

Università di Torino
Dipartimento di Genetica
Biologia e Biochimica



barbara pasini

Tumore della mammella rischio eredo-familiare

**problematiche
linee guida
ipotesi di progetto regionale**



Tumore della mammella e rischio eredo-familiare

Chi necessita di una sorveglianza diversa dallo screening ?

- componente genetica del rischio
- contesto della Regione Piemonte
- definizione di alto rischio
- linee guida “regionali”
- problematiche organizzative
- ipotesi di reclutamento “attivo”



Tumore della mammella geni e rischio oncologico



TP53 (sindrome di Li Fraumeni)
BRCA1 – BRCA2

RR= 10

LKB1 (sindrome di Peutz-Jeghers)
pTEN (sindrome di Cowden)
eterozigoti mut PALB2

RR= 3-4

eterozigoti per mut CHEK2, BRIP1,
RAD51C, NBS1, MRE11, RAP80, ATM

RR= 2-3

varianti polimorfiche in geni correlati
al metabolismo di ormoni, cancerogeni
al riparo del DNA, controllo del ciclo cellulare..

RR< 1.3

penetranza
(rischio)

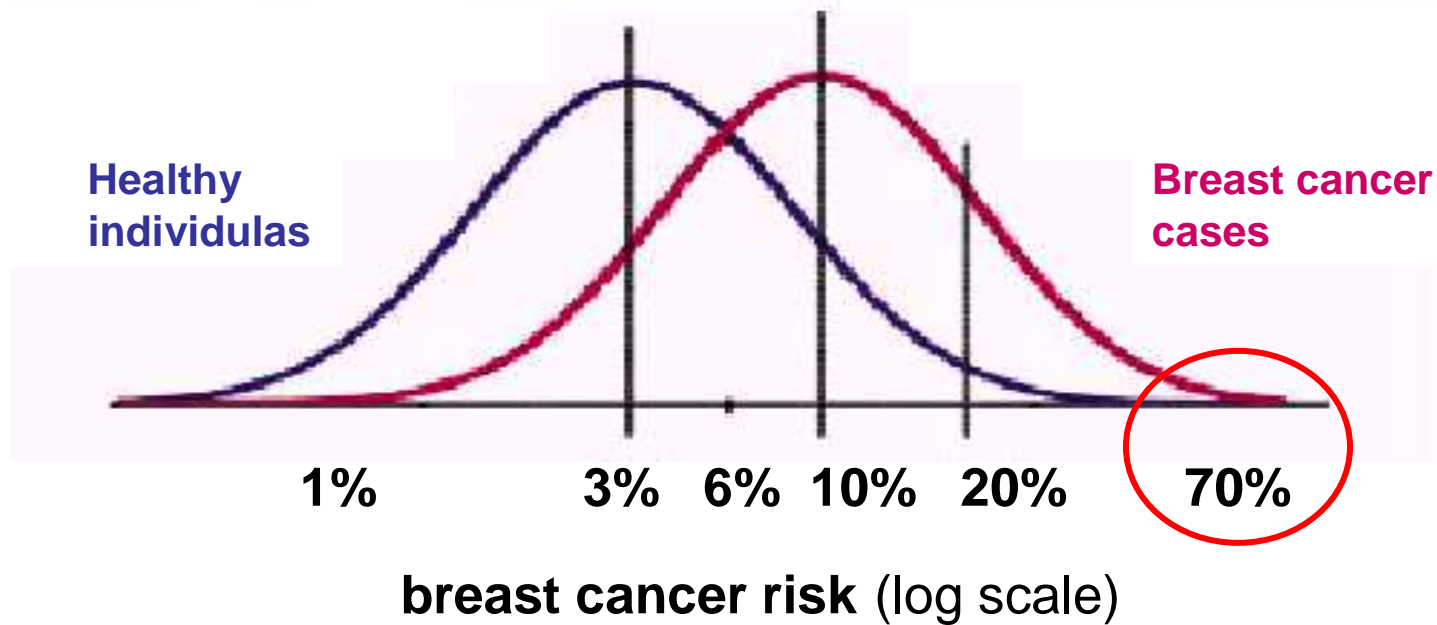
**molti geni (mutazioni rare)
per una malattia frequente !**

**mutazioni geni “alto rischio”
BRCA1, BRCA2, TP53**

mutazioni geni “medio rischio”

varianti sfavorevoli e fattori di rischio

varianti favorevoli e fattori protettivi





“domanda” di consulenza genetica oncologica

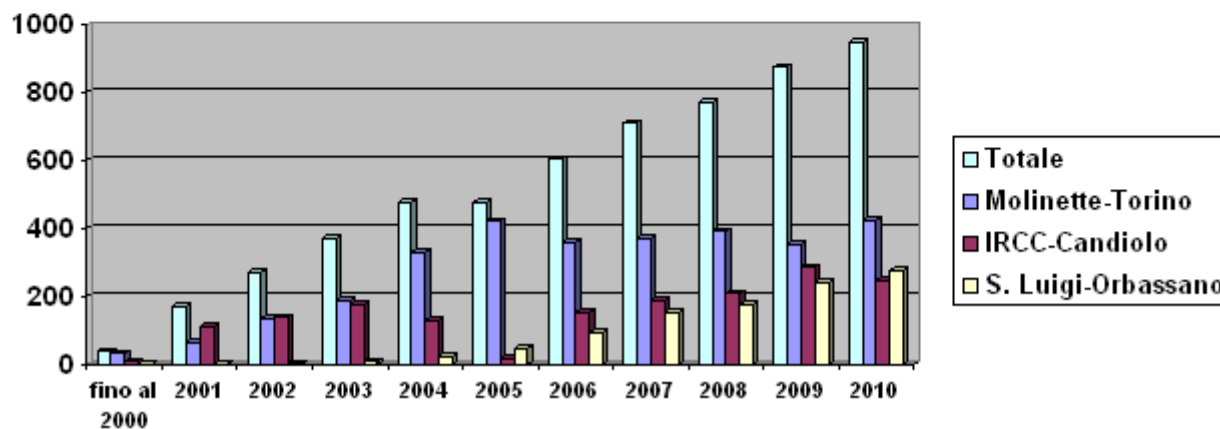
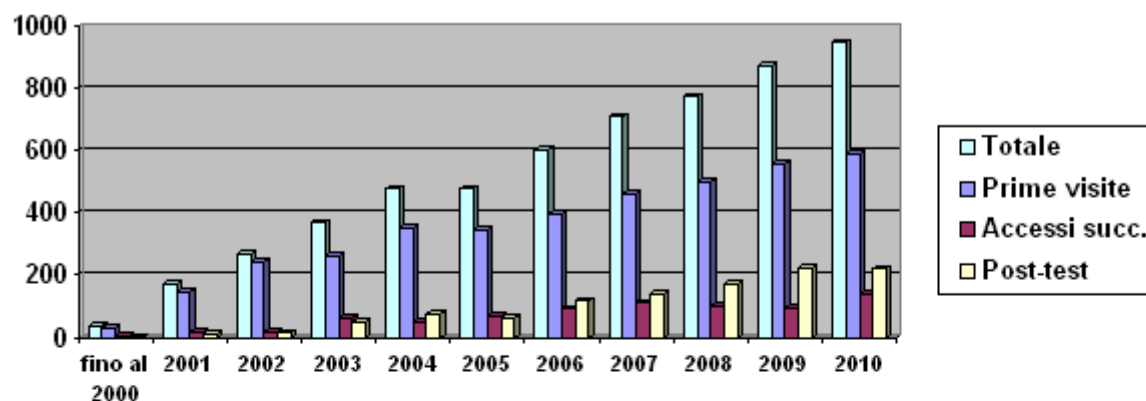
Regione Piemonte
dal 2001 al 31.12.2010

947 accessi nel 2010

5709 accessi

3914 individui

2238 famiglie

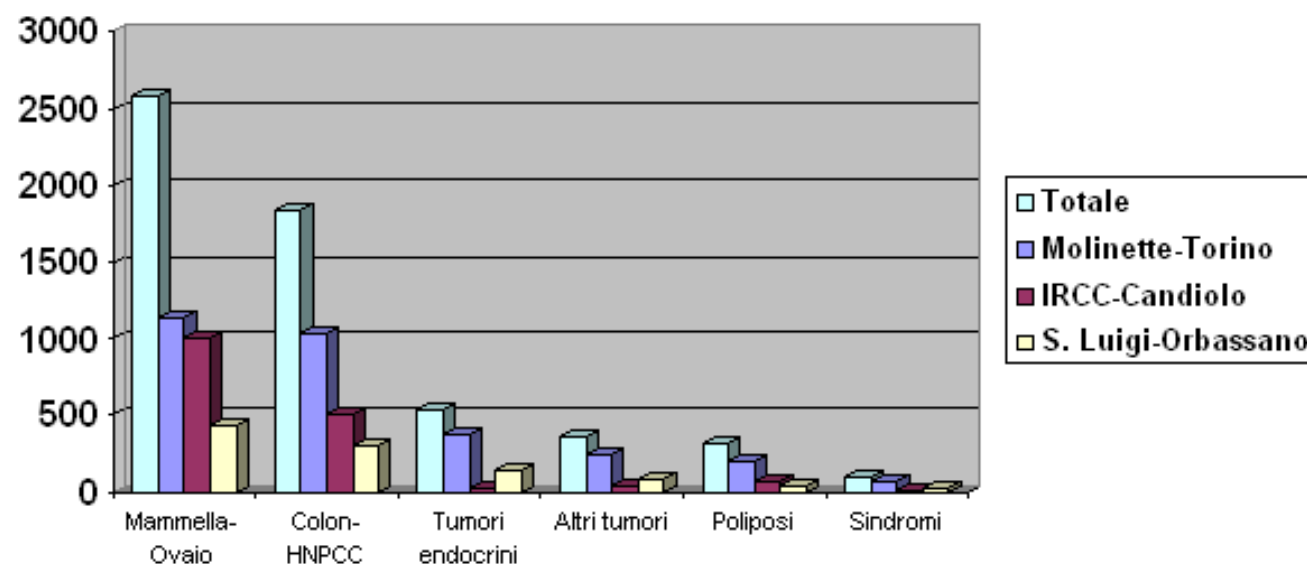




“domanda” di consulenza genetica oncologica

Regione Piemonte
dal 2001 al 31.12.2010

45% dell'attività
per neoplasie
mammella-ovaio



Ca. mammella ovaio	primi accessi	accessi successivi	post-test	Totale accessi	% per sede	% dell'attività	Totale soggetti	% per sede	% dell'attività
Molinette	798	112	232	1142	44.3	37.3	802	45.3	37.1
IRCC-Candiolo	701	108	198	1007	39.0	61.3	702	39.7	60.8
S. Luigi-Orbassano	262	80	89	431	16.7	42.8	265	15.0	44.4
Totale	1761	300	519	2580			1769		



Criteri di accesso al test genetico BRCA1 – BRCA2

n° minimo di casi in famiglia (parenti di primo grado)	BrCa < 36 Br + OvCa Male BrCa	BrCa < 50 Bilat. BrCa OvCa	BrCa > 50 <i>any age</i>
1 caso	●		
2 casi	●	●	
3 o più casi	●	●	●

Casi sporadici

- tumore della mammella < 36 anni
- tumore della mammella e dell'ovaio
- tumore della mammella maschile a qualsiasi età

Casi familiari

- almeno 2 parenti di primo* grado affette da ca. mammella < 50 anni
o ca. mammella bilaterale o ca. dell'ovaio
- almeno tre parenti di primo* grado affette da ca. della mammella a qualsiasi età

parenti di primo grado* = sorelle, madre e figlie, zia e nipote per via paterna.



Mutazioni dei geni BRCA1-BRCA2 e fenotipo clinico

Fenotipo clinico	II° di affetti in famiglia	Totale casi	Totale casi mut	% casi mut	mut BRCA1	mut BRCA2	Totale casi wt	% casi wt
Solo neoplasie della mammella femminile e/o maschile	1 - F	59	5	8.5	4	1	54	91.5
	1 - M	8	1	12.5	1	0	7	87.5
	2	111	12	10.8	6	6	99	89.2
	3	132	17	12.9	3	14	115	87.1
	4	85	10	11.8	2	8	75	88.2
	5	37	14	37.8	4	10	23	62.2
	da 6 a 9	18	3	16.7	0	3	15	83.3
totale		450	62	13.8	20	42	388	86.2
Neoplasie della mammella (F-M) e dell'ovaio	1	11	5	45.5	4	1	6	54.5
	2	45	15	33.3	12	3	30	66.7
	3	28	15	53.6	11	4	13	46.4
	4	27	20	74.1	16	4	7	25.9
	5	12	11	91.7	9	2	1	8.3
	da 6 a 11	15	11	73.3	6	5	4	26.7
totale		138	77	55.8	58	19	61	44.2
Solo neoplasie dell'ovaio	da 1 a 3	9	5	55.6	4	1	4	44.4
Totale		597	144	24.1	82	62	453	75.9

≥ 2 affetti: 14.6% (56/383)

BrCa < 36 in fam: **25%** (31/124)

BrCa ≥ 36, ≤ 50: 10% (23/226)

BrCa < 36, ≤ 50: **28%** (23/83)

BrCa > 50: **0%** (0/27)

Male BrCa in fam: **35%** (7/20)



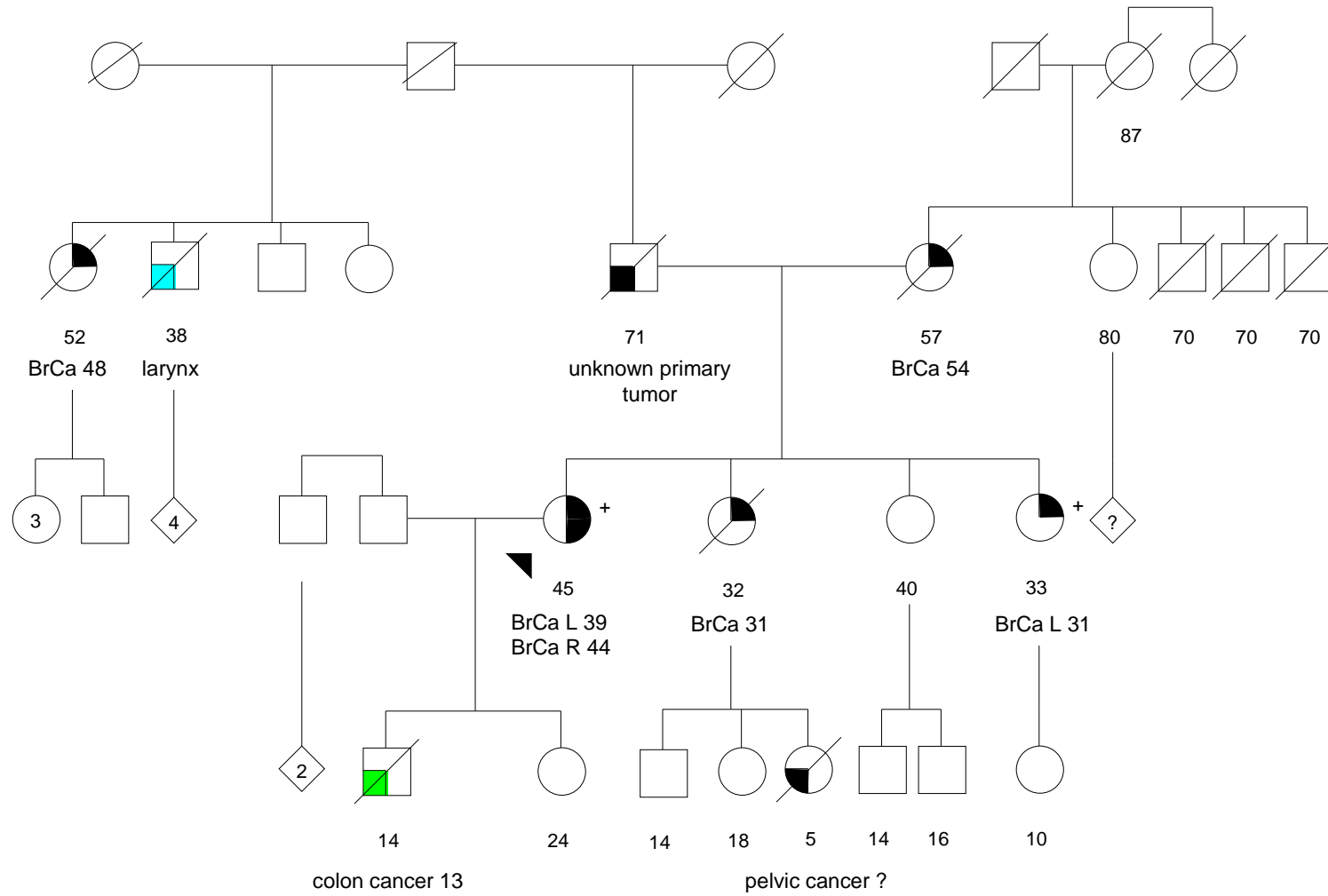
Criteri di accesso al test genetico TP53 (sindrome di Li-Fraumeni)

- sospetto clinico di sindrome di Li-Fraumeni
 - clustering familiare di sarcomi (tessuti molli, osso), tumori cerebrali
 - tumore della mammella pre-menopausale, ca. corteccia surrenale
 - tumore del polmone bronchiolo-alveolare, leucemie, tumori multipli

mutazioni TP53 nel 70% di LF classica, nell'8-20% di Li-F like
95% esoni 2-11, 1% delezioni, 7-20% mutazioni *de novo*
- tumore giovanile della mammella (BRCA1-BRCA2 neg)
 - ≤ 30 anni (sporadici): **3%** (Lalloo F et al. 2006)
7% (Gonzalez KD et al. 2009)
 - < 36 anni (sporadici): **4%** (Tinat J et al. 2009)

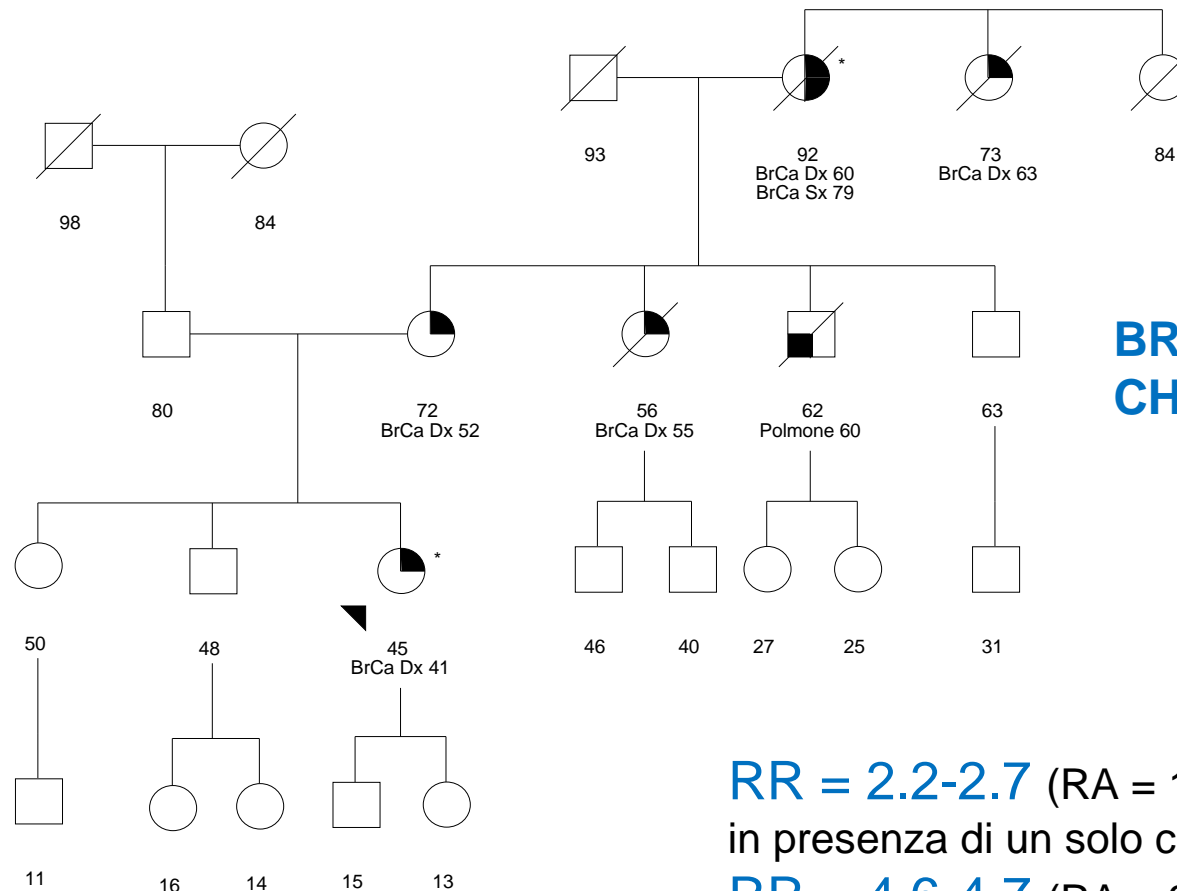
alto rischio di neoplasia mammaria pre-menopausale (32% dei casi < 30 aa)
alto rischio di multifocalità - radiosensibilità

TP53 esone 7 p.Ile232Thr





Tumore familiare della mammella rare mutazioni CHEK2 (1-2%)



BRCA1 - BRCA2 wt
CHEK2 delezione esoni 9-10

RR = 2.2-2.7 (RA = 17-21% vs 7.8%)

in presenza di un solo caso di tumore della mammella

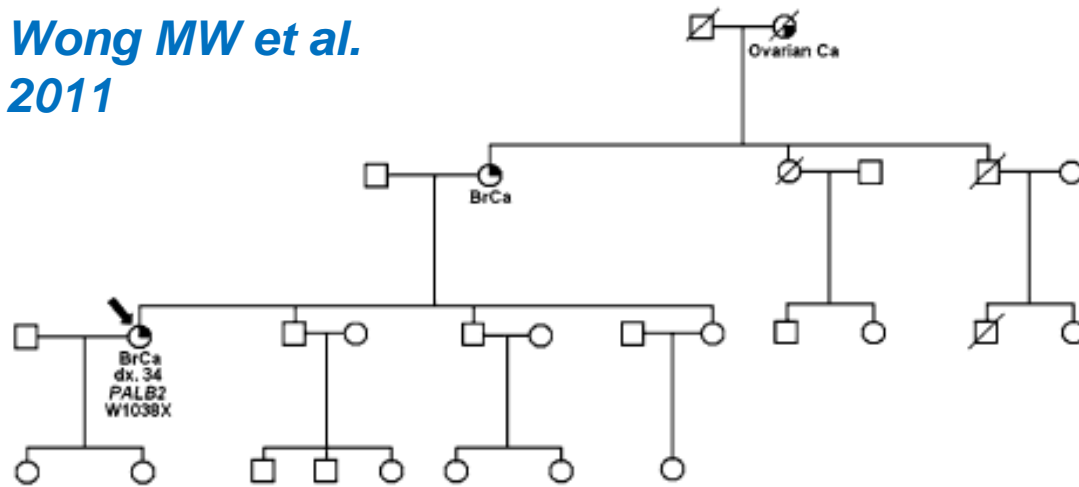
RR = 4.6-4.7 (RA = 37% vs 7.8%)

nei nuclei familiari con diverse parenti affette

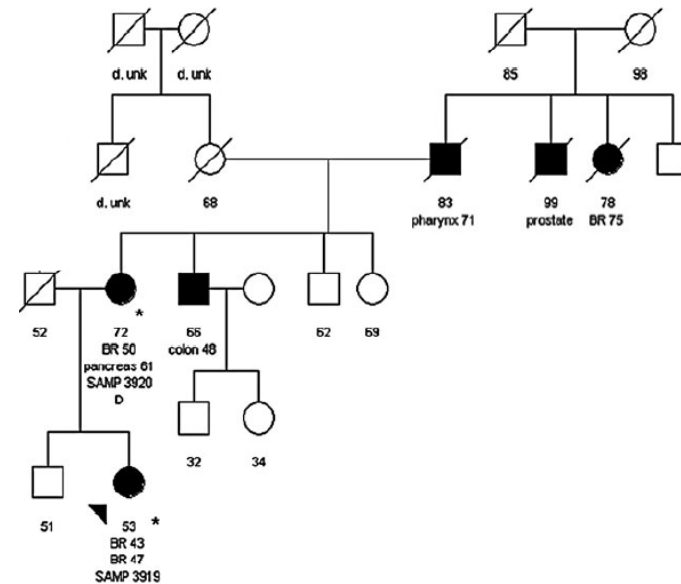


Tumore familiare della mammella rare mutazioni PALB2 (2-3%)

*Wong MW et al.
2011*



*Hofstatter EW et al.
2011*





Chi necessita di una sorveglianza diversa dallo screening ?

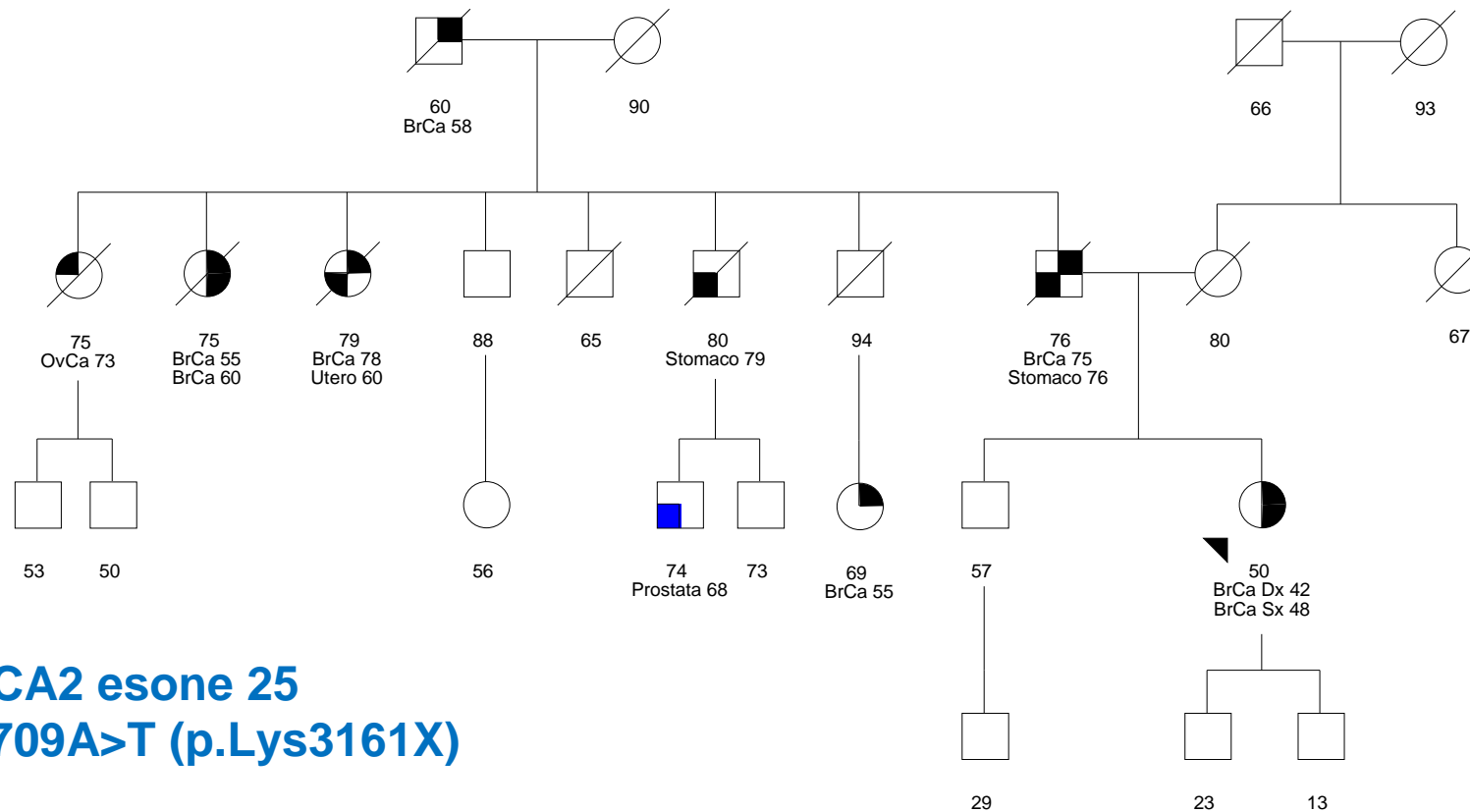
sorveglianza annuale prima dei 45 anni

XRM 35-44 anni / MRI 30/35-44 anni

sorveglianza annuale dopo i 49 anni

XRM / MRI ?

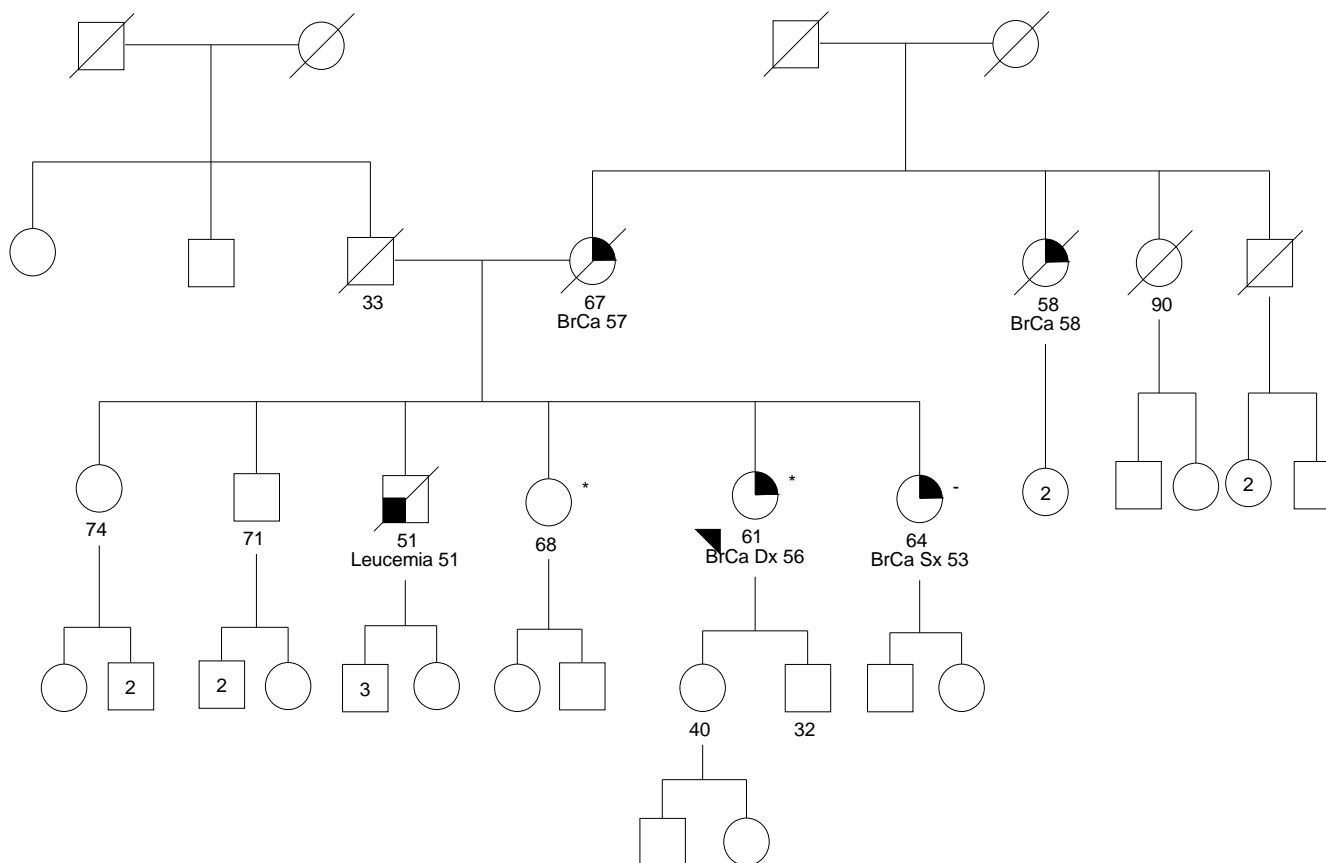
- portatrici di mutazioni BRCA1, BRCA2, TP53
- pazienti con sindrome di Peutz-Jeghers e Cowden
- portatrici di mutazioni CHEK2, PALB2...
- se test genetico BRCA negativo (o non eseguito)
 - sospetto di mutazione non identificata nel caso indice
 - probabilità di mutazione > 50% ? > 30% ? (residua o pre-test ?)
 - rischio stimato di ca. mammella 20-30% (*life long* ? 70 aa ?)



BRCA2 esone 25
c.9709A>T (p.Lys3161X)

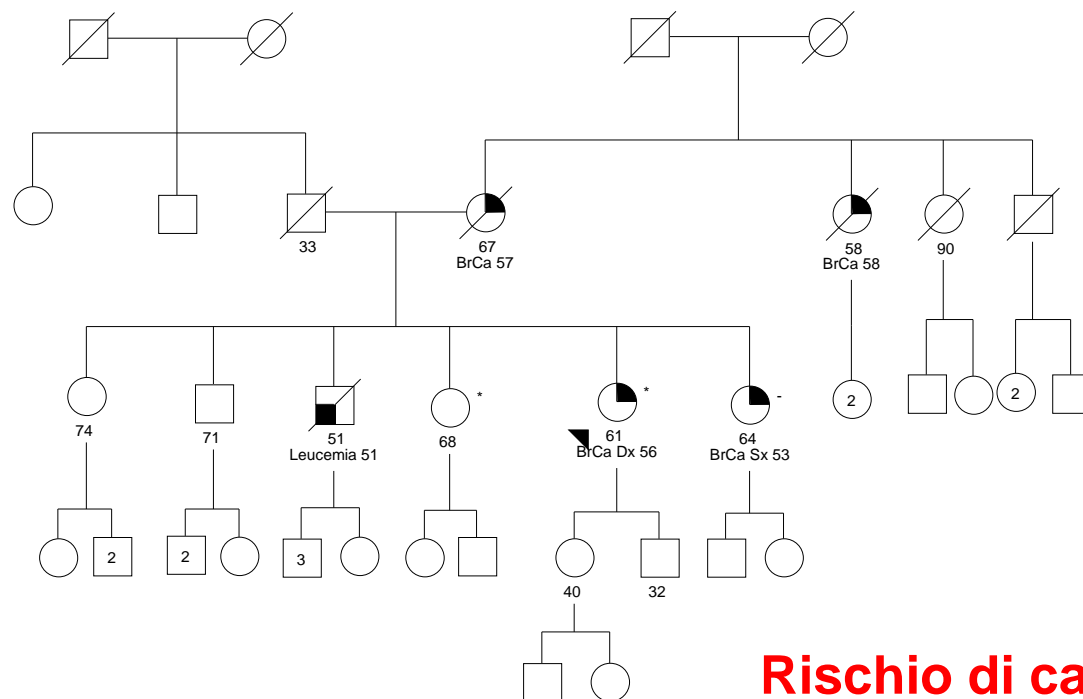
Probabilità mutazione BRCA1-2 : 99.3%

- gestione clinica come “high risk family”
- prima e dopo il test genetico
- se neg. probabilità residua: **87,6 - 93,4%**



Probabilità mutazione BRCA1-2 : 3.5%

- gestione clinica come “low risk family” durante l’esecuzione del test
- se neg. probabilità residua: 0,2 - 0,4%



Rischio di ca. mammella per la figlia

BRC Apro (wt)

Age	Probabilities Breast	Ovarian
[45;	[0.006;	[0.001;
50;	0.015;	0.001;
55;	0.027;	0.003;
60;	0.042;	0.004;
65;	0.059;	0.006;
70;	0.077;	0.008;
75;	0.094;	0.010;
80;	0.110;	0.012;
85]	0.122]	0.014]

Claus Family History Model

*The Claus table used in this calculation is:
Mother and maternal second-degree relative*

Remaining Risk

Age	%
45	2.17
50	4.53
55	7.63
60	10.73
65	13.83
70	16.75
75	18.97

Gail General Risk Assessment Model

CAUCASIAN

Age: 40

Age at Menarche: 13

Number of Biopsies: 0

ADH?: NO

LCIS?: NO

Age LCIS: 0

Age First Birth: 32

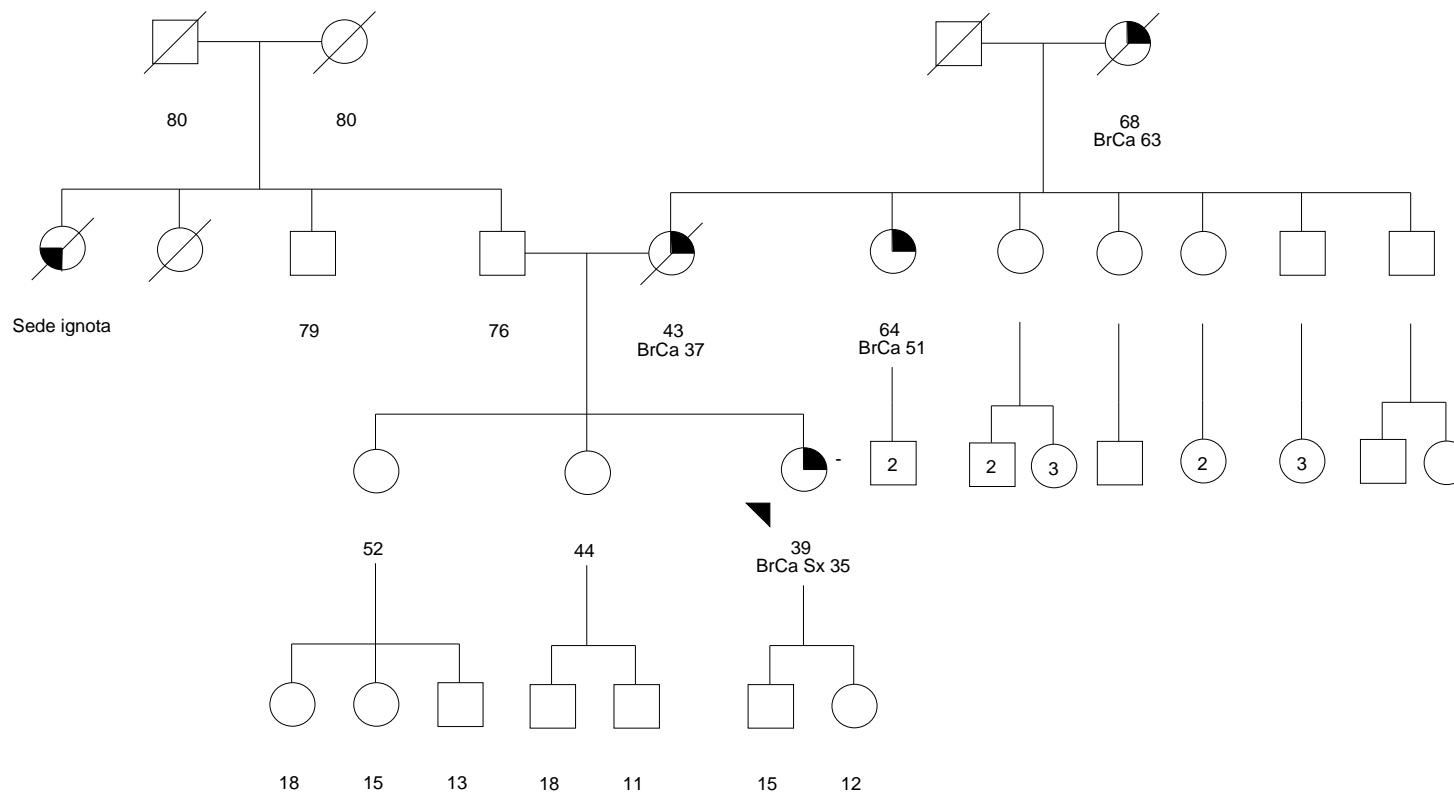
Family History

MOTHER

Relative Risk (< 50): 2.9

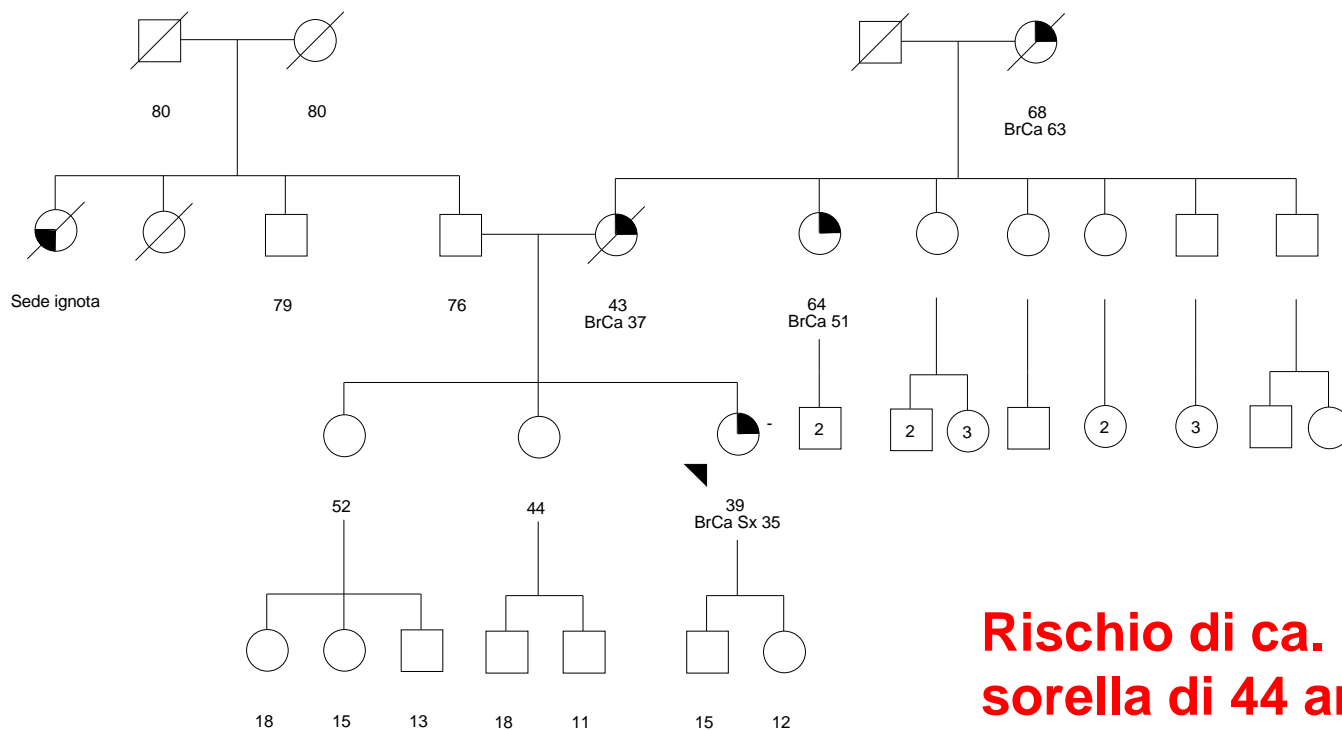
Relative Risk (>50): 2.93

Age	Subject	Population	No Risk
5 year → 45	01.0	00.7	00.4
50	02.7	01.5	00.9
60	06.9	04.2	02.4
70	12.3	07.4	04.3
Life	20.1	13.0	07.5



Probabilità di mutazione BRCA1-2 : 32%

- gestione clinica come “moderate risk family” durante l’esecuzione del test
- se neg. probabilità residua: 2,3 – 4,5%



Rischio di ca. mammella per la sorella di 44 anni

BRCAPro (wt)

Age	Probabilities Breast	Ovarian
[49;	[0.013;	[0.002;
54;	0.027;	0.005;
59;	0.045;	0.008;
64;	0.064;	0.012;
69;	0.083;	0.017;
74;	0.102;	0.022;
79;	0.119;	0.026;
84]	0.133]	0.030]

Claus Family History Model

The Claus table used in this calculation is:

Two first-degree relatives

Remaining Risk

Age	%
49	4.8
54	11.34
59	17.88
64	23.8
69	29.72
74	33.41
79	37.09

Gail General Risk Assessment Model

CAUCASIAN

Age: **44**

Age at Menarche: **12**

Number of Biopsies: **1**

ADH?: **YES**

LCIS?: **YES**

Age LCIS: **38**

Age First Birth: **26**

Family History

MOTHER

SISTER

Relative Risk (< 50): 16.66

Relative Risk (>50): 12.62

Age	Subject	Population	No Risk
5 year → 49	08.6	00.9	00.5
54	16.6	02.0	01.2
64	32.9	04.9	02.9
74	48.3	08.3	04.8
Life	60.0	12.6	07.3



Sorveglianza senologica “alto rischio”

Età inferiore ai 35 anni

A1. Per donne tra i 30 e i 34 anni viene proposta l'esecuzione di esami di *screening* mediante la **sola RM** con cadenza annuale, con la possibilità di approfondimento e integrazione mediante le metodiche ritenute più adeguate in caso di positività o lesioni dubbie. **(Livello di evidenza III)**

A2. In casi selezionati per storia familiare l'inizio della RM potrà essere anticipato a 25 anni. **(livello di evidenza VI)**

A3. Al di sotto dei 30 anni si sconsiglia l'esame mammografico di screening. **(Livello di evidenza III)**

Età compresa tra 35 e 54 anni

B1. Nella fascia di età compresa tra 35 e 54 anni si propone una sorveglianza annuale con **mammografia e RM**, sempre integrata dall'esecuzione di ecotomografia o altri accertamenti qualora sia necessario. **(Livello di evidenza III)**

Età compresa tra 55 e 69 anni

Tra i 55 anni e i 69 anni si raccomanda una **mammografia** annuale, riservando la RM ai casi dubbi. Queste proposte sono passibili di modifiche alla luce dei dati emergenti nel prossimo futuro dagli studi clinici tuttora in corso. **(Livello di evidenza I)**

Nel documento è stato utilizzato il seguente sistema di *grading* dei livelli di evidenza:

- * **I**: numerosi Studi Controllati Randomizzati (RCTs) o loro Revisioni Sistematiche (SRs)
- * **II**: un solo RCT
- * **III**: studi di coorte prospettici o storici e loro SR
- * **IV**: studi retrospettivi caso-controllo e loro SR
- * **V**: serie di casi; studi senza gruppo di controllo
- * **VI**: opinione di esperti

Documento di indirizzo – regione Piemonte



Mastectomia profilattica (*risk reducing*) “alto rischio”

La MPB si associa con una riduzione del rischio di sviluppare un carcinoma mammario dell'85% - 100% (**Livello III**)

L'opzione della MPB per la prevenzione del carcinoma mammario dovrebbe essere discussa con le portatrici di mutazioni di BRCA1/2 (**Grado B**)

La protezione conferita dalla mastectomia totale con risparmio cutaneo (skin sparing mastectomy) è teoricamente superiore a quella della mastectomia sottocutanea (adenomammectomia) (**livello VI**)

Non è possibile esprimere raccomandazioni circa la maggiore efficacia di una procedura chirurgica rispetto ad un'altra per la prevenzione del carcinoma mammario (**Grado C**)

Le portatrici di mutazioni di BRCA1/2 affette da carcinoma mammario hanno un rischio di sviluppare un carcinoma controlaterale di circa 3 volte superiore a quello della popolazione generale (**livello IV**).

La MPC è in grado di prevenire il 91-100% dei carcinomi mammari controlaterali, ma non sembra associata ad un miglioramento della sopravvivenza globale o della sopravvivenza specifica per carcinoma mammario (**livello IV**)

La MPC è un'opzione possibile per le portatrici di mutazioni di BRCA1/2 affette da carcinoma mammario, soprattutto se sottoposte a mastectomia per la neoplasia primitiva (**Grado C**)

Nel documento è stato utilizzato il seguente sistema di *grading* dei livelli di evidenza:

- * **I**: numerosi Studi Controllati Randomizzati (RCTs) o loro Revisioni Sistematiche (SRs)
- * **II**: un solo RCT
- * **III**: studi di coorte prospettici o storici e loro SR
- * **IV**: studi retrospettivi caso-controllo e loro SR
- * **V**: serie di casi; studi senza gruppo di controllo
- * **VI**: opinione di esperti

Documento di indirizzo – regione Piemonte



Anneseiectomia profilattica (*risk reducing*) “BRCA1 – BRCA2”

Nelle portatrici di mutazioni di BRCA1/2 le neoplasie ovariche, tubariche e peritoneali sono nettamente più frequenti e insorgono più precocemente rispetto alla popolazione generale. L'incidenza è superiore e l'età media è inferiore in donne con mutazione di BRCA1 rispetto a BRCA2 (**livello III**).

Tra le portatrici di mutazioni dei geni BRCA1/2, l'AP riduce il rischio di carcinoma ovarico/tubarico, ma il rischio carcinoma peritoneale permane più elevato rispetto alla popolazione generale (**livello III**).

Nelle portatrici di BRCA1 l'AP dovrebbe essere proposta dopo il completamento del piano riproduttivo, e differita dopo i 40 anni solo dopo un'esauriente discussione dei rischi e benefici. Nelle portatrici di BRCA2 l'AP può essere proposta tra i 40-50 anni, ma se eseguita dopo la menopausa non si associa all'effetto protettivo rispetto al carcinoma mammario (Grado B)

L'AP per via laparoscopica è associata con una migliore accettabilità da parte della paziente rispetto alla via laparotomica (**livello IV**).

L'AP deve comprendere anche la porzione istmica delle tube ed è preferibilmente eseguibile per via laparoscopica (Grado B).

I tessuti asportati in corso di AP devono essere sottoposti a una dettagliata analisi istopatologica alla ricerca di neoplasie occulte che potrebbero richiedere trattamenti aggiuntivi (Grado C).

Tra le portatrici di mutazioni dei geni BRCA1/2 in premenopausa, l'AP riduce il rischio di carcinoma mammario e una successiva HRT non sembra negare questa riduzione (**livello IV**).

L'opzione di una terapia ormonale sostitutiva a breve termine dovrebbe essere discussa con le portatrici di mutazioni di BRCA1/2 in premenopausa che si sottopongono ad AP (Grado C)

Nel documento è stato utilizzato il seguente sistema di *grading* dei livelli di evidenza:

- * **I**: numerosi Studi Controllati Randomizzati (RCTs) o loro Revisioni Sistematiche (SRs)
- * **II**: un solo RCT
- * **III**: studi di coorte prospettici o storici e loro SR
- * **IV**: studi retrospettivi caso-controllo e loro SR
- * **V**: serie di casi; studi senza gruppo di controllo
- * **VI**: opinione di esperti

Documento di indirizzo – regione Piemonte

www.rigenio.it

RiGenIO - Microsoft Internet Explorer

File Modifica Visualizza Preferiti Strumenti ?

Indietro Cerca Preferiti Multimedia

Indirizzo <http://www.rigenio.it/indexRigenio.htm> Vai



SERVIZI

- [I TUMORI "EREDITARI"](#)
- [DATABASE MUTAZIONI](#)
- [LINK E GLOSSARIO](#)
- [SEGNALAZIONE CASI](#)

Rischi Genetici In Oncologia

Il portale **Rischi GENetici In Oncologia** ha lo scopo di avvicinare i cittadini e gli operatori sanitari ai servizi offerti in Regione Piemonte per la diagnosi, la gestione clinica e lo studio delle forme di predisposizione ereditarie allo sviluppo di tumori.

Solo il 2-10% dei tumori insorgono in persone geneticamente predisposte per la presenza di rari difetti genetici che aumentano, in modo consistente, il rischio di ammalare. Adeguati programmi di sorveglianza clinica e di prevenzione hanno lo scopo di migliorare le possibilità di cura sia per chi si è già ammalato sia per i familiari a rischio.

- **Il progetto RiGenIO**
- **La genetica medica in oncologia**

Riferimenti

Osp. Molinette
Osp. San Luigi
IRCC Candiolo

Dip. Genetica Biologia, Biochimica
Dip. Scienze Cliniche e Biologiche
Dip. Scienze Biomediche,
Oncologia

News e eventi Tutte

3-4/02/2006
Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta: ricerche e realizzazioni negli anni 2004-200
... 

01/03/2006
Genetica Clinica Oncologia
... 



HOME



ipotesi di reclutamento “attivo” problematiche organizzative

2001-2009

Progetto regionale per l'attivazione di Unità Funzionali Multidisciplinari di riferimento per la diagnosi genetica dei tumori ereditari.

- A.S.O. San Giovanni Battista di Torino
- IRCC di Candiolo - Ordine Mauriziano
- A.S.O. San Luigi Gonzaga di Orbassano



a parte la sottoscritta....

NESSUN medico in ruolo negli ambulatori di genetica oncologica

NESSUN biologo-biotecnologo in ruolo dedicato alla diagnostica BRCA

L'analisi di BRCA1 e BRCA2 richiede non meno di 66 esperimenti (valore medio € 3.267,90) ma per problemi amministrativi ha subito 7 interruzioni di 1-4 mesi negli ultimi 7 anni



documento AReSS appropriatezza prescrittiva

IL TEST SUL DNA È INDICATO:

Tenendo in considerazione la possibilità che il test dimostri la presenza di varianti genetiche di significato biologico sconosciuto (VUS *variant of unknown biological significance*), l'analisi genetica per la ricerca di una **mutazione ignota** dei geni BRCA1 e BRCA2 è indicato per tutti i probandi ritenuti ad alto rischio di tumore ereditario della mammella e dell'ovaio, ovvero:

- donne affette da tumore della mammella (< 50 anni o bilaterale) e dell'ovaio
- individui con storia familiare positiva per tumori della mammella femminile e/o maschile e/o tumori dell'ovaio compatibile con una ereditarietà autosomica dominante (nel ramo materno o nel ramo paterno): in questo caso la massima informatività viene raggiunta offrendo il test al parente affetto dal tumore più giovanile o da tumori multipli.

Il test genetico per **mutazioni ricorrenti** è indicato per soggetti appartenenti a gruppi etnici nei quali è nota la presenza di mutazioni BRCA1 e/o BRCA2 con alta frequenza come nella popolazione ebraica Ashkenazita (BRCA1: c.187delAG, c.5385dupC e BRCA2: c.6174delT presenti in 1:40 individui).

Il test genetico per la ricerca di una **mutazione nota** dei geni BRCA1 e BRCA2 è indicato per tutti i membri di famiglie nelle quali sia già stata identificata una mutazione con effetto biologico "deleterio". Il test genetico per la ricerca di una mutazione nota è tecnicamente possibile anche in epoca prenatale: le diagnosi prenatali dei geni BRCA sono tuttavia richieste raramente e, come per altre malattie genetiche ad esordio nell'adulto, è richiesto un accurato *counselling* pre-test.

IL TEST SUL DNA PUO' ESSERE PRESO IN CONSIDERAZIONE:

- in donne affette da tumore giovanile della mammella (< 36 anni)
- in donne affette da tumore pre-menopausale (< 50 anni) e/o bilaterale della mammella o tumore ovarico con almeno una parente di 1° grado affetta da tumore pre-menopausale (< 50 anni) e/o bilaterale della mammella o tumore ovarico
- in uomini affetti da tumore della mammella maschile con storia familiare positiva per tumori della mammella e/o dell'ovaio
- in nuclei famigliari con ricorrenza di tumori della mammella e del pancreas.



ipotesi di reclutamento “attivo”

- diffusione dei criteri per la definizione di “alto rischio”
 - rigenio, medici di base, screening, materiale informativo
- filtro / supporto alla consulenza genetica
 - programma web di autovalutazione
 - questionario per la raccolta della familiarità (cartaceo / web)
 - formazione del personale non medico dello screening
 - consulenze genetiche di gruppo (anche post-test wt)
 - impiego di *genetic nurses*
- commisurare l'organizzazione dell'attività di genetica medica e molecolare al fabbisogno/obiettivo
- non ignorare la pressione commerciale sul BRACAtest