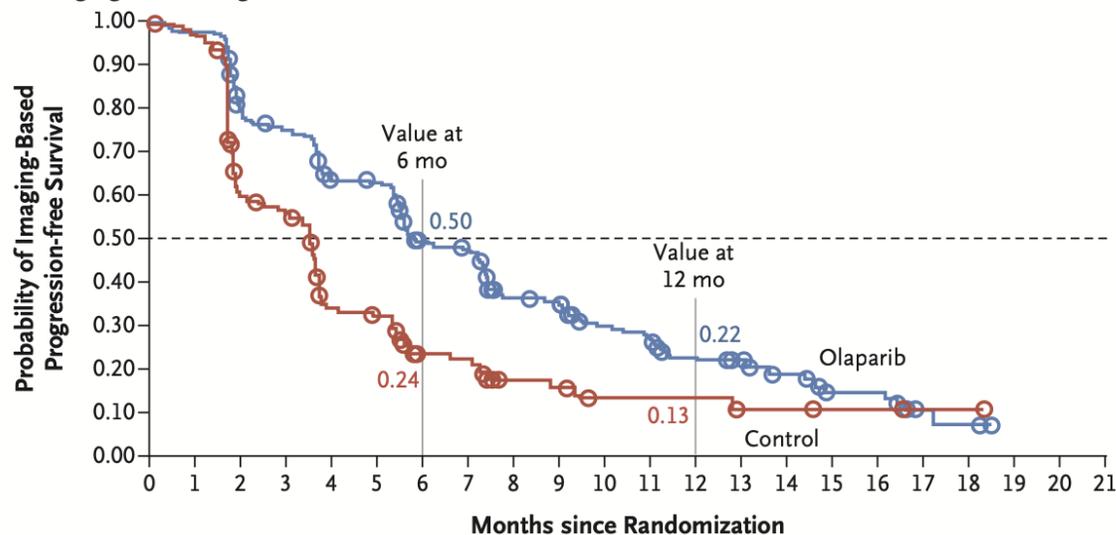
Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

J. de Bono, J. Mateo, K. Fizazi, F. Saad, N. Shore, S. Sandhu, K.N. Chi, O. Sartor, N. Agarwal, D. Olmos, A. Thiery-Vuillemin, P. Twardowski, N. Mehra, C. Goessl, J. Kang, J. Burgents, W. Wu, A. Kohlmann, C.A. Adelman, and M. Hussain

Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: **PROfound** study

Negli uomini con mCRPC e mutazioni a carico di BRCA1/2 o ATM e progressione di malattia in corso di nuove terapie ormonali, Olaparib ha mostrato una imaging based progression free survival migliore rispetto a enzalutamide o abiraterone. Un beneficio è stato osservato anche nei pazienti con mutazioni in altri 15 geni studiati aventi un ruolo nella homologous recombination repair. Tra gli effetti avversi più frequenti di olaparib sono stati segnalati anemia e nausea.

C Imaging-Based Progression-free Survival in Cohorts A and B



No. at Risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Olaparib	256	239	188	176	145	143	106	100	67	63	48	43	31	28	21	11	11	3	2	0	0	0
Control	131	123	73	67	38	35	20	19	9	8	5	5	5	3	3	2	2	1	1	0	0	0

	Median mo
Olaparib	5.8
Control	3.5

Hazard ratio for progression or death, 0.49 (95% CI, 0.38–0.63)
P<0.001

PCa e mutazioni BRCA1/2: ricerca della mutazione

2) Nei familiari del paziente affetto da PCa con lo scopo di identificare gli individui SANI portatori della mutazione



- Ricerca della mutazione nei familiari sani: necessità di supporto psicologico in caso di positività
- Individui sani portatori della mutazione: adeguata sorveglianza per diagnosi precoce, strategie di prevenzione dell'insorgenza di neoplasie BRCA relate
- BRCA e PCa: screening PSA? mpMRI? Biopsia?

IMPACT STUDY

Studio multicentrico: 62 centri

Arruolati 2481 pazienti con età compresa tra 40 e 69 anni.

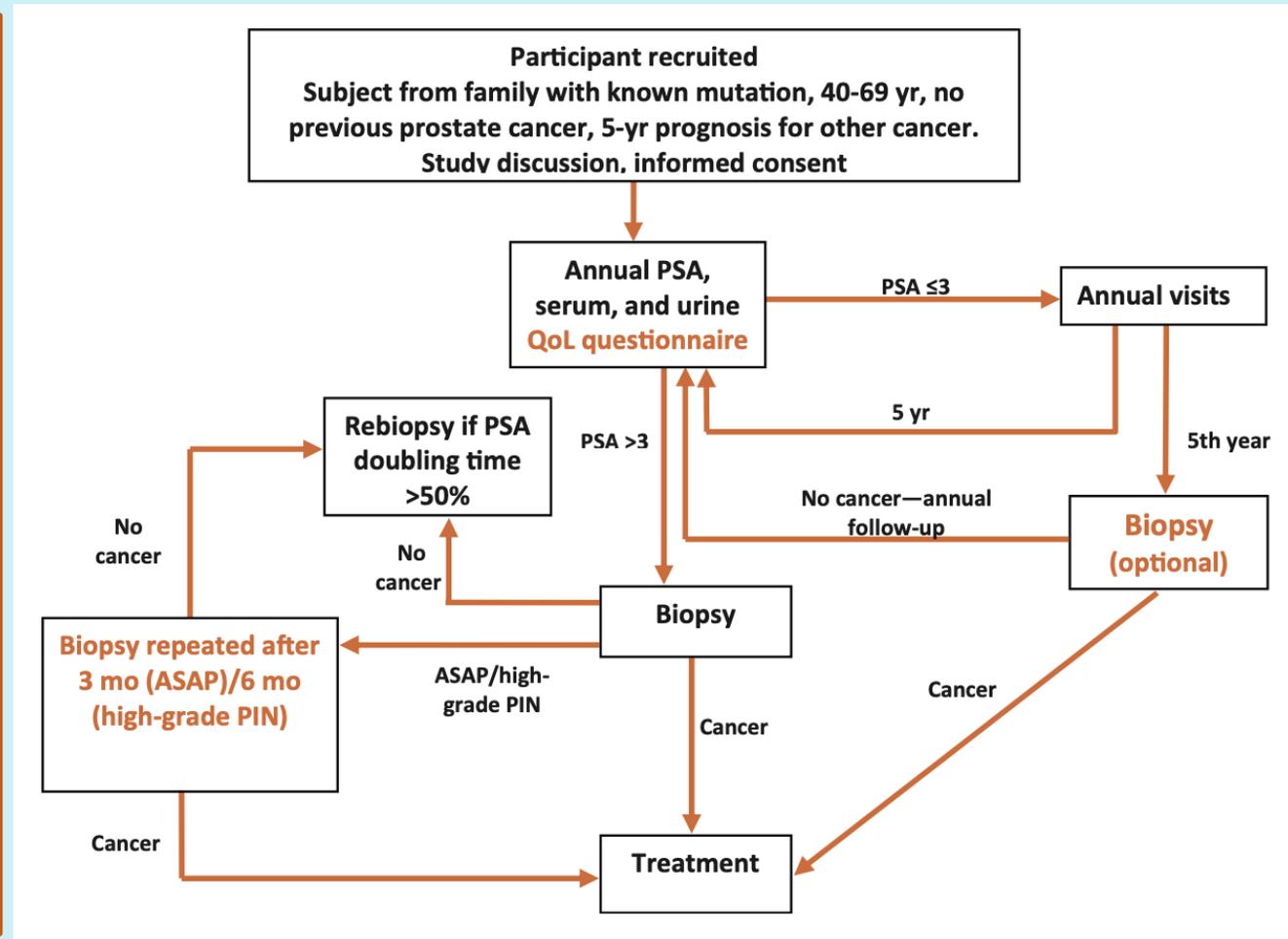
- 791 BRCA1 mutati
- 731 BRCA 2 mutati e 428 controlli

Sottoposti a dosaggio annuale del PSA e a biopsia se PSA > 3 ng/ml.

Risultati: l'8% ha presentato un PSA > 3 ng/ml, e l'84% dei pz è stato sottoposto a biopsia.

PCa identificato nel:

- 2.3% in BRCA1 mutati vs 1.9% in controlli
- 3.3% in BRCA 2 mutati vs 1.6% in controlli



IMPACT study: Il dosaggio del PSA in questa categoria di pazienti è efficace per l'identificazione di malattia a rischio intermedio-alto.

5.1.5 Guidelines for screening and individual early detection

Recommendations	Strength rating
Do not subject men to prostate-specific antigen (PSA) testing without counselling them on the potential risks and benefits.	Strong
Offer an individualised risk-adapted strategy for early detection to a well-informed man with a life-expectancy of at least 10 to 15 years.	Weak
<u>Offer early PSA testing to well-informed men at elevated risk of having PCa:</u> <ul style="list-style-type: none"> men from 50 years of age; men from 45 years of age and a family history of PCa; men of African descent from 45 years of age; <u>men carrying <i>BRCA2</i> mutations from 40 years of age.</u> 	Strong



Offer a risk-adapted strategy (based on initial PSA level), with follow-up intervals of 2 years for those initially at risk: <ul style="list-style-type: none"> men with a PSA level of > 1 ng/mL at 40 years of age; men with a PSA level of > 2 ng/mL at 60 years of age; Postpone follow-up up to 8 years in those not at risk.	Weak
In asymptomatic men with a prostate-specific antigen (PSA) level between 3–10 ng/mL and a normal digital rectal examination (DRE), repeat the PSA test prior to further investigations.	Weak
In asymptomatic men with a PSA level between 3–10 ng/mL and a normal DRE, use one of the following tools for biopsy indication: <ul style="list-style-type: none"> risk-calculator, provided it is correctly calibrated to the population prevalence; magnetic resonance imaging of the prostate; an additional serum, urine biomarker test. 	Strong
Stop early diagnosis of PCa based on life expectancy and performance status; men who have a life-expectancy of < 15 years are unlikely to benefit.	Strong

BRCA e Pca: PSA vs mpMRI

Imaging-based prostate cancer screening among BRCA mutation carriers—results from the first round of screening

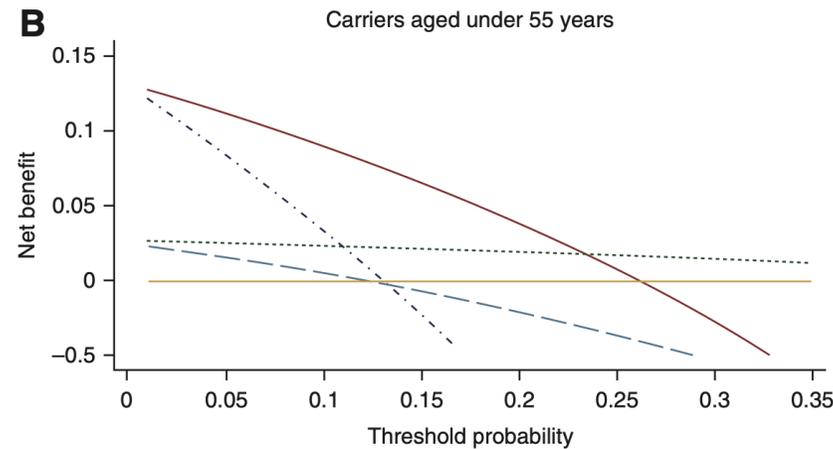
N. Segal¹, Y. Ber¹, O. Benjaminov², S. Tamir³, M. Yakimov⁴, I. Kedar⁵, E. Rosenbaum⁶, S. Sela¹, R. Ozalvo¹, L. Shavit-Grievink¹, D. Keder¹, J. Baniel^{1,7} & D. Margel^{1,7*}

¹Division of Urology, Rabin Medical Center, Petah-Tikva; ²Division of Imaging, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem; Departments of ³Imaging; ⁴Pathology, Rabin Medical Center, Petah-Tikva; ⁵The Raphael Recanati Genetic Institute, Rabin Medical Center, Petah-Tikva; ⁶Davidoff Cancer Centre, Rabin Medical Center, Petah Tikva; ⁷Department of Surgery, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

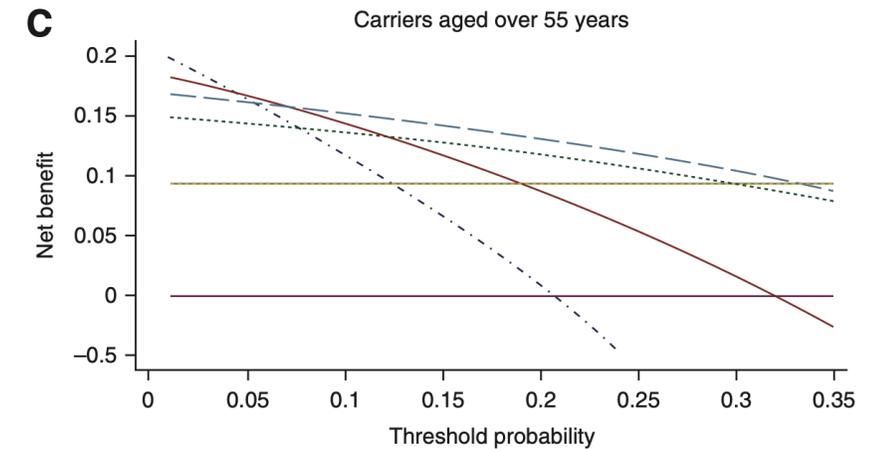


Available online 18 September 2020

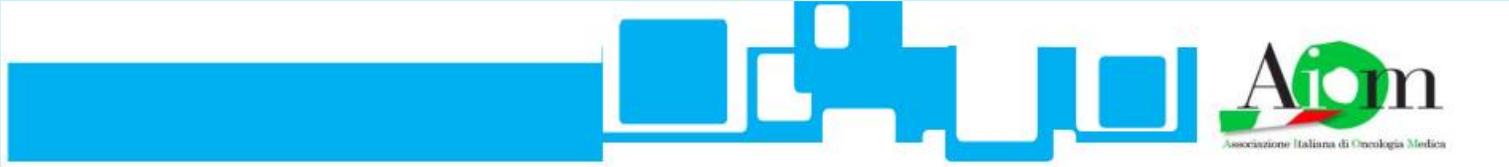
«Young carriers could benefit from initial MRI screening. BRCA carriers aged older than 55 years should use PSA and be referred to mpMRI if elevated».



····· Diagnose all
 — PSA > 3
 — PI-RADS ≥ 3
 - - - Age-stratified PSA and PI-RADS ≥ 3
 — Diagnose none
 — Age-stratified PSA
 ····· PSA > 3 and PI-RADS ≥ 3



····· Diagnose all
 — PSA > 3
 — PI-RADS ≥ 3
 - - - Age-stratified PSA and PI-RADS ≥ 3
 — Diagnose none
 — Age-stratified PSA
 ····· PSA > 3 and PI-RADS ≥ 3



**Raccomandazioni AIOM
per l'implementazione dell'analisi delle
varianti patogenetiche di *BRCA* nei
pazienti con carcinoma della prostata
metastatico**

**Version 2.0
Edizione Marzo 2023**

Raccomandazioni AIOM per l'implementazione dell'analisi delle varianti patogenetiche di *BRCA* nei pazienti con carcinoma della prostata metastatico

Version 2.0
Edizione Marzo 2023

In collaborazione con:



Coordinatore:

Ugo De Giorgi, IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori IRST Dino Amadori, Meldola

Segretario Scientifico:

Antonio Russo, Dip. Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università di Palermo

Estensori:

AIOM

Giordano Beretta, Oncologia medica Ospedale Spirito Santo ASL Pescara

Vincenza Conteduca, Oncologia Medica, Università di Foggia, Foggia

Laura Cortesi, Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena, Modena

Emilio Francesco Giunta, IRCCS Istituto Romagnolo Studio dei Tumori (IRST) Dino Amadori, Meldola

Lorena Incorvaia, Dip. Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica Avanzata, Università di Palermo

Sandro Pignata, Dipartimento uro-ginecologico, IRCCS Istituto Nazionale Tumori "Pascale", Napoli

Marcello Tucci, Oncologia Medica, Ospedale "Cardinal Massaia", Asti

Fondazione AIOM

Stefania Gori, Oncologia Medica, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR)

SIAPEC-IAP

Maurizio Colecchia, Anatomia Patologica, Università Vita-Salute Ospedale San Raffaele (HSR), Milano

Matteo Fassan, Anatomia Patologica, Dipartimento di Medicina, Università di Padova, Padova

Umberto Malapelle, Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi Federico II, Napoli

Caterina Marchiò, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, Torino; Anatomia Patologica, FPO-IRCCS di Candiolo

SIBIOC

Ettore Capoluongo, Università Federico II e CEINGE, Napoli

SIF

Romano Danesi, Farmacologia Clinica e Farmacogenetica, Università di Pisa

Marzia Del Re, Farmacologia Clinica e Farmacogenetica, Università di Pisa

SIGU

Paola Ghiorzo, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino e Università di Genova, Genova

Maurizio Genuardi, Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS e Università Cattolica e Sacro Cuore, Roma

Daniela Turchetti, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna e Università di Bologna, Bologna

AURO

Roberta Gunelli, Urologia, Ospedale Pierantoni, Forlì

SIU

Walter Artibani, Urologia, Policlinico di Abano Terme (Padova)

SIURO

Alberto Lapini, Urologia, Ospedale Careggi, Firenze

UROP

Giuseppe Ludovico, Urologia, Ospedale Miulli, Acquaviva delle Fonti

AIRO

Roberto Pacelli, Radioterapia, Università degli Studi Federico II, Napoli

aBRCA d'Abra ETS

Ornella Campanella, aBRCA d'Abra ETS

Revisori:

Sergio Bracarda, Oncologia Medica e Traslazionale, Azienda Ospedaliera Santa Maria, Terni

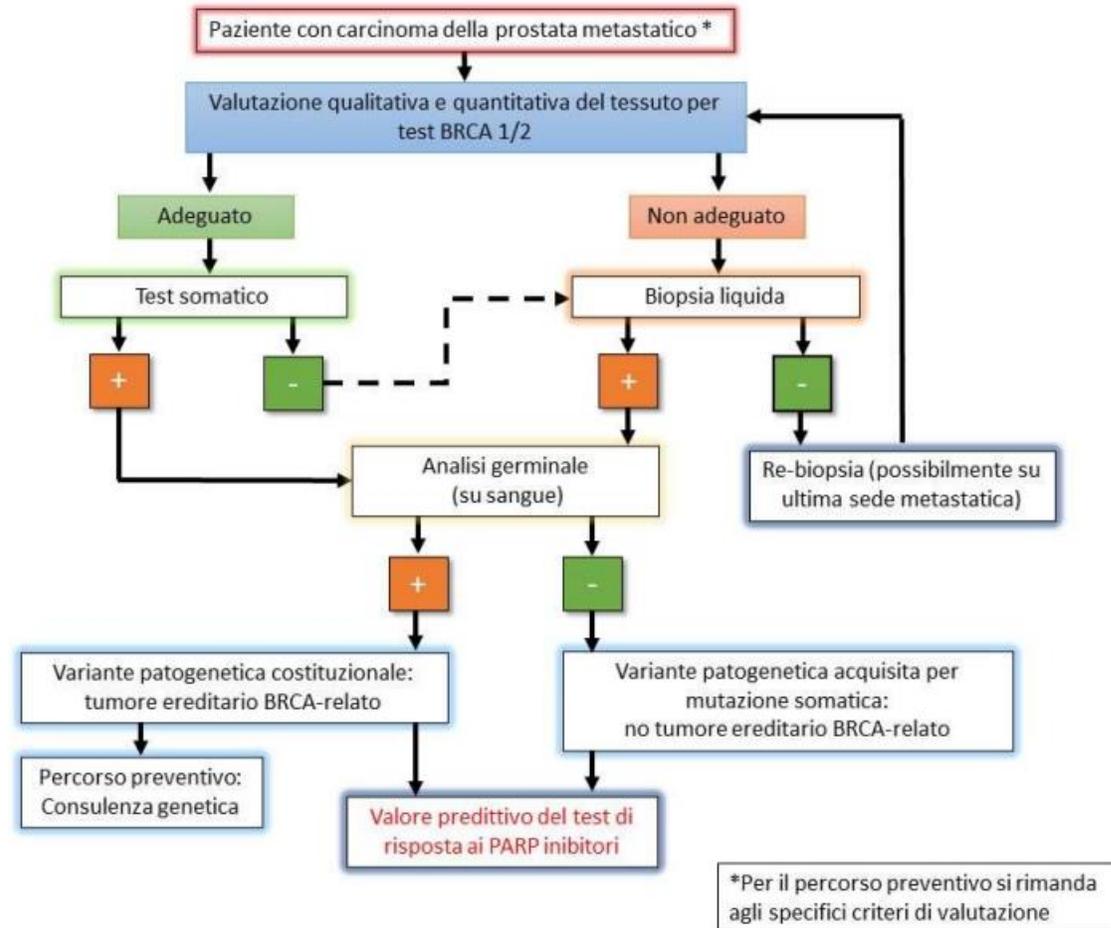
Orazio Caffo, Oncologia Medica, Ospedale Santa Chiara, Trento

Giuseppe Procopio, Oncologia genitourinaria, IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano

**Raccomandazioni AIOM
per l'implementazione dell'analisi delle
varianti patogenetiche di *BRCA* nei
pazienti con carcinoma della prostata
metastatico**

Version 2.0
Edizione Marzo 2023

Figura 1. Flow chart delle raccomandazioni AIOM dell'analisi delle varianti patogenetiche di *BRCA* nei pazienti con carcinoma della prostata metastatico



**Raccomandazioni AIOM
per l'implementazione dell'analisi delle
varianti patogenetiche di *BRCA* nei
pazienti con carcinoma della prostata
metastatico**

Version 2.0
Edizione Marzo 2023

- Il panel raccomanda di identificare modalità organizzative che assicurino la corretta interpretazione dei risultati del test a scopo clinico, la corretta gestione dei familiari a rischio nel caso in cui si identifichi una variante patogenetica ereditaria, e la corretta valutazione genetica dei casi in cui il test *BRCA* sia risultato non informativo.
- Appaiono indispensabili dei PDTA in cui vengano indicate, in modo chiaro per i pazienti e i loro familiari, le funzioni e le responsabilità dell'équipe oncologica, del laboratorio per l'esecuzione del test genetico somatico e germinale e dell'équipe di genetica clinica oncologica, nelle varie fasi del percorso individuato.

Take home messages

- Le mutazioni associate a PCa coinvolgono geni implicati nel DDR
- Le mutazioni sono più frequentemente SOMATICHE.
- In caso di mutazioni germinali, le implicazioni sulla pratica clinica sono notevoli
- Quando richiedere il test genetico?
- Screening genetico:
 - Ricerca delle mutazioni nel paziente affetto → impatto sulla terapia (PARPi)
 - Paziente sano portatore della mutazione → screening e diagnosi precoce. Prevenzione? Secondi tumori?

CHI e QUANDO:



Tabella 2. Criteri per accesso alla consulenza genetica oncologica sia per i pazienti che per i familiari a rischio.

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 o 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 o borderline a qualsiasi età
-	Carcinoma mammario bilaterale
-	Carcinoma mammario maschile
Storia personale di carcinoma mammario > 50 anni e familiarità per carcinoma mammario, ovarico in 2 o più parenti in primo grado ^{a,b} tra loro (di cui uno in primo grado con lei ^{a,b})	
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
-	Almeno 3 membri della famiglia con adenocarcinoma del pancreas
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	

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

^b Per il lato paterno della famiglia, considerare anche familiari di secondo grado (nonna, zie)

^c Grade Group 1 according to ISUP¹⁶