



Ospedale  
di Circolo  
Fondazione  
Macchi





# La patologia oncologica della mammella e la medicina di genere



MG Tibiletti  
U.O. Anatomia Patologica  
Ospedale di Circolo - Varese

Varese, Villa Cagnola 19/11/2019

## Estimated New Cases

			Males	Females			
Prostate	180,890	21%			Breast	246,660	29%
Lung & bronchus	117,920	14%			Lung & bronchus	106,470	13%
Colon & rectum	70,820	8%			Colon & rectum	63,670	8%
Urinary bladder	58,950	7%			Uterine corpus	60,050	7%
Melanoma of the skin	46,870	6%			Thyroid	49,350	6%
Non-Hodgkin lymphoma	40,170	5%			Non-Hodgkin lymphoma	32,410	4%
Kidney & renal pelvis	39,650	5%			Melanoma of the skin	29,510	3%
Oral cavity & pharynx	34,780	4%			Leukemia	26,050	3%
Leukemia	34,090	4%			Pancreas	25,400	3%
Liver & intrahepatic bile duct	28,410	3%			Kidney & renal pelvis	23,050	3%
<b>All Sites</b>	<b>841,390</b>	<b>100%</b>	<b>All Sites</b>	<b>843,820</b>	<b>100%</b>		

## Estimated Deaths

			Males	Females			
Lung & bronchus	85,920	27%			Lung & bronchus	72,160	26%
Prostate	26,120	8%			Breast	40,450	14%
Colon & rectum	26,020	8%			Colon & rectum	23,170	8%
Pancreas	21,450	7%			Pancreas	20,330	7%
Liver & intrahepatic bile duct	18,280	6%			Ovary	14,240	5%
Leukemia	14,130	4%			Uterine corpus	10,470	4%
Esophagus	12,720	4%			Leukemia	10,270	4%
Urinary bladder	11,820	4%			Liver & intrahepatic bile duct	8,890	3%
Non-Hodgkin lymphoma	11,520	4%			Non-Hodgkin lymphoma	8,630	3%
Brain & other nervous system	9,440	3%			Brain & other nervous system	6,610	2%
<b>All Sites</b>	<b>314,290</b>	<b>100%</b>	<b>All Sites</b>	<b>281,400</b>	<b>100%</b>		

**FIGURE 1. Ten Leading Cancer Types for the Estimated New Cancer Cases and Deaths by Sex, United States, 2016.**

Estimates are rounded to the nearest 10 and cases exclude basal cell and squamous cell skin cancers and in situ carcinoma except urinary bladder.

# Cancro della mammella

Tabella 1. POOL AIRTUM 2003-2005. Primi cinque tumori in termini di frequenza e percentuali sul totale dei tumori, donne.

Rango	0-44 anni	45-64 anni	65+ anni	Tutte le età
1	Mammella 36,0%	Mammella 39,8%	Mammella 22,3%	Mammella 29,0%
2	Tiroide 14,2%	Cute non melanomi 13,5%	Cute non melanomi 19,7%	Cute non melanomi 17,2%
3	Cute non melanomi 13,4%	Colon retto 10,9%	Colon retto 16,9%	Colon retto 13,8%
4	Cute melanomi 8,1%	Utero corpo 6,7%	Polmone 6,6%	Polmone 5,6%
5	Cervice uterina 4,8%	Tiroide 5,1%	Stomaco 6,3%	Utero corpo 4,8%

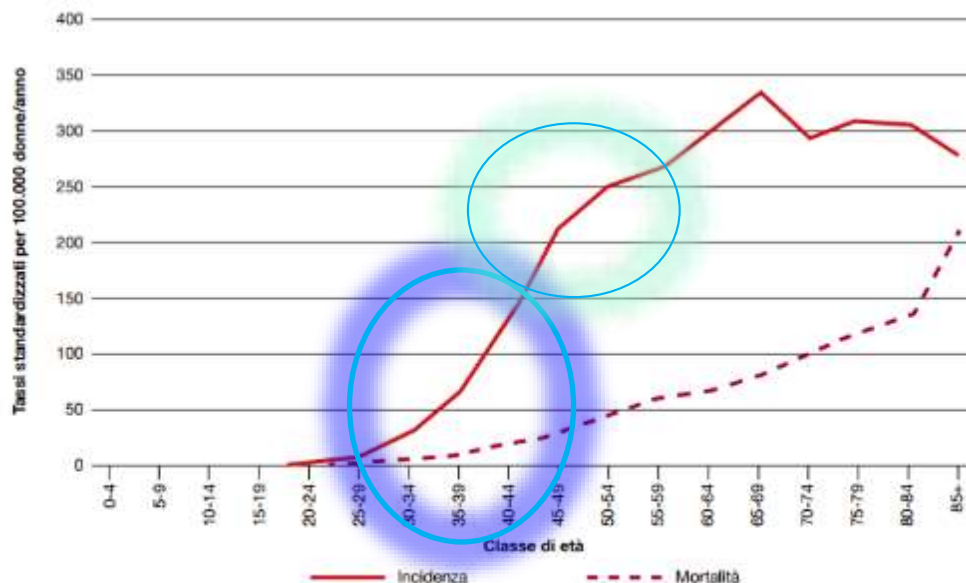
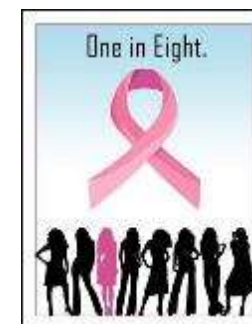


Figura 2. AIRTUM, tumore della mammella femminile, 1998-2002. Tassi di incidenza e mortalità età specifici. Da: I tumori in Italia - Rapporto 2005. Incidenza, mortalità e stime.

# Prevenzione

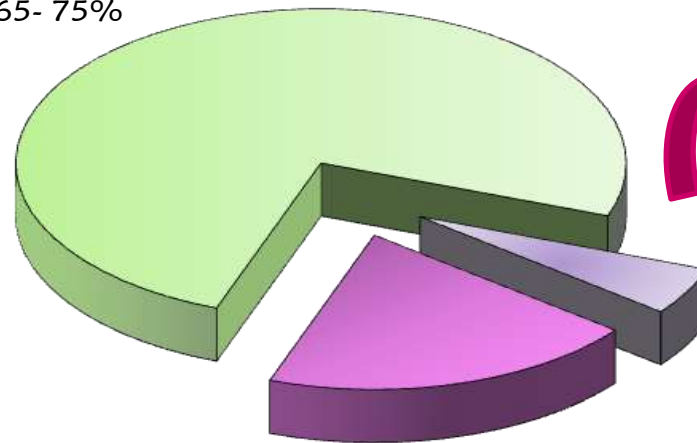
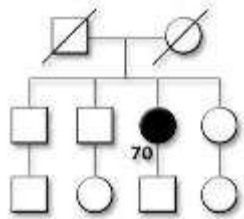


- ✓ diagnosi precoce
- ✓ screening clinici
- ✓ stratificazione della popolazione a rischio

# Qual è il rischio genetico?

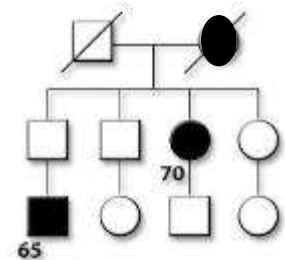
FORME SPORADICHE

65-75%



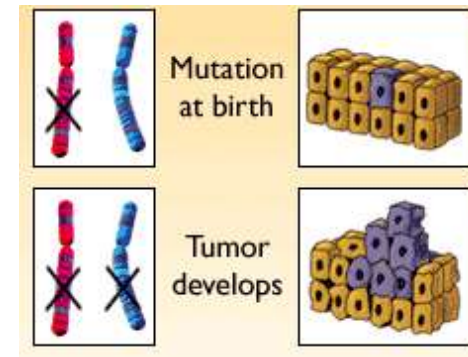
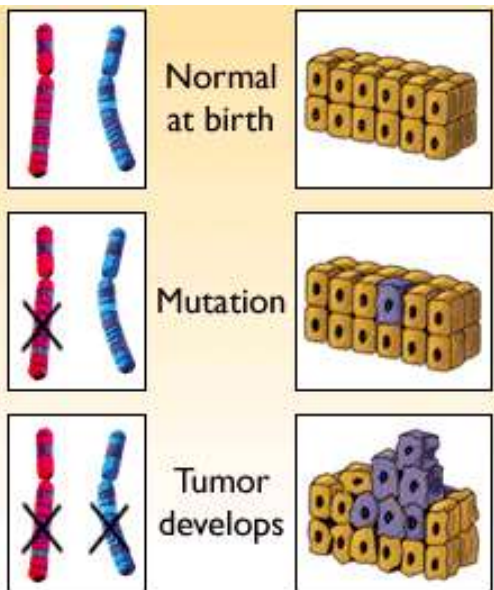
FORME EREDITARIE

5-10%



15-20%

FORME FAMILIARI



Aumento del **rischio** di cancro

# Meccanismo di insorgenza tumore ereditario

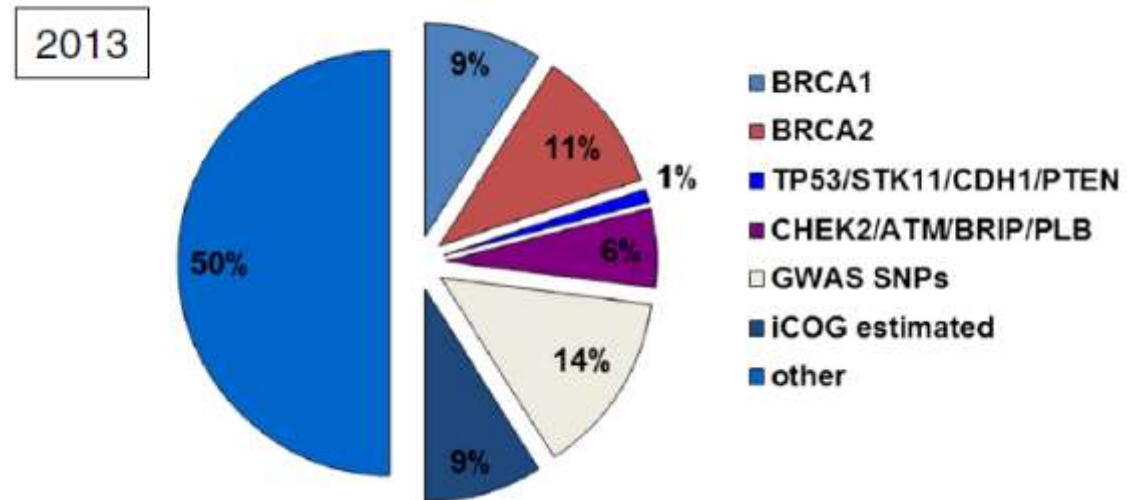
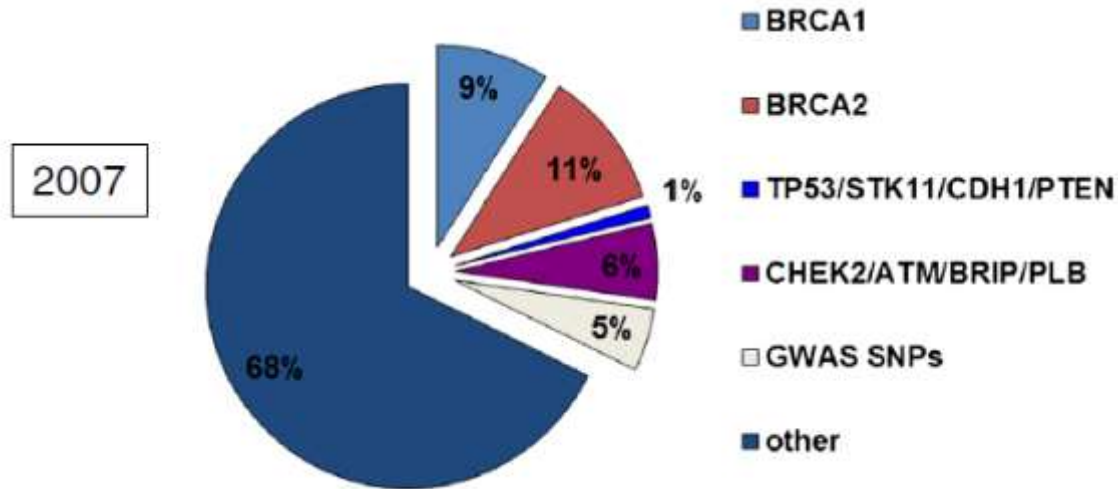


Mutazione  
patogenetica

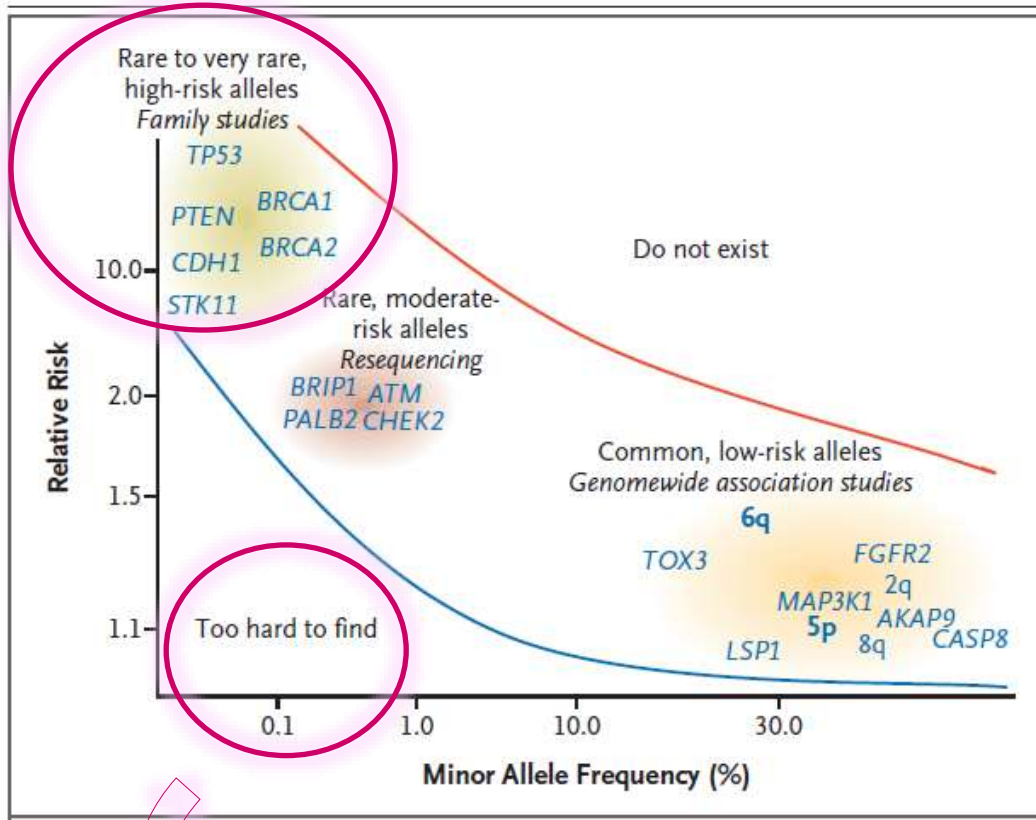
ambiente



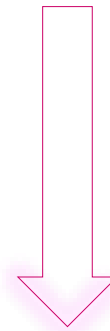
# Genetica del cancro mammario



# Geni di suscettibilità ad alta penetranza



Conferiscono un aumento di rischio fino a 20 volte!



TEST GENETICO



**BRCA1-BRCA2-TP53-PTEN-CDH1-STK11**  
(frequenza dei portatori nella popolazione generale < 0.1%)



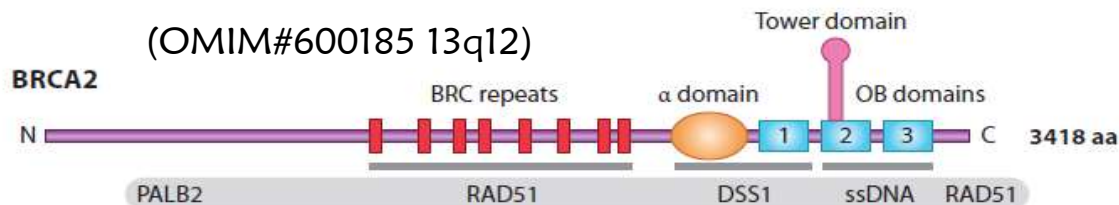
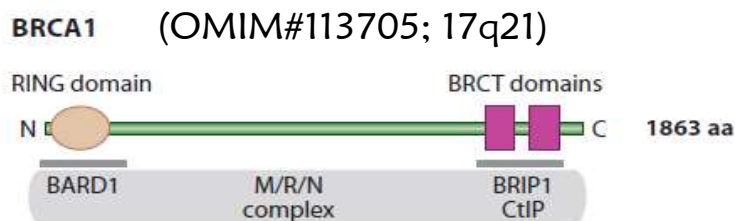
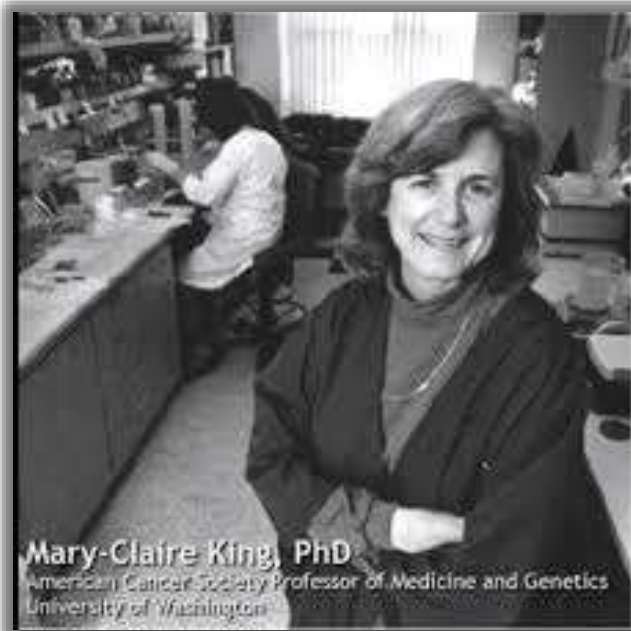
# BRCA1 e BRCA2

## A Strong Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene *BRCA1*

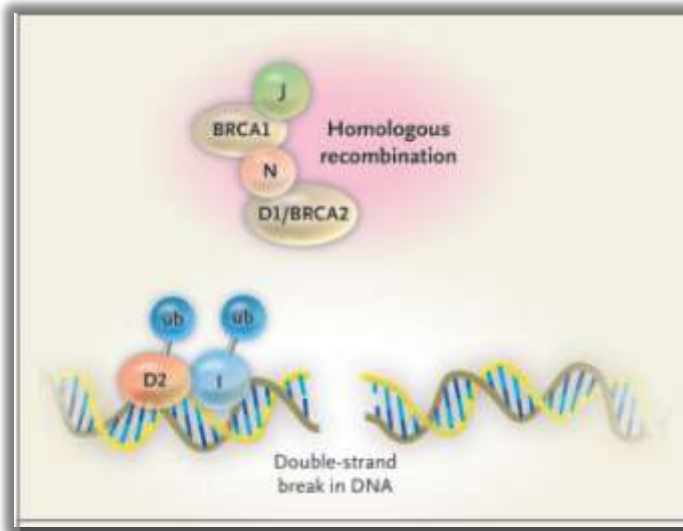
SCIENCE • VOL. 266 7 OCTOBER 1994

## Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA2*

*Nature* 378, 789–792 (1995)



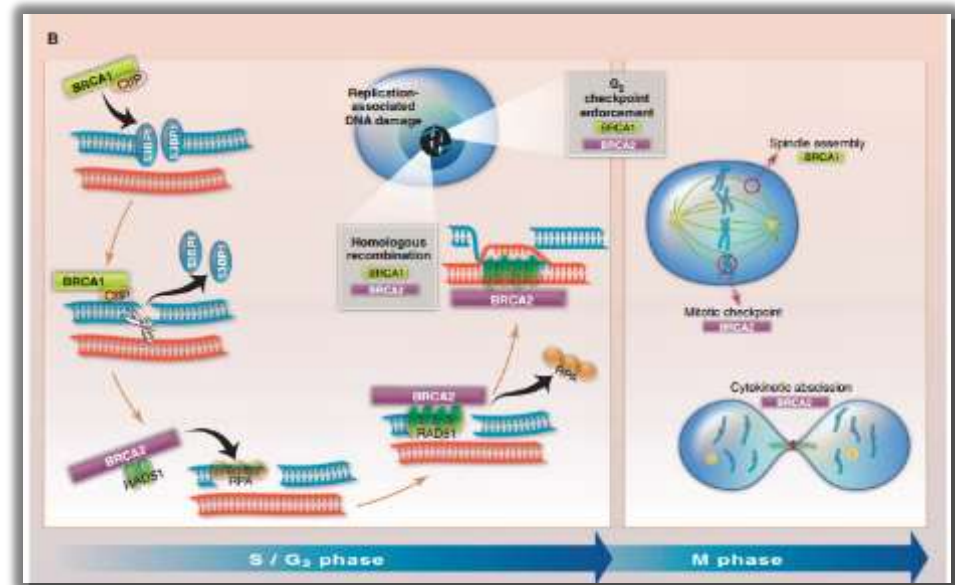
# Aspetti funzionali di BRCA1 e BRCA2



N ENGL J MED 362;20 NEJM.ORG MAY 20, 2010

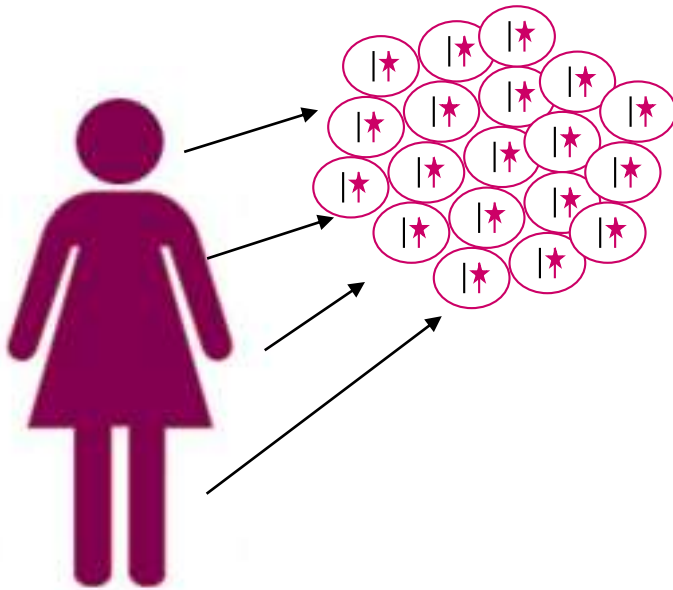
- ✓ Regolazione trascrizione
- ✓ Controllo ciclo cellulare

- ✓ Geni oncosoppressori
- ✓ Riparazione DNA tramite ricombinazione omologa (HR)
- ✓ Mantenimento stabilità del genoma
- ✓ Riparo rotture a doppio filamento

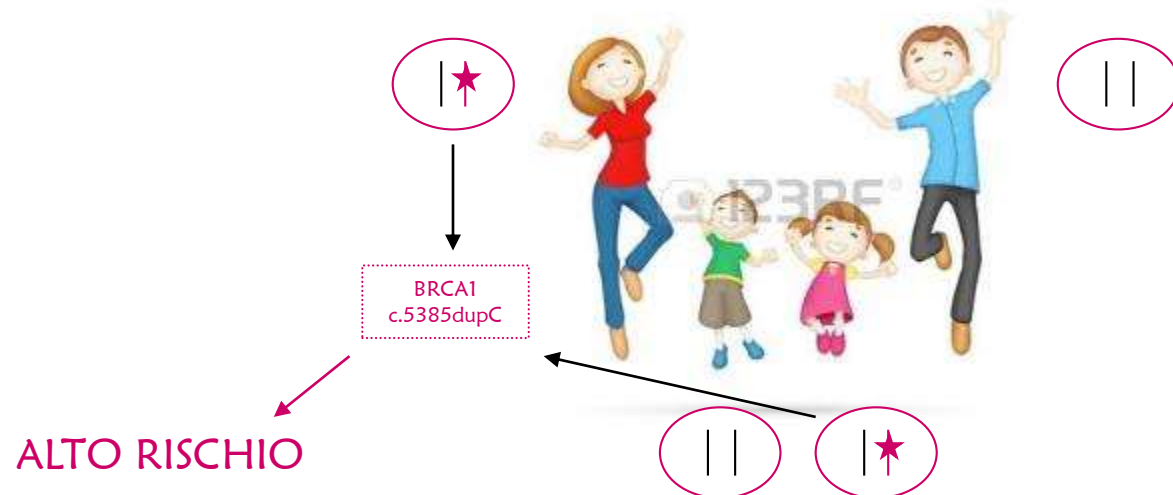


SCIENCE VOL 343 28 MARCH 2014

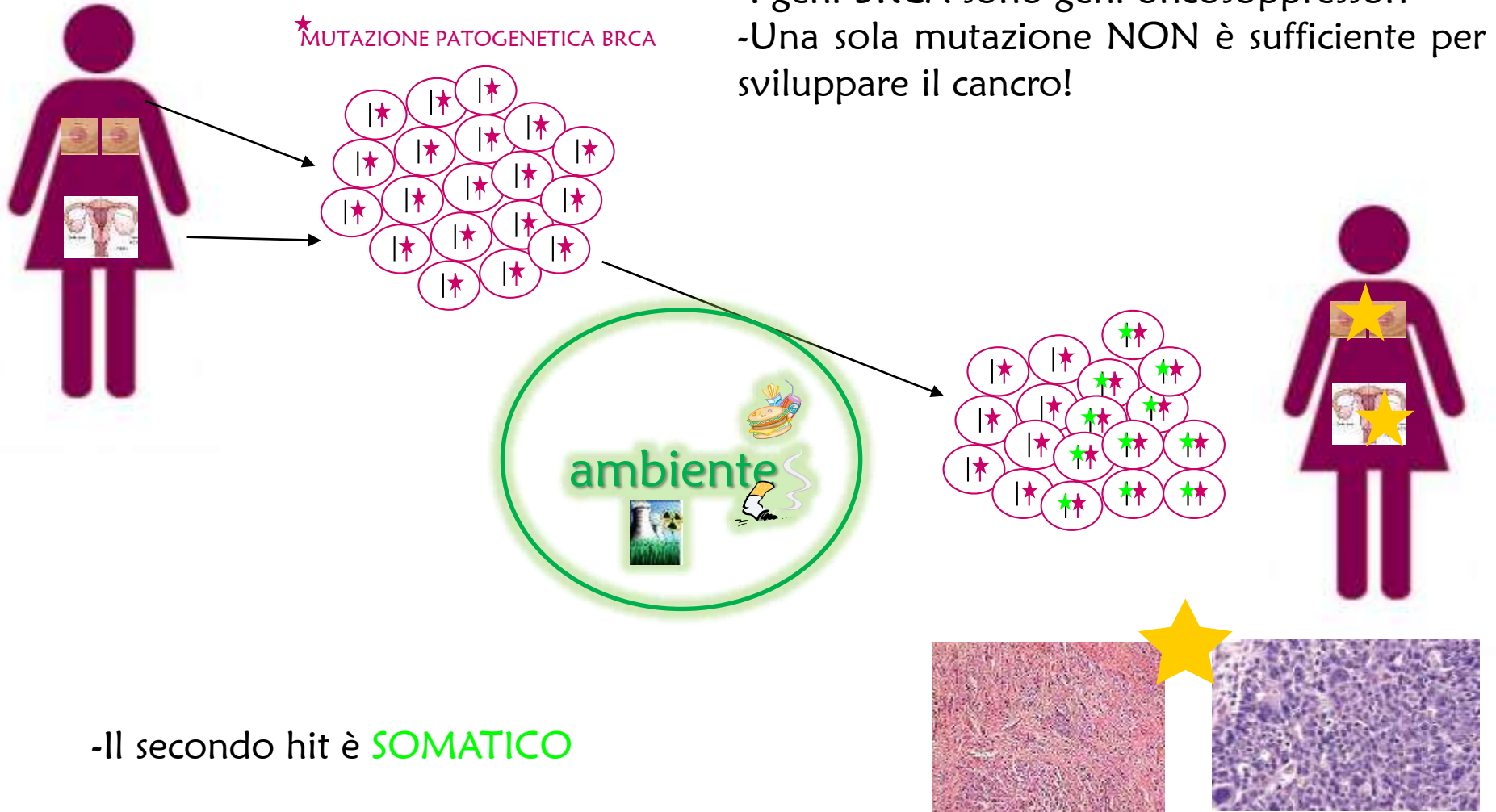
# Mutazioni BRCA germinali



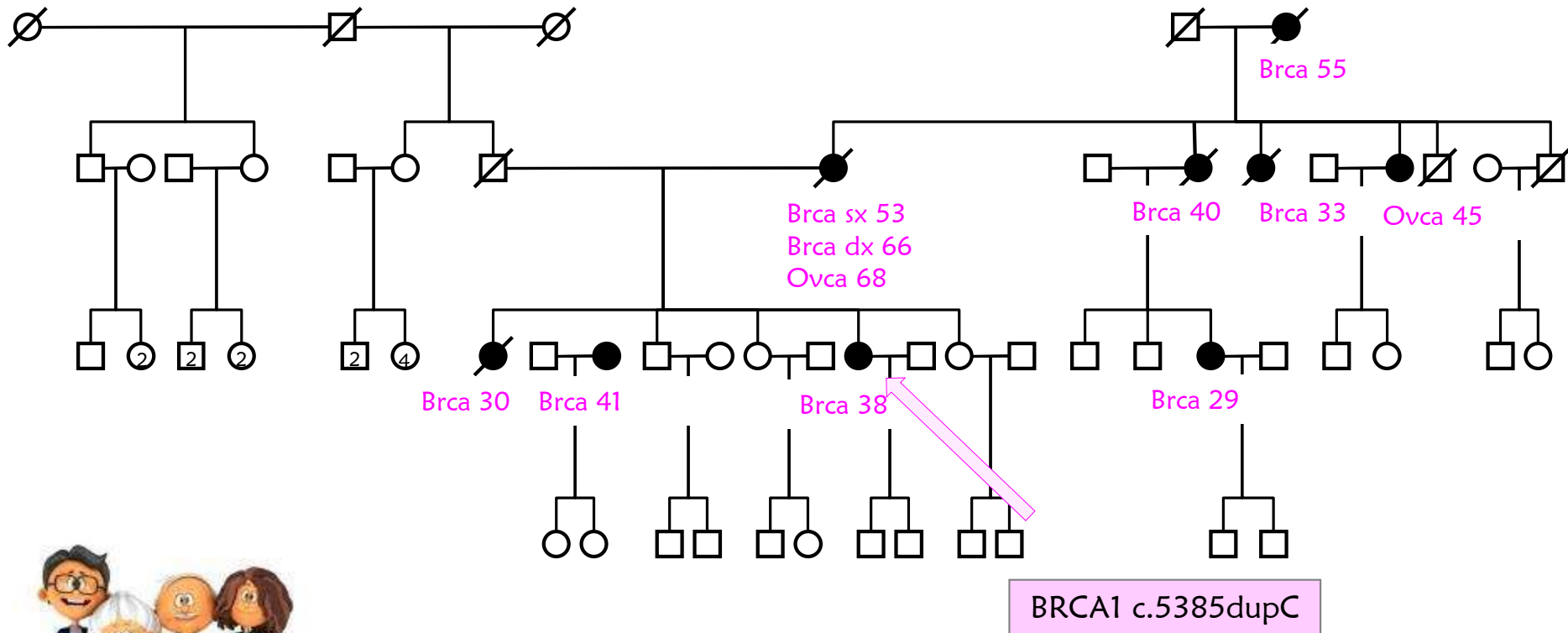
- ✓ Conferiscono un elevato rischio di cancro alla **mammella** e all'**ovaio**
- ✓ Sono ereditate come caratteri mendeliani
- ✓ Sono ereditate in modo **AUTOSOMICO DOMINANTE**
- ✓ Ugualmente trasmesse e ricevute da maschi e femmine



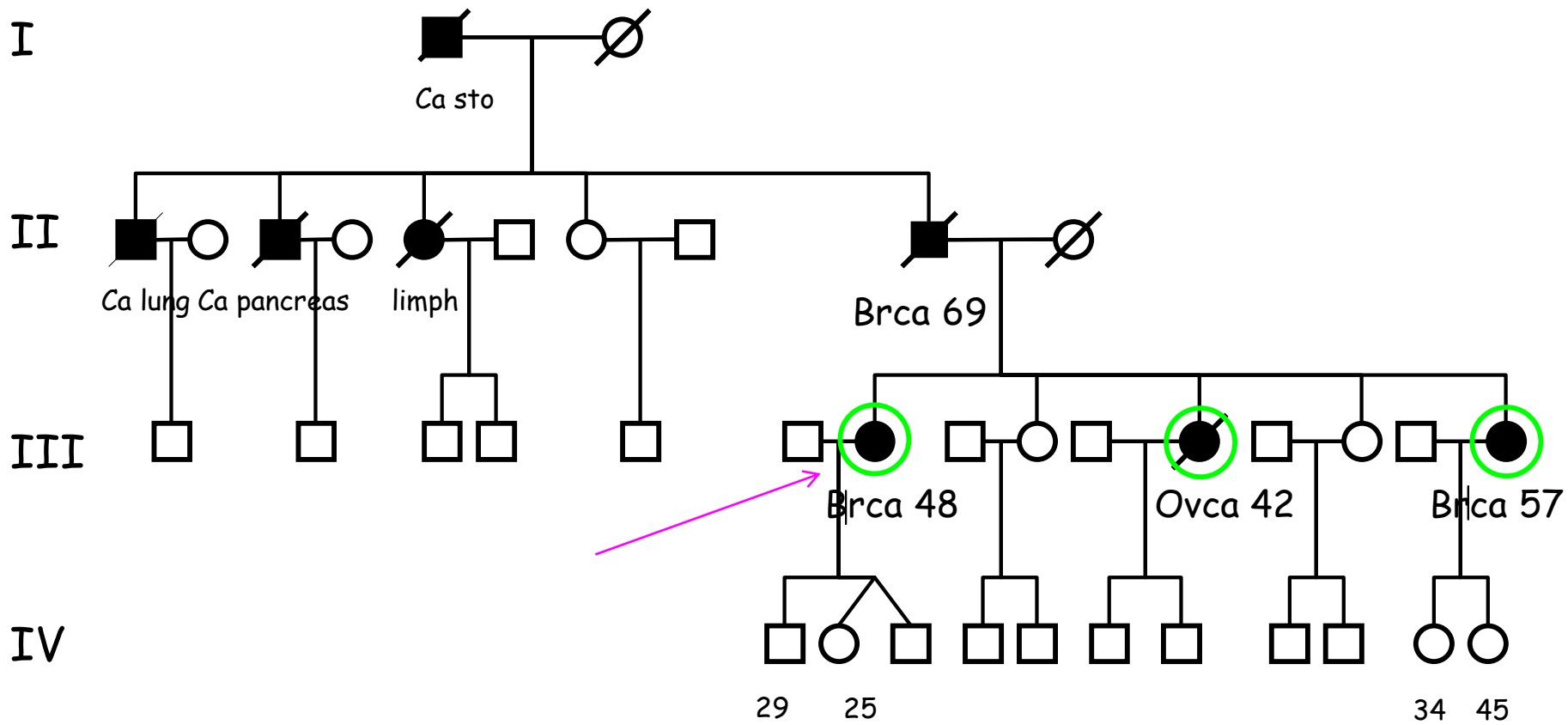
# Meccanismo di insorgenza del tumore mammario/ovarico nella sindrome HBOC



# LA SINDROME HBOC (ORPHA 145)



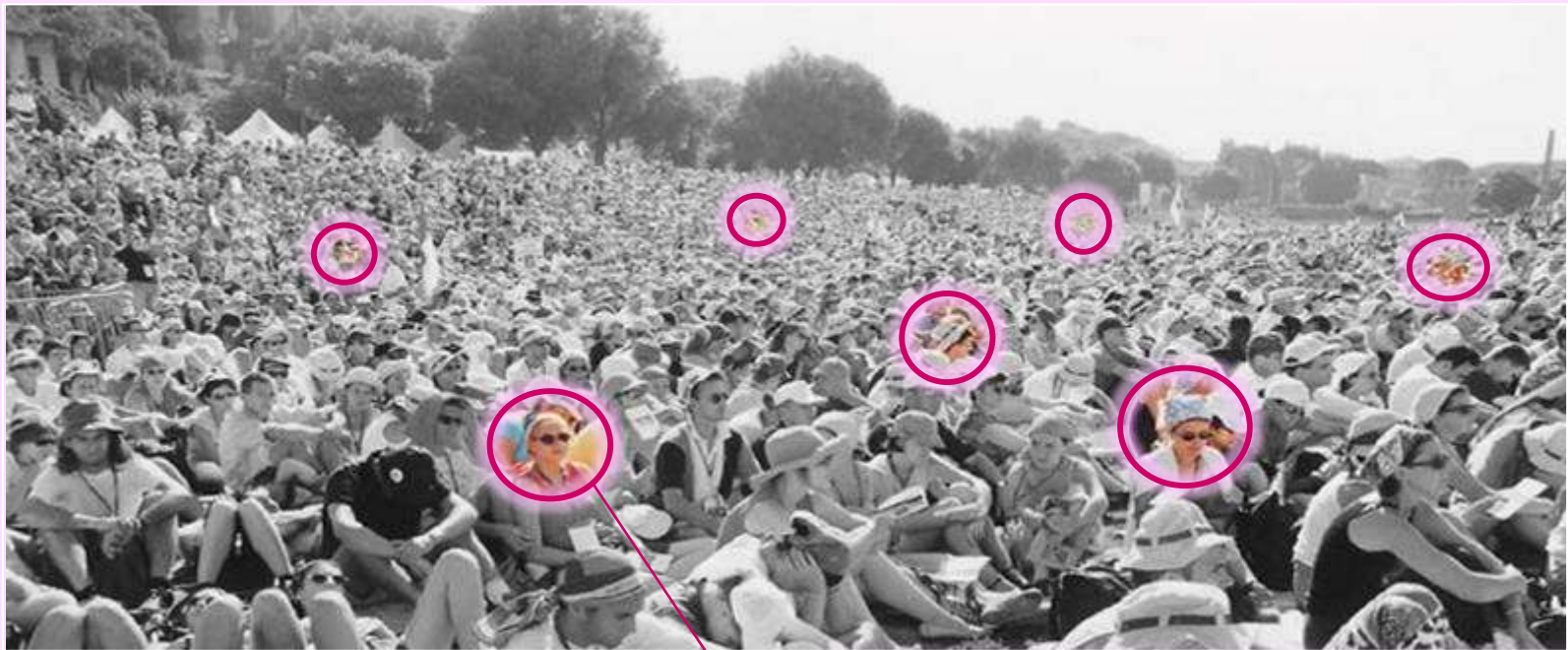
- BrCa giovanile (<40 aa)
- BrCa multipli (multifocale/multicentrico, bilaterale)
- Carcinoma ovaio
- BrCa maschile
- Lieve incremento del rischio per altre neoplasie (pancreas, prostata, melanoma, tiroide)



BRCA2 432delA



# Quali sono i rischi?



## Popolazione generale

carcinoma mammario=11%

carcinoma ovarico= 1.4%

## Donne con mutazioni di BRCA1

carcinoma mammario= 55-85%

carcinoma ovarico = 15-45%

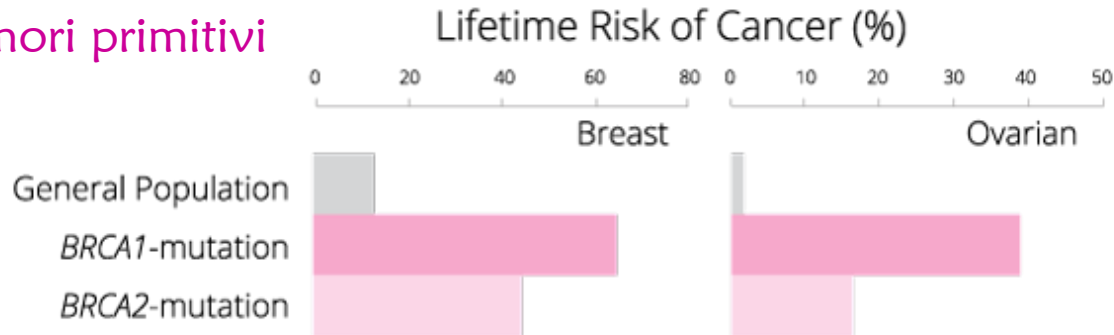
## Donne con mutazioni di BRCA2

carcinoma mammario= 35-85%

carcinoma ovarico = 10-25%

# Qual è il rischio di cancro associato a mutazioni BRCA germinali?

## ► tumori primitivi



## ► tumori mammari ipsilaterali

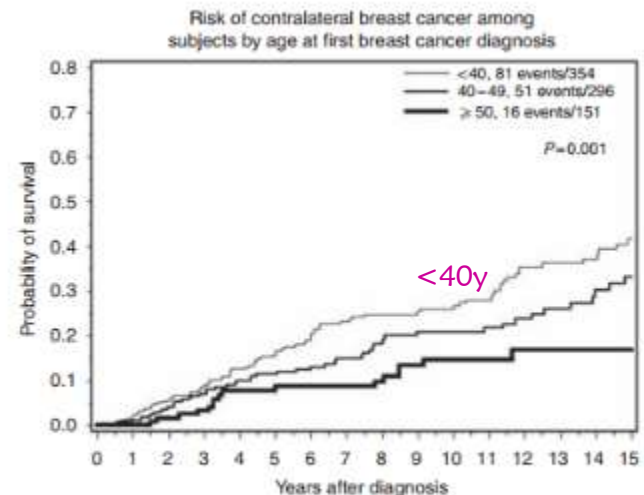
Years from diagnosis	All subjects (%)	BRCA1 (%)	BRCA2 (%)	<50 Years at diagnosis (%)	≥50 Years at diagnosis (%)
5	5.8	5.7	6.3	5.3	7.9
10	12.9	11.2	17.5	12.0	16.7
15	15.8	14.0	20.6	15.4	16.7

Metcalf, 2011

## ► tumori mammari controlaterali

**Table 2** Cumulative risks of contralateral breast cancer

Years from diagnosis	All subjects (%)	BRCA1 (%)	BRCA2 (%)	< 50 years at diagnosis (%)	> 50 years at diagnosis (%)
5	13.1	13.7	12.0	14.2	8.6
10	22.0	23.8	18.7	23.9	14.7
15	33.8	36.1	28.5	37.6	16.8



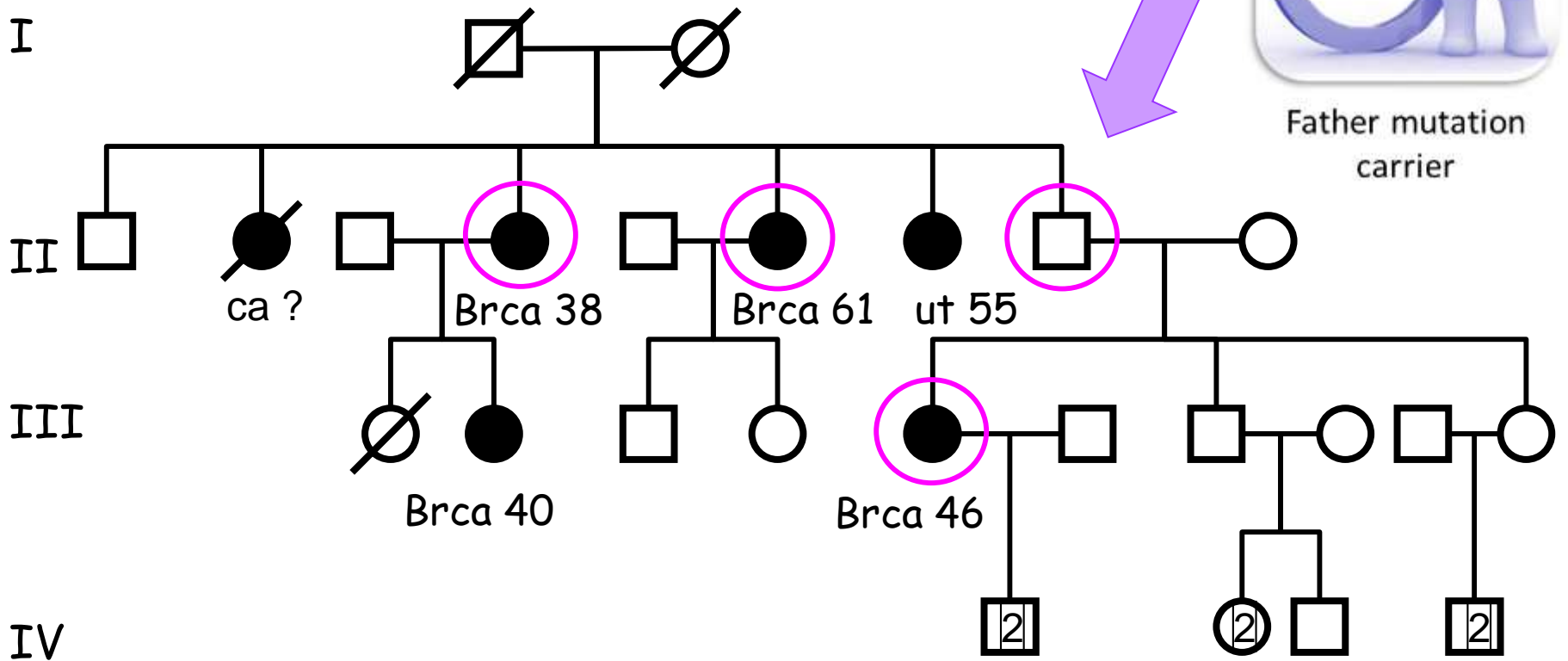
**Figure 1** Risk of contralateral breast cancer among subjects by age at first breast cancer diagnosis. The end points for the three survival curves are 0.416, 0.330, and 0.168, respectively.

Metcalf, 2011





Father mutation carrier



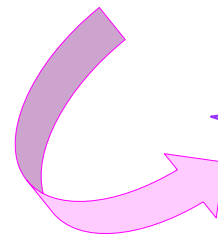
BRCA2 7709G>A (R2494Q)



# QUALI SONO I FATTORI CHE MODIFICANO LA PENETRANZA DELLE MUTAZIONI DEI GENI BRCA E/O NE FANNO VARIARE L' ESPRESSIVITA' CIOE' IL FENOTIPO CLINICO ?

## MODIFICATORI della PENETRANZA

- COORTE DI NASCITA
- ETA' ALLA PRIMA GRAVIDANZA
- OVARECTOMIA PROFILATTICA IN PREMENOPAUSA
- STILE DI VITA
- USO DI CONTRACCETTIVI???



Altri fattori genetici

disponibile nella pratica clinica dalla fine degli anni '90



Test genetico  
BRCA1-BRCA2

**miglior prevenzione**



# Per chi è utile il test germinale BRCA?

PER LA PAZIENTE  
AFFETTA



PER I FAMIGLIARI  
SANI

## TEST DIAGNOSTICO

- conferma della diagnosi
- stima del rischio
- modifica del trattamento
- proposta terapeutica (se affetta da ca ovaio)



## TEST PREDITTIVO

- identificazione dei portatori
- inclusione dei portatori nei percorsi di prevenzione **alti rischi**
- offerta della chirurgia risk-reducing per i portatori

# A chi facciamo il test BRCA germinale?



- Maschio con carcinoma mammario
- Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico
- Donna con **carcinoma mammario:**
  - < 36 anni
  - < 50 anni bilaterale
  - < 50 anni e storia famigliare di  $\geq 1$  parente di primo grado con:
    - carcinoma mammario <50 anni
    - carcinoma ovarico a qualsiasi età
    - carcinoma mammario bilaterale
    - carcinoma mammario maschile

>50 anni solo se storia famigliare di carcinoma mammario o ovarico in  $\geq 2$  parenti di primo grado tra loro (di cui uno in primo grado con lei). **CONSIDERARE** anche il lato paterno della famiglia e in questo caso includere anche i parenti di secondo grado

<60 anni con carcinoma mammario **triplo-negativo**

Ad ogni età con storia famigliare di carcinoma esocrino del pancreas in  $\geq 2$  parenti di primo grado tra loro

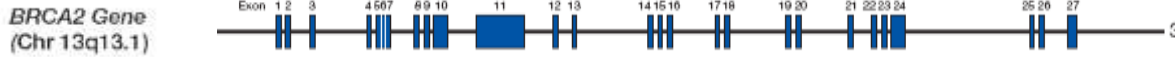
- Donna con carcinoma ovarico/tuba/primitivo del peritoneo (esclusi borderline e mucinosi) a qualsiasi età
- Soggetto con carcinoma **esocrino del pancreas** e storia famigliare di carcinoma della mammella o dell'ovaio o esocrino del pancreas in  $\geq 2$  parenti di primo grado tra loro (di cui uno in primo grado con lei/lui)



# Il test genetico BRCA



24 esoni (22 codificanti) 1863 amminoacidi

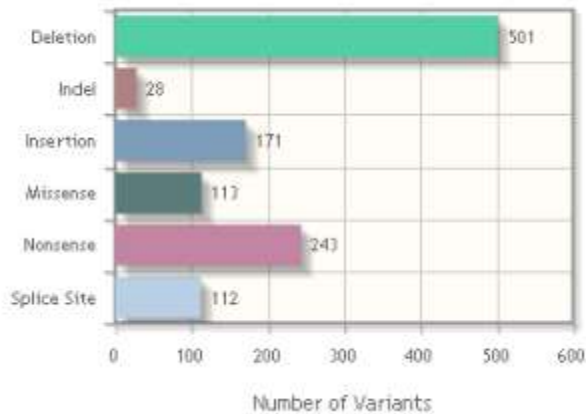


27 esoni (26 codificanti) 3418 amminoacidi

- geni enormi
- no hot spot
- mutazioni eterogenee (non senso, frameshift, missenso, piccole inserzioni e delezioni in frame, mutazioni introniche)
- varianti di sequenza (90%) e larghi riarrangiamenti (max 10%)

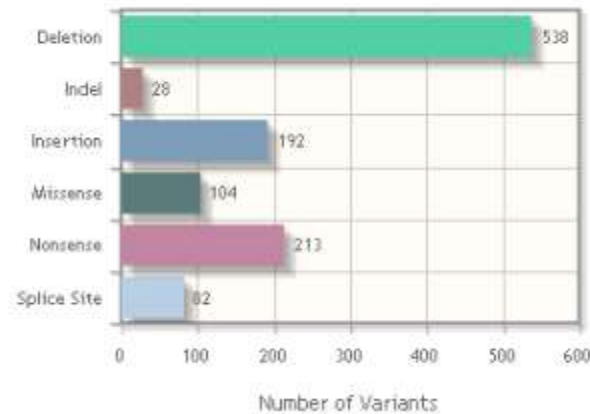
## BRCA1

Variant Type



## BRCA2

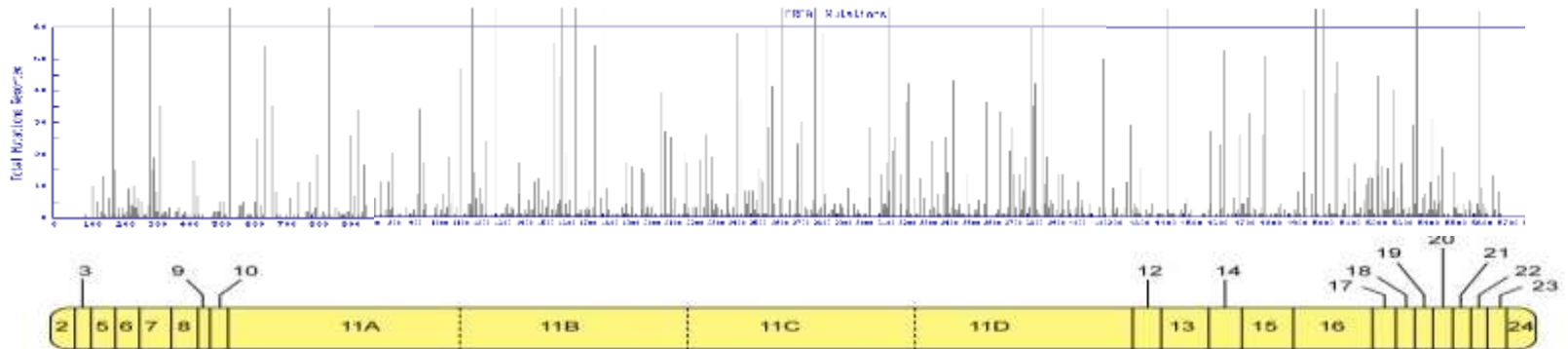
Variant Type



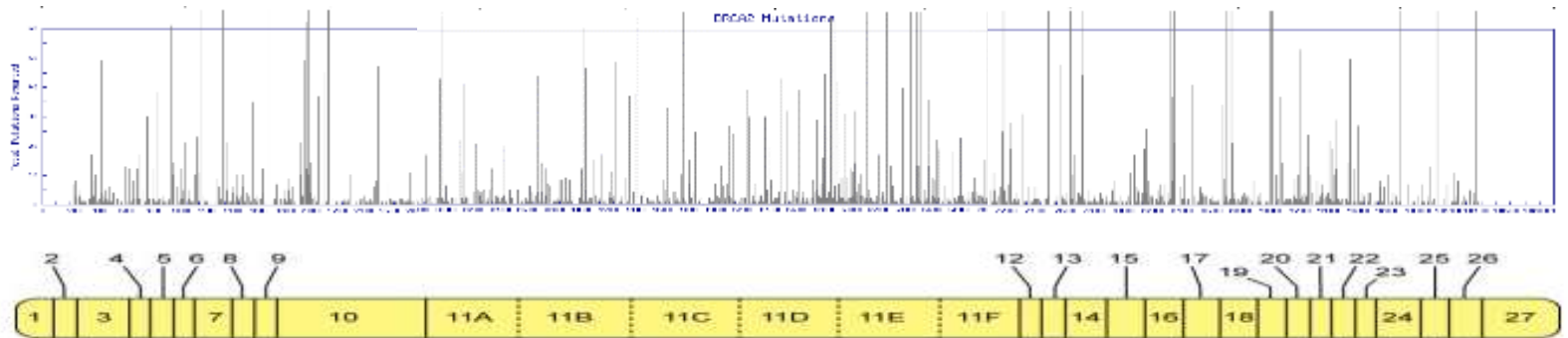
BIC database 2018: 1800 varianti BRCA1; 2000 varianti BRCA2

# Le mutazioni sono eterogenee

BRCA1



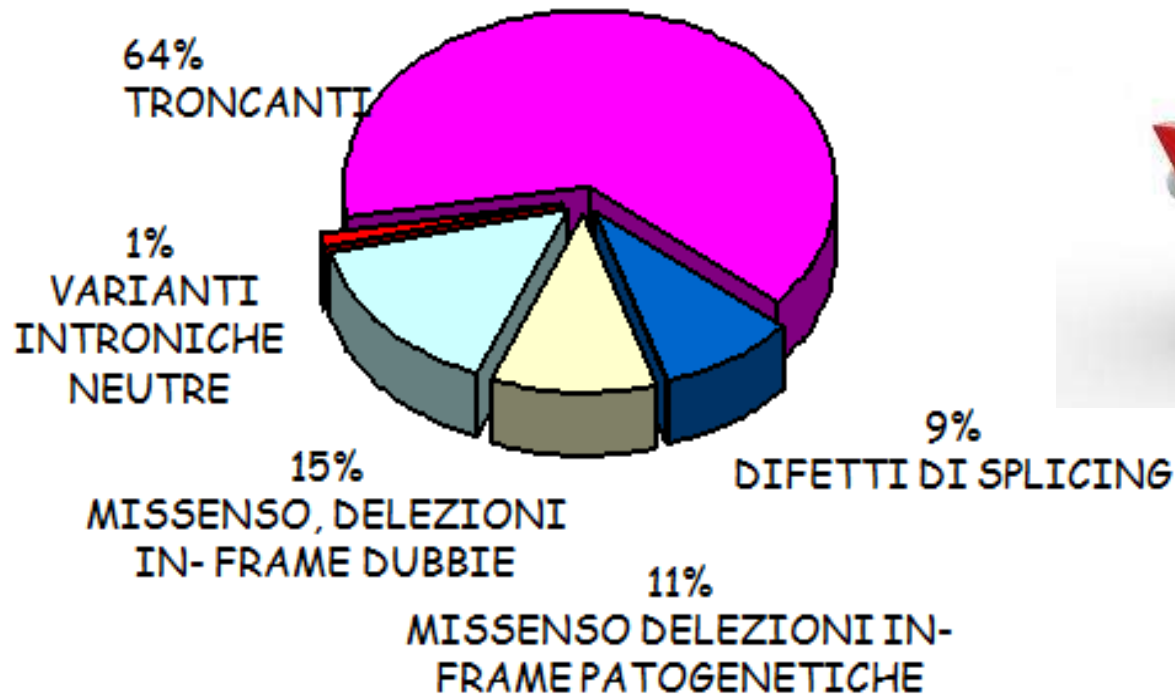
BRCA2



NO hot spot!

# Le mutazioni di BRCA1/BRCA2 sono eterogenee

- mutaz non-senso
- frameshift (piccole delez/inserz)



Descritte per entrambi i geni **grandi alterazioni genomiche** che determinano duplicazione o delezione di uno o più esoni



# IL TEST GENETICO BRCA1-BRCA2 GERMINALE



SEQUENZIAMENTO + MLPA

-Sanger Sequencing

- NGS



## New challenges for *BRCA* testing: a view from the diagnostic laboratory

Andrew J Wallace\*

Table 1 Advantages and disadvantages of next-generation sequencing<sup>31-35</sup>

### Advantages

High throughput  
Able to multiplex  
Lower cost  
Automated analysis  
Uses less DNA  
Can run in parallel with other genetic tests

### Disadvantages

Higher start-up cost  
Mutation-positive test may require Sanger sequencing for confirmation  
Complex workflow  
Dedicated data storage and analysis required  
Reduced sensitivity for large insertions/deletions >20 base pairs



-analisi veloce (risultato entro 1 mese)

-risultato certo (no fallimenti)

-disponibili CQ (EMQN)

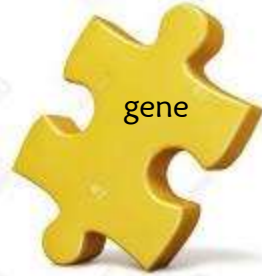
# Il test genetico germinale BRCA



- Eseguito a partire da sangue periferico
- Gold standard metodica: Sequenziamento Sanger o NGS + MLPA
- Vanno eseguiti in laboratori di riferimento possibilmente certificati
- Validazione varianti, ricerca nei database
- Classificazione delle varianti (score IARC a 5 classi)

5	➤	Classe 5: patogenetica
4	➤	Classe 4: verosimilmente patogenetica
3	➤	Classe 3: a significato clinico incerto (VUS)
2	➤	Classe 2: verosimilmente non patogenetica a scarso significato clinico ( <i>NON REFERTATE</i> )
1	➤	Classe 1: NON patogenetica senza significato clinico ( <i>NON REFERTATE</i> )

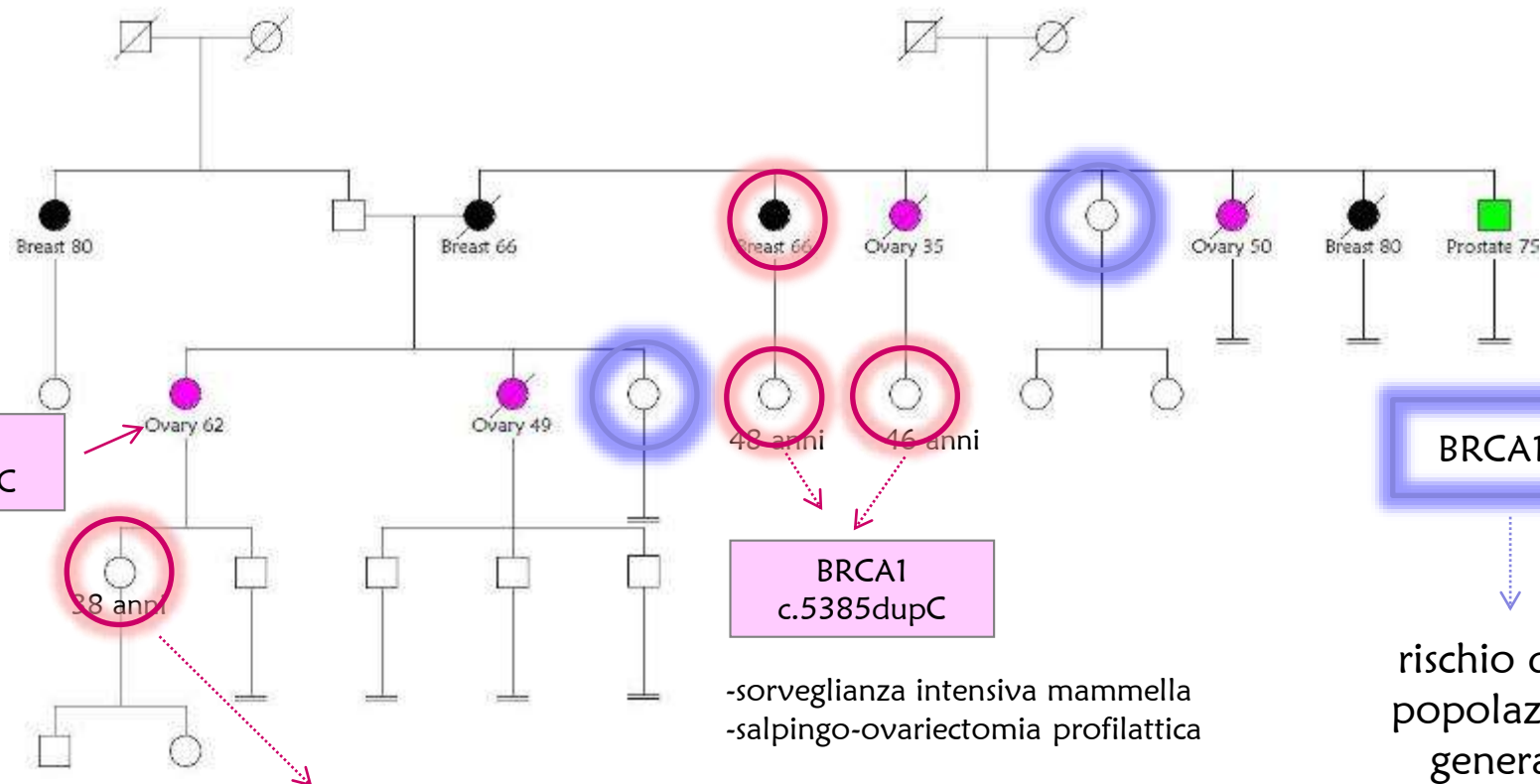
Ruolo del **Genetista**  
nell'interpretazione e nella  
formulazione della classe di  
rischio



nella **Breast Unit**  
come parte integrante  
dell'equipe  
multidisciplinare

- Le mutazioni genetiche identificano sindromi di suscettibilità al cancro
- Le opzioni di prevenzione sono **diverse** e devono essere **personalizzate**
- Solo una gestione multidisciplinare può attuare la corretta presa in carico delle pazienti ad alto rischio genetico

# Come si usa il test BRCA a scopo preventivo



BRCA1  
c.5385dupC

BRCA1 wt

BRCA1  
c.5385dupC

-sorveglianza intensiva mammella  
-salpingo-ovariectomia profilattica

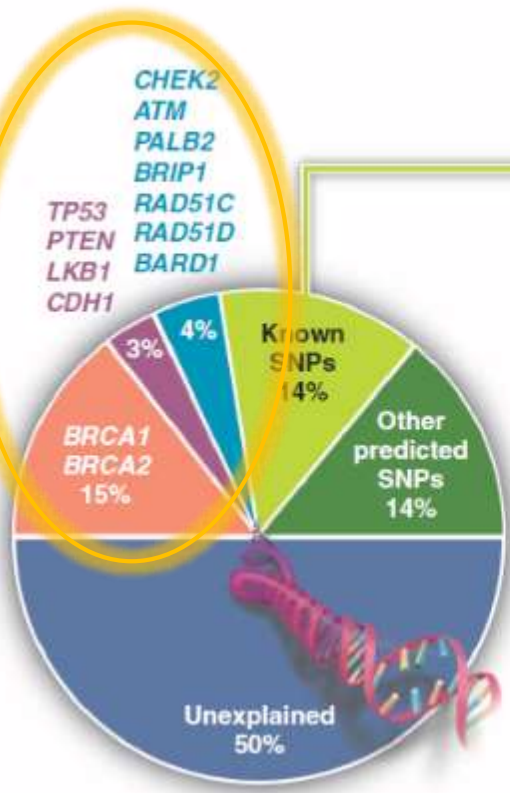
BRCA1  
c.5385dupC

-mastectomia profilattica  
-salpingo-ovariectomia profilattica

rischio della  
popolazione  
generale

# Genetica del cancro mammario...

## ...20 anni dopo BRCA



Locus	SNP	Odds ratio
6q14.1	rs17529111	1.97
*BRCA2	rs11571833	1.44
CCND1	rs75915166	1.38
ESR1	rs3757318	1.33
FGFR2	rs2981579	1.33
CCND1	rs554219	1.33
FGFR2	rs2981582	
*MERIT40	rs8170	
TERT	rs10069690	
DNAJC1	rs11814448	
CCDN1	rs614367	
MKL1	rs6001930	
MDM4	rs4245739	
ESR1	rs2046210	
HNF4G	rs2943559	
5p12	rs10941679	
12p13.1	rs12422552	
MAP3K1	rs889312	
TCF7L2	rs7904519	
22q12.2	rs132390	
2p24.1	rs12710696	
2q31.1	rs2016394	
SLC4A7	rs4973768	
EBF1	rs1432679	1.1
FTO	rs11075995	1.1
1p11.2	rs11249433	1.09



Locus	SNP	Odds ratio
8q24	rs13281615	1.09
TOX3	rs3803662	1.09
CDYL2	rs13329835	1.09
1p13.2*	rs11552449	1.08
2q35	rs16857609	1.08
RANBP1	rs204247	1.08
CHST9	rs1436904	0.96
FTO	rs17817449	0.95
18q11.2	rs527616	0.95

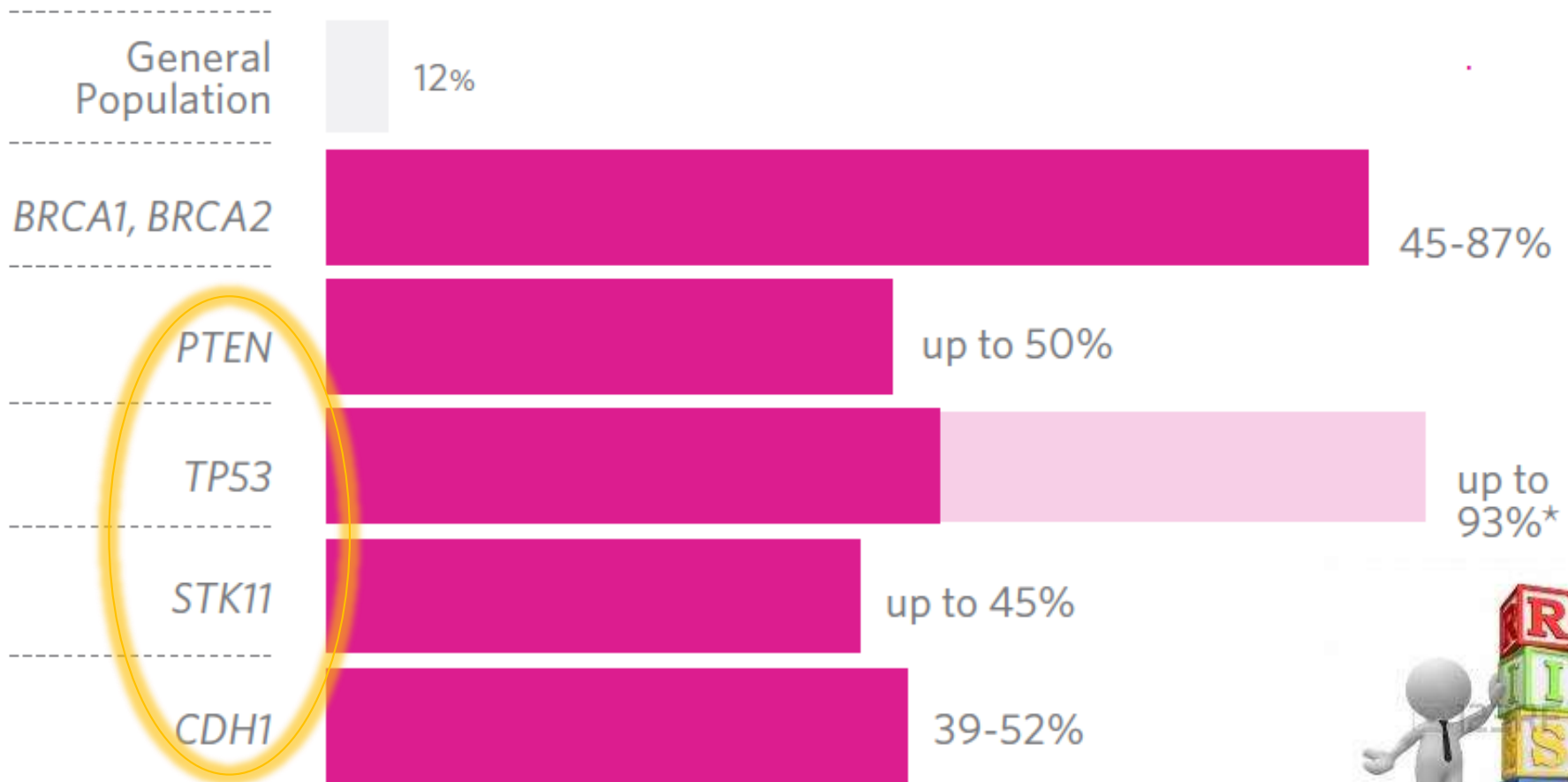
Locus	SNP	Odds ratio
CDCA7	rs1550623	0.94
10q26.12	rs11199914	0.94
COX11	rs6504950	0.94
*SSBP4	rs4808801	0.94
2q35	rs13387042	0.93
PDE4D	rs1353747	0.93
11q13.1	rs3903072	0.92
11q24.3	rs11820646	0.92
PAX9	rs2236007	0.92
RAD51L1	rs999737	0.92
NRIP1	rs2823093	0.92
PEX14	rs616488	0.91
FOXQ1	rs11242675	0.91
8q21.11	rs6472903	0.91
RAD51L1	rs2588809	0.91
LGR6	rs6678914	0.9
NTN4	rs17356907	0.9
2q14.2	rs4849887	0.89
9q31	rs865686	0.89
ZNF365	rs10995190	0.86
ADAM29	rs6828523	0.84
MERIT40	rs2363956	0.82
TERT	rs2736108	0.77
PTHLH	rs10771399	0.72

\* Denotes coding variant



# Qual è il rischio di cancro della mammella legato agli altri geni?

## LIFETIME BREAST CANCER RISKS



RARI!!!!



**Quale gene?**



Il futuro

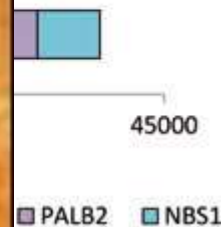
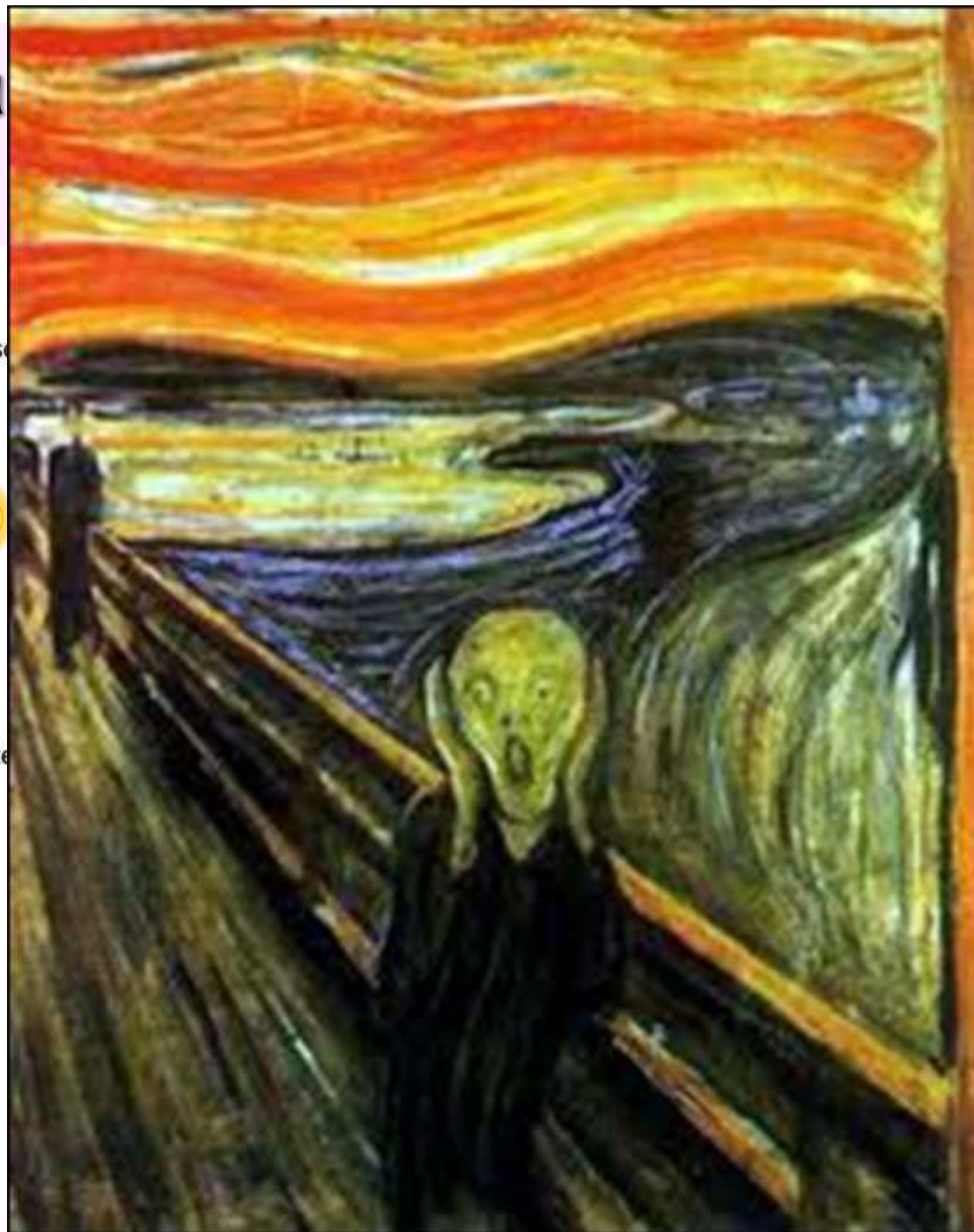
atico per

Mutation s

BRCA1/2

Gene Panel

Genetic te





# Perché è utile il test genetico ?

➤ Identifica una popolazione ad **alto rischio**

➤ Prevenzione personalizzata

➤ Costo-beneficio



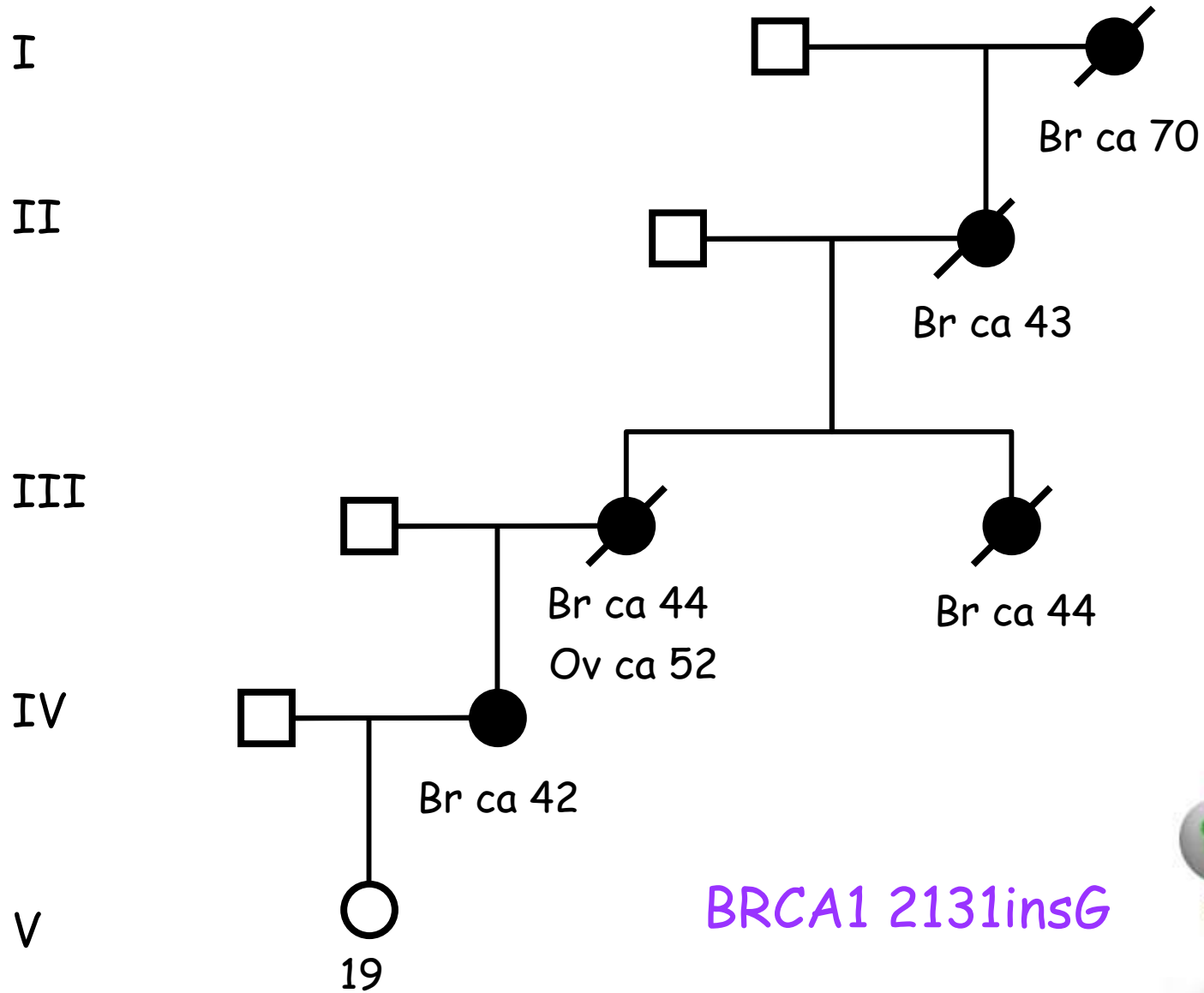
➤ Evidenze di efficacia nella prevenzione primaria e secondaria

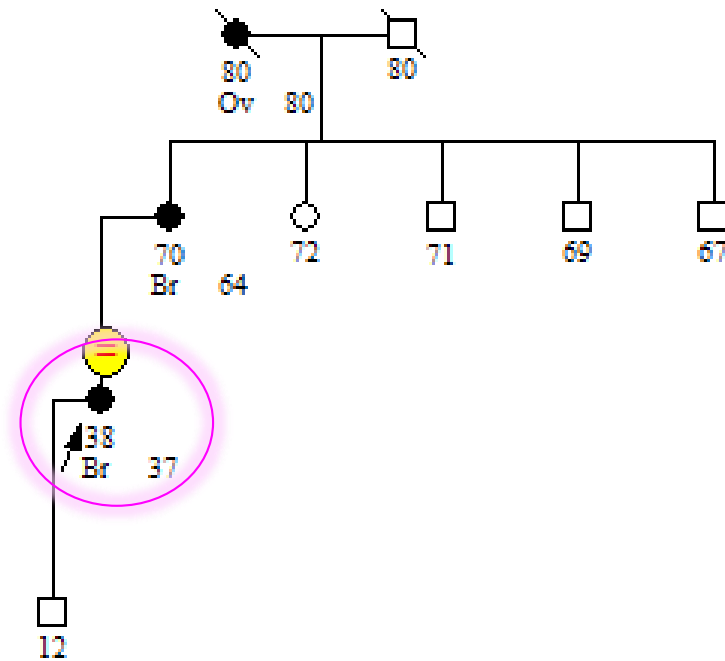


# Fenotipo BRCA1/BRCA2

- **Caratteristiche della famiglia**
- Tumori coinvolti
- Età di insorgenza dei tumori
- Istologia dei tumori mammari
- Istologia dei tumori ovarici

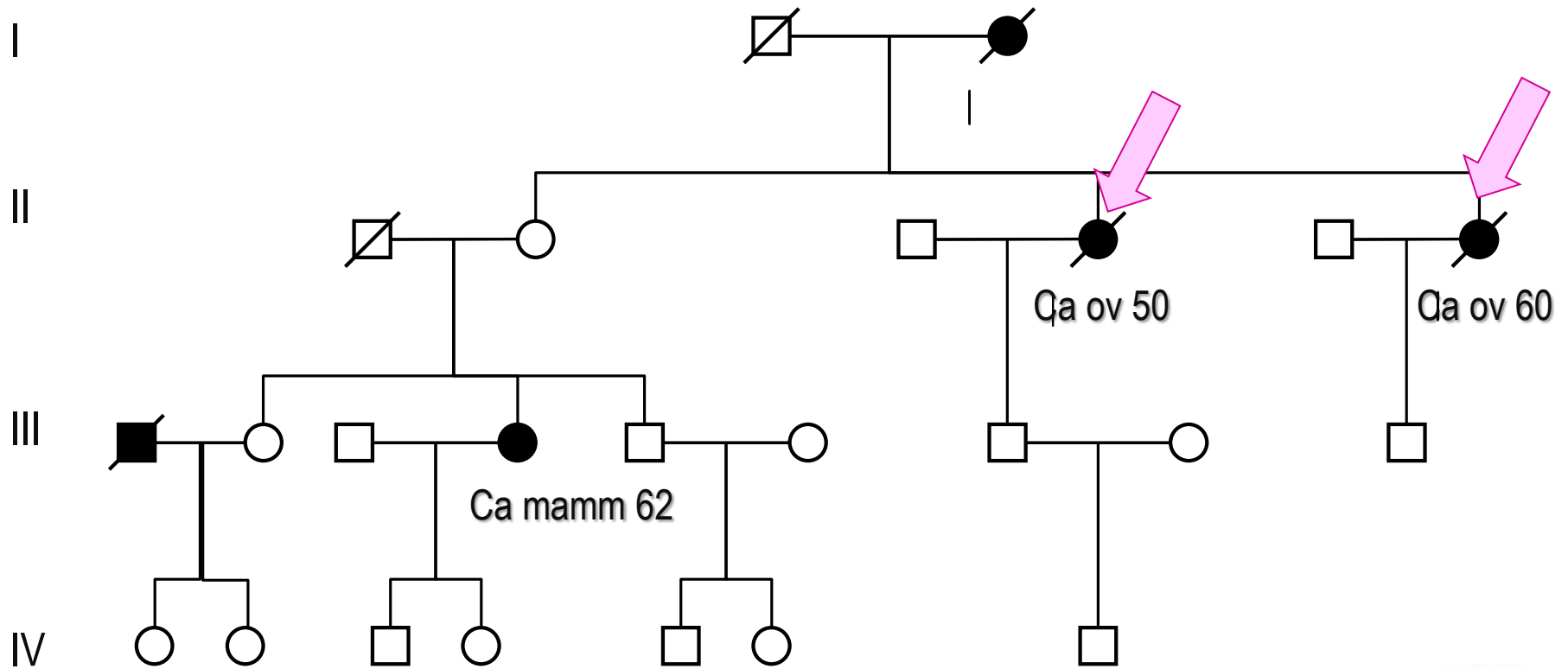






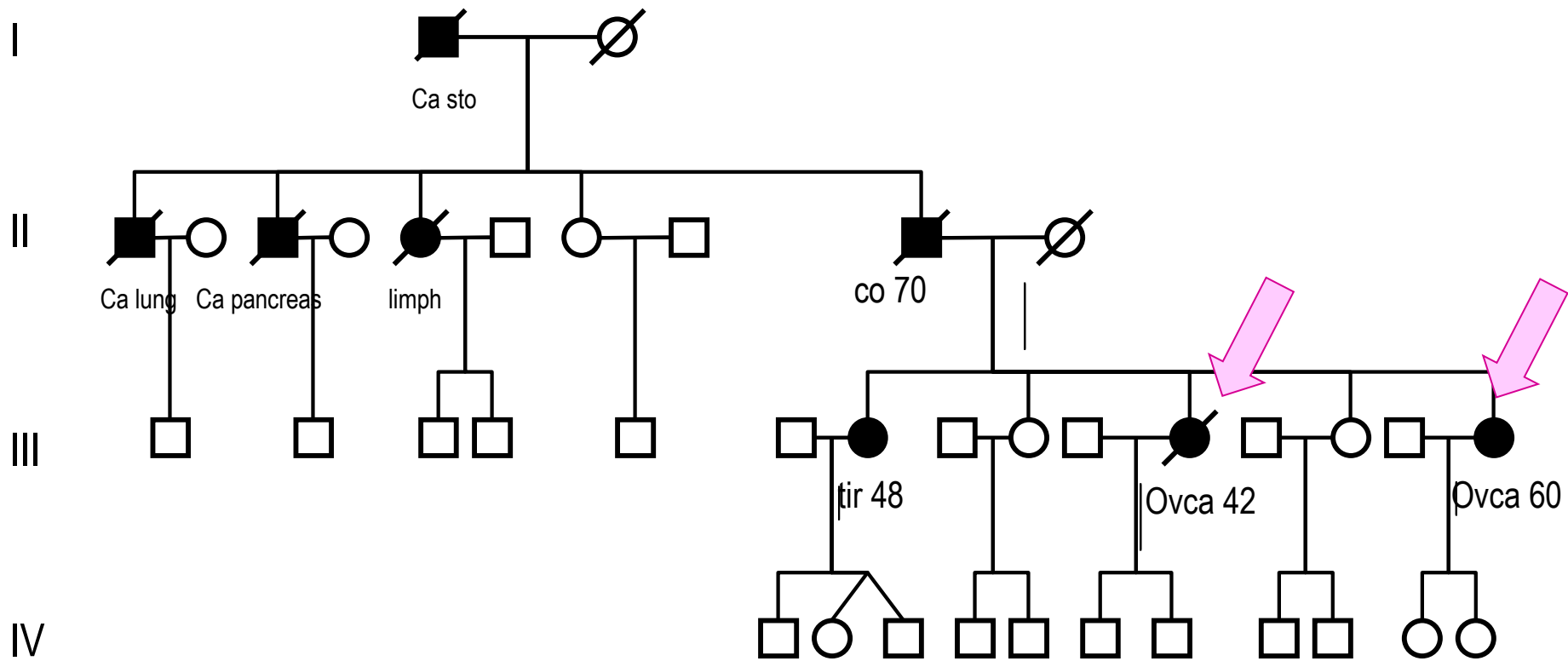
BRCA1 1207del A





BRCA1 633delC





BRCA1 2037C>T (p.Q640X)



# Fenotipo BRCA1/BRCA2

- Caratteristiche della famiglia
- **Tumori coinvolti**
- Età di insorgenza dei tumori
- Istologia dei tumori mammari
- Istologia dei tumori ovarici

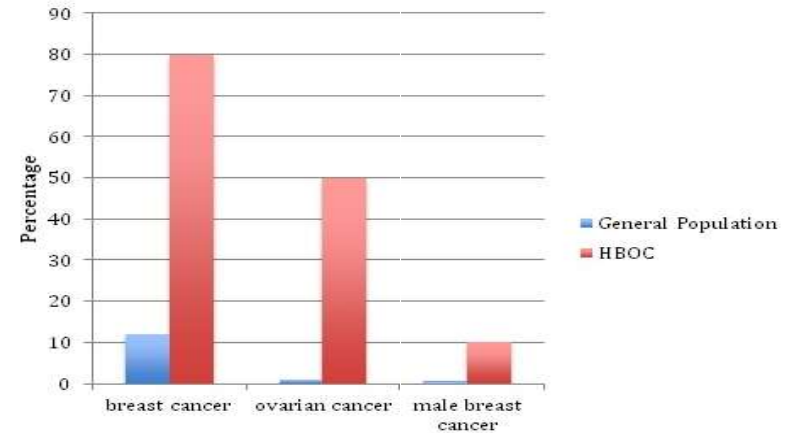


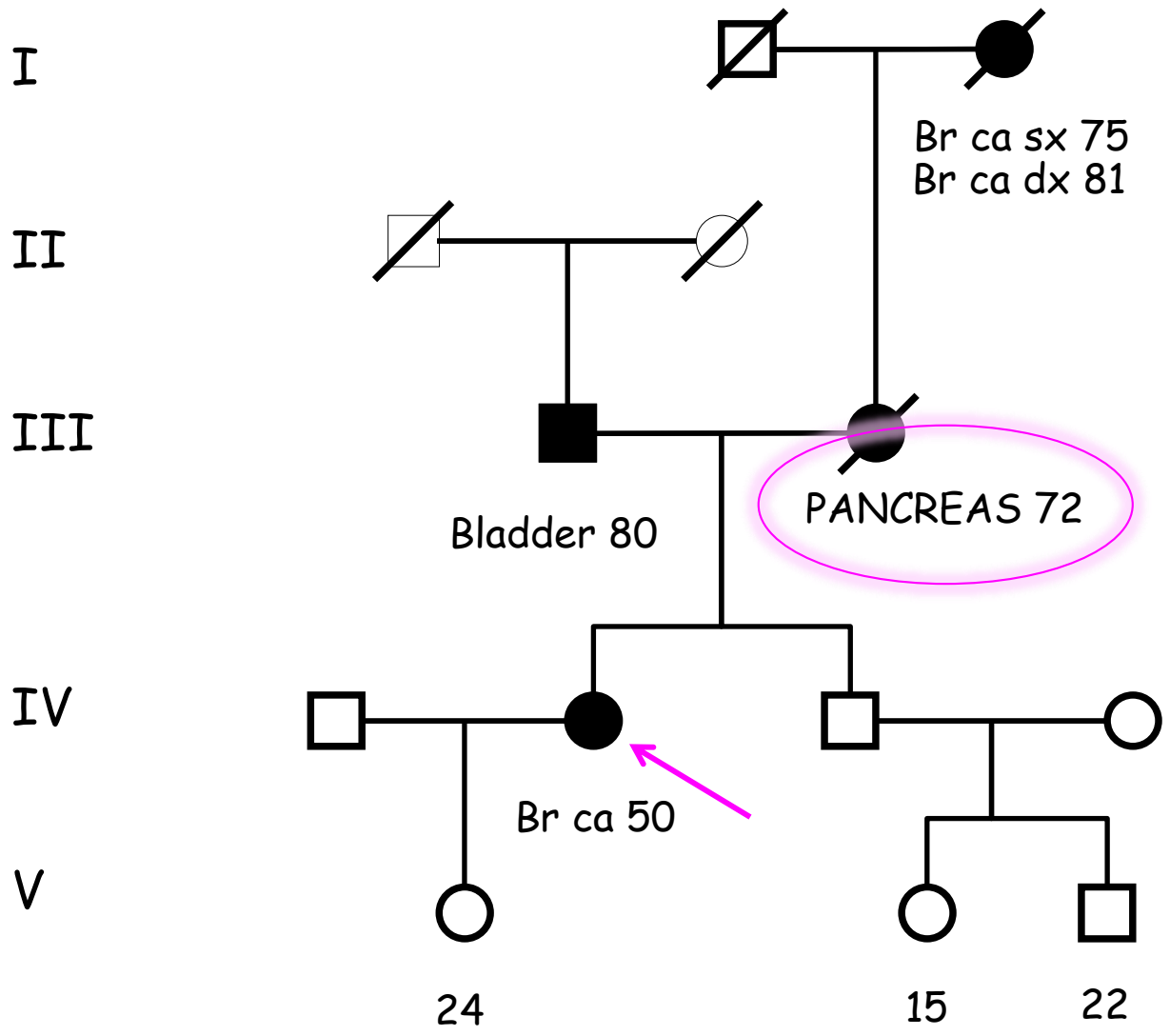


# Tumori coinvolti

- Mammella
- Ovaio
- Mammella maschile

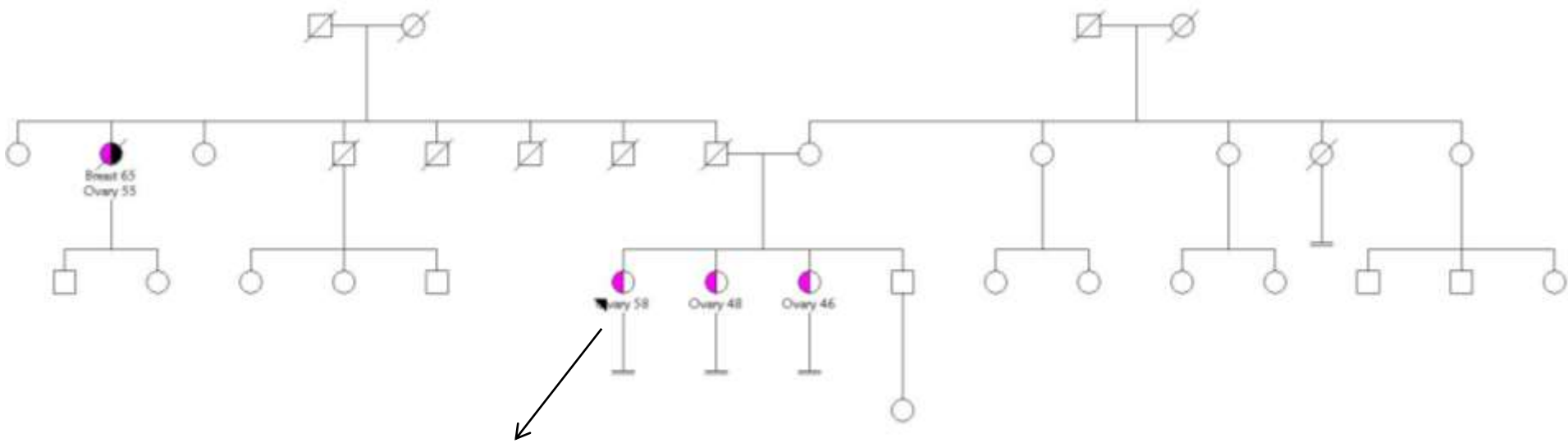
- ✓ Pancreas
- ✓ Melanoma
- ✓ Prostata
- ✓ Tiroide





BRCA2 6904delGA

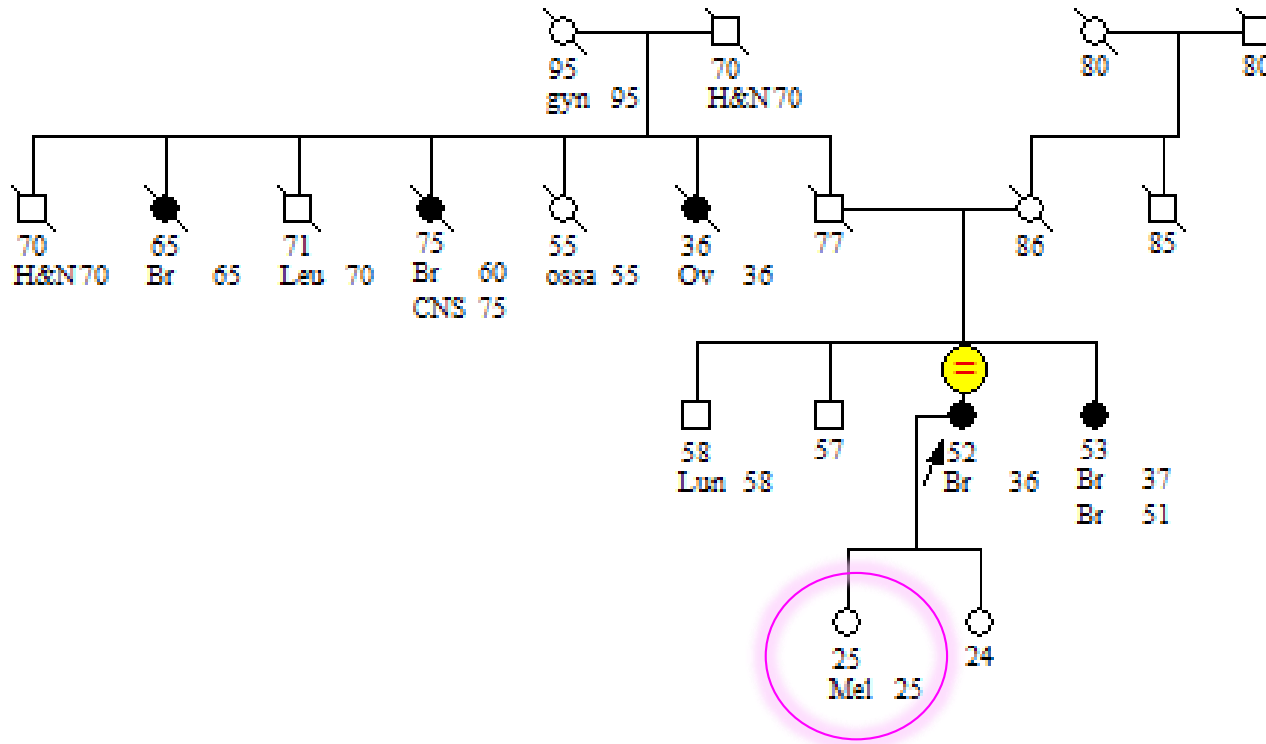




Mastectomia profilattica maggio 2014  
 Adk pancreas ottobre 2014

BRCA1 3372dupA (p.R1085KfsX8)





BRCA2 IVS5-2A>G (p.V159GfsX13)

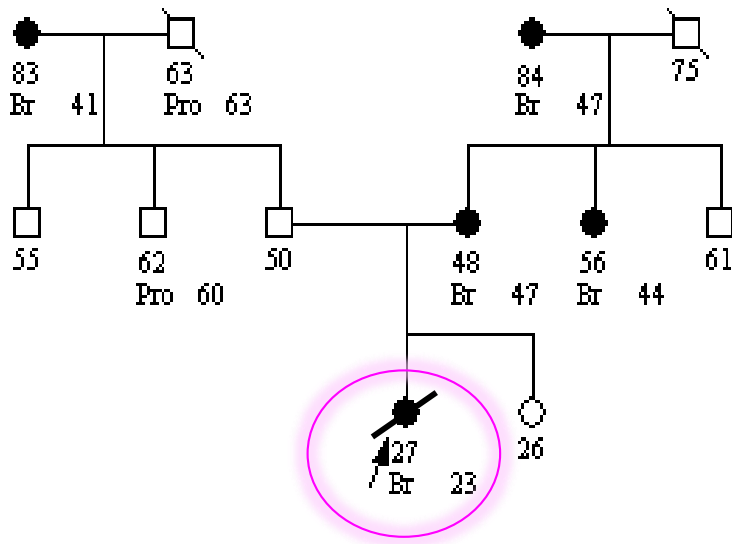


# Fenotipo BRCA1/BRCA2

- Caratteristiche della famiglia
- Tumori coinvolti
- **Età di insorgenza dei tumori**
- Istologia dei tumori mammari
- Istologia dei tumori ovarici



# Mammella

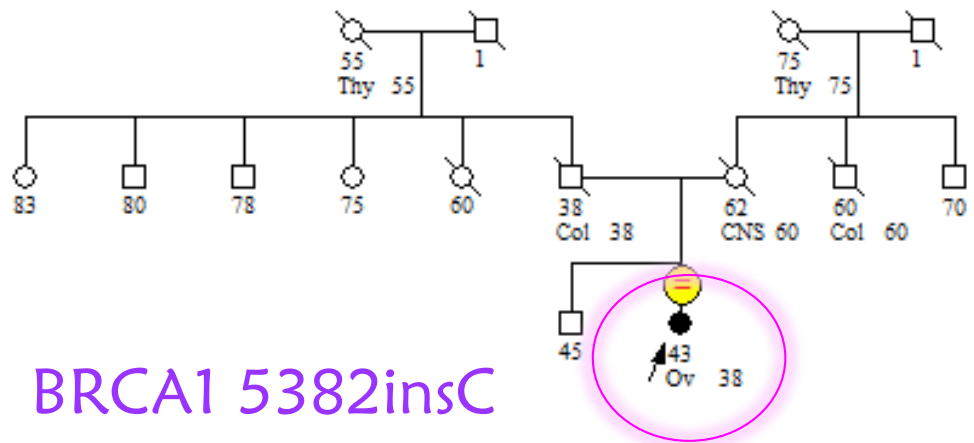


BRCA2 3034delAAAC



- Età d'insorgenza precoce per i tumori mammari (<36a)
- Carcinoma ovarico in pre-menopausa

# Ovaio



BRCA1 5382insC  
BRCA2 3058A>T

# Fenotipo BRCA1/BRCA2

- Caratteristiche della famiglia
- Tumori coinvolti
- Età di insorgenza dei tumori
- **Istologia dei tumori mammari**
- Istologia dei tumori ovarici



# Istologia tumori mammari

- Midollare

- Triplo negativo (BRCA1) →

Nel nostro centro < 60 anni

	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Morphology	Ductal, no special type (75%), <u>typical medullary</u> ~5%, atypical medullary 10–30%	Ductal, no special type (75%), atypical medullary <5%, lobular/ductal with lobular features more common than in <i>BRCA1</i> (~10%)
Grade	High (grade 3, 75)	Medium/high (grade 2, 45%; grade 3, 45)
ER (%)	Negative (75)	Positive (75)
HER2 (%)	Negative (95)	Negative (95)
P53 (%) <sup>a</sup>	Positive (50)	Positive (40)
CK5 (%)	Positive (50)	Negative (90)
BCL2 <sup>b</sup>	Low	High
Triple negative phenotype (%) <sup>c,d</sup>	~50	0–10
Core basal phenotype (%) <sup>c,d</sup>	~60	0–10
CDKN2A <sup>b</sup>	Low	High
Cyclin D1 (%)	Negative (90)	Positive (60)

\* Adapted from Narod and Foulkes [2004]. Note the phenotype of *BRCA2*-related breast cancers is somewhat similar to sporadic, nonhereditary breast cancer.

<sup>a</sup>Based on immunohistochemistry.

<sup>b</sup>Three studies or less, or differing criteria, so no percentages added.

<sup>c</sup>Triple negative phenotype (TNP): ER-, PR- and HER2-negative.

<sup>d</sup>Based on unpublished data from W.D. Foulkes, L.A. Akslen, and J.-S. Brunet; P value for TNP association with *BRCA1*:  $6.7 \times 10^{-5}$ , for CBP association with *BRCA1*:  $4.1 \times 10^{-7}$ .

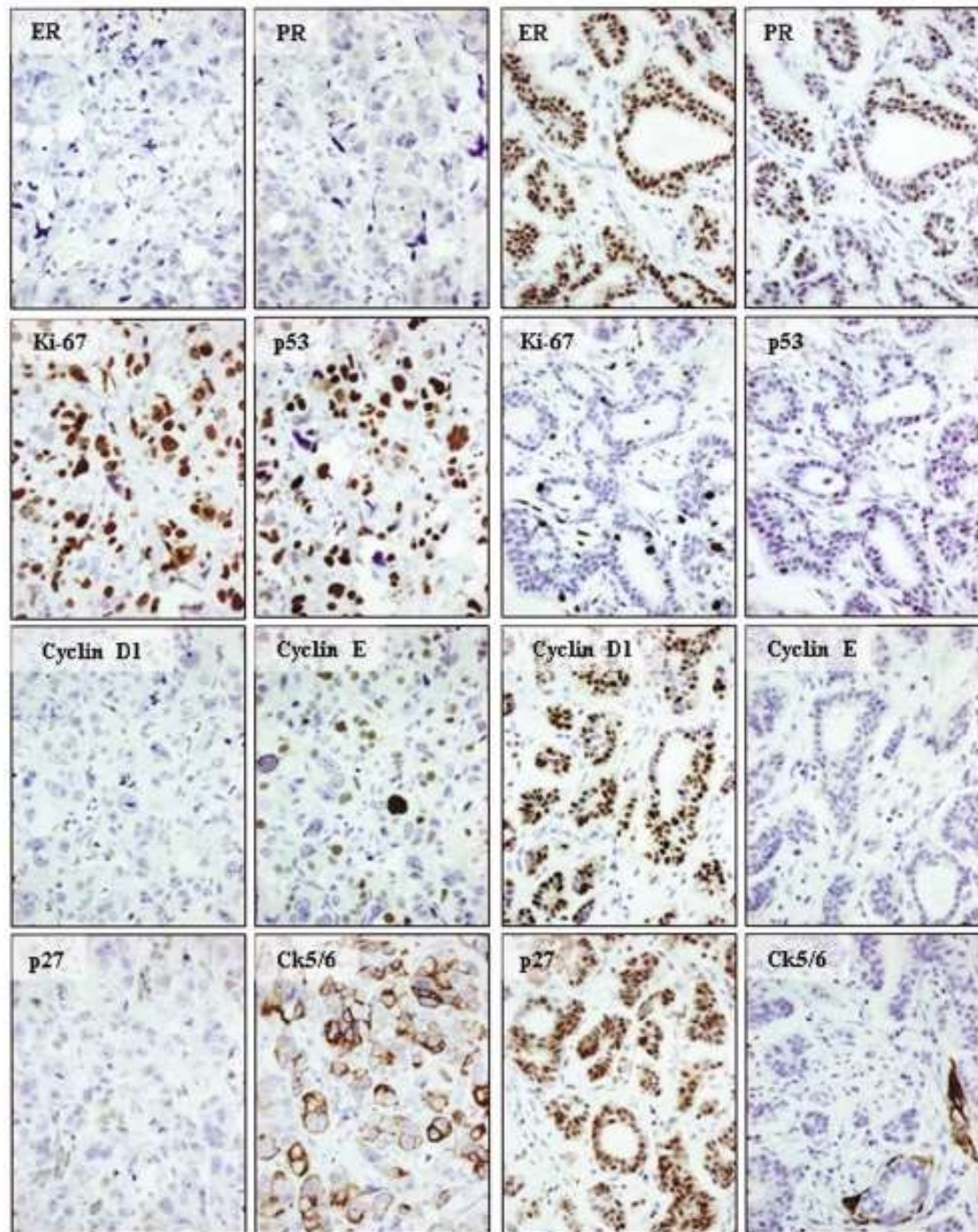
<sup>e</sup>Core basal phenotype (CBP): ER- and HER2-negative, CK5/6- and/or EGFR-positive.





BRCA1

BRCA2



## Immunophenotype of BRCA1 and BRCA2 tumors, compared with sporadic tumors

<b>Antibodies</b>	<b>BRCA1</b>	<b>BRCA2</b>	<b>Sporadic</b>
ER, PR	-	+	+
BCL-2, BAX	-	+	+
Cyclin D1	-	+	+
p16, p27, p21	-	+	+
RAD50	-	+	+
RAD51 (cytoplasm)	-	+	-
HER-2	-	-	+
CHEK2	+	+	-
RAD51 (nucleus)	+	-	+
p53, Ki-67	+	-	-
Cyclins (E, A, B1)	+	-	-
Skp2	+	-	-
CK5/6, 14, 17	+	-	-
EGFR, p-cadherin	+	-	-

# Fenotipo BRCA1/BRCA2

- Caratteristiche della famiglia
- Tumori coinvolti
- Età di insorgenza dei tumori
- Istologia dei tumori mammari
- **Istologia dei tumori ovarici**

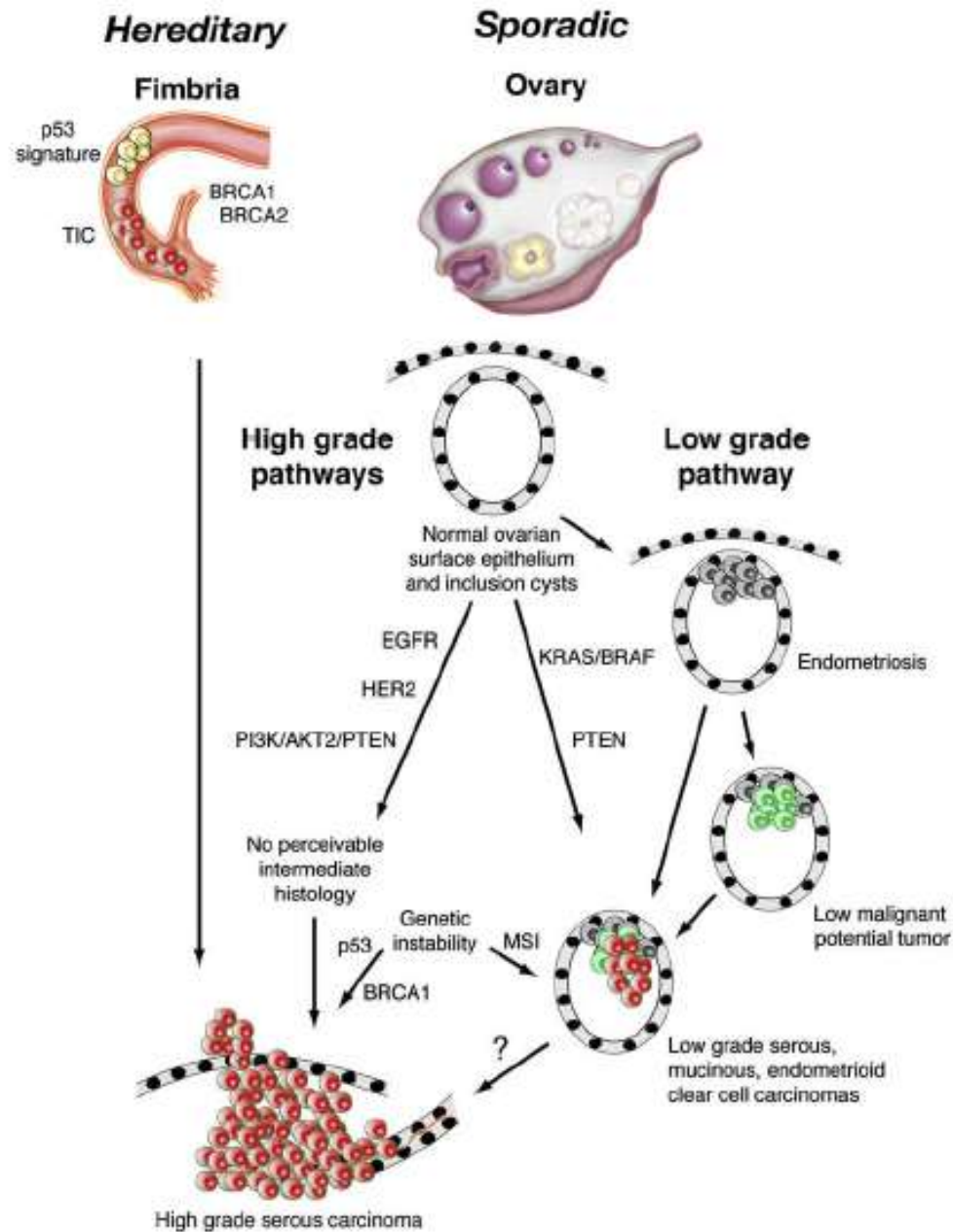


# Fenotipo CAOVS da mutazioni BRCA1/BRCA2

Ovary

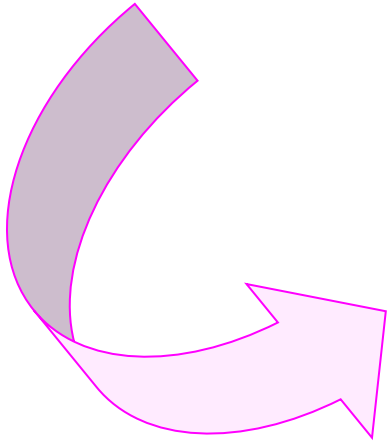


- Prevalentemente sierosi ad alto grado
- Scarsamente differenziati
- Età di insorgenza 7 anni inferiore rispetto agli sporadici (significativo per BRCA1 ma non per BRCA2)
- Sopravvivenza migliore rispetto ai non mutati
- Origine dalla tuba di falloppio
- Chemiosensibili al platino





I test genetici vengono proposti dal genetista secondo specifici criteri di eleggibilità



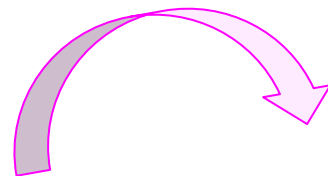
in un contesto di Consulenza Genetica Oncologica (CGO)





# LA CONSULENZA GENETICA ONCOLOGICA

## CHI LA RICHIEDE?



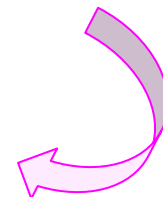
Oncologi medici  
Gastroenterologi  
Chirurghi  
Ginecologi  
Senologi  
Anatomo Patologi  
MMG



## QUANDO?



Ogni volta che c'è un dubbio di malattia ereditaria



## DOVE?

L'ambulatorio di CGO è dedicato allo studio delle neoplasie famigliari

## COME?

I pazienti vengono inviati secondo  
**specifici criteri di selezione**





# L'AMBULATORIO CGO

3 novembre 2000 - Versione 'di consenso' dopo discussione collegiale sottogruppo SIGUONC settembre 2000

GRUPPO DI LAVORO GENETICA ONCOLOGICA

## CONDIZIONI MINIME PER LA CONSULENZA GENETICA IN ONCOLOGIA

G. Bianchi-Scarrà, M. Genuardi, B. Pasini, MG. Tibiletti, L. Varesco, coordinatore

**Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici  
e proposte di AIOM - SIGU**

curato dai componenti del TAVOLO AIOM – SIGU Tumori Ereditari



Paolo Marchetti (coordinatore)  
Carlo Capalbo  
Laura Cortesi  
Iole Cucinotto  
Stefania Gori  
Cristina Oliani  
Matilde Pensabene  
Enrico Ricevuto



Liliana Varesco (coordinatore)  
Maurizio Genuardi  
Barbara Pasini  
Paolo Radice  
Nicoletta Resta  
M.Grazia Tibiletti

Ottobre 2013

nella Breast Unit  
come parte  
integrante  
dell'equipe  
multidisciplinare



# Perché la gestione deve essere multidisciplinare?

- ▣ Le mutazioni genetiche identificano sindromi di suscettibilità al cancro
- ▣ Le opzioni di prevenzione sono **diverse** e devono essere **personalizzate**
- ▣ Solo una gestione multidisciplinare può attuare la corretta presa in carico delle pazienti ad alto rischio genetico





Sono necessarie strategie personalizzate!!!

- le donne devono essere **INFORMATE** dei rischi oncologici e di trasmissione dei rischi/limiti e benefici delle opzioni preventive
- **AIUTATE** nel complesso processo decisionale e nel gestire il proprio rischio calandolo nel proprio vissuto

**NON DIRETTIVITA'**



# LA DIAGNOSI DI TUMORI EREDITARI E' UTILE?

## INTERVENTI DISPONIBILI

- ✓ **programmi di sorveglianza clinica e strumentale**  
diagnosi precoce
- ✓ **prevenzione primaria**
  - chirurgia profilattica risk-reducing
  - chemioprevenzione
- ✓ **esclusione dei non portatori da ulteriori interventi**



## INDICATORI DI EFFICACIA

- riduzione della mortalità
- riduzione della morbidità
- riduzione dei costi delle cure
- impatto sulla qualità della vita



# OPZIONI DI RIDUZIONE DEL RISCHIO

SORVEGLIANZA  
CLINICA E  
STRUMENTALE



CHIRURGIA  
PROFILATTICA



FARMACO-  
PREVENZIONE



# COSA SCELGONO LE DONNE?

- donne italiane più facilmente scelgono sorveglianza in prima istanza
- dopo BrCa maggior ricorso a mastectomia profilattica controlaterale
- l'ovariectomia è maggiormente accettata (donne >45 anni)

## VARIABILI:

*Stato di salute*

*BrCa*

*OvCa*

*Età*

*Tipo di famiglia*



# Quale prevenzione ?

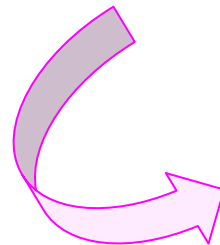
- Pz sintomatiche



- Pz presintomatiche  
Età delle pazienti



Condizione riproduttiva



PERSONALIZZAZIONE!!!



Senologia  
Ginecologia  
Oncologia medica  
Chirurgia  
MMG

# Ambulatorio CGO (in senologia)



Counselling  
Albero genealogico  
Validazione dati  
Stima del rischio con modelli computerizzati  
(BRCAPRO; BOADICEA)

adeguati  
protocolli clinici di  
prevenzione

- sorveglianza
- chirurgia profilattica
- farmacoprevenzione

Nessun sospetto  
per neoplasia  
ereditaria

SOSPETTA  
SINDROME  
EREDITARIA



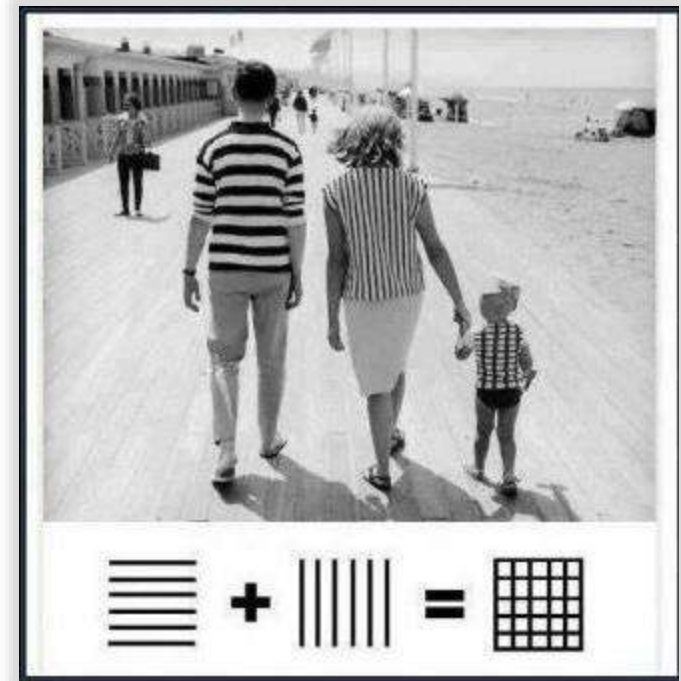
NEGATIVO

POSITIVO  
(ALTO RISCHIO)

TEST GENETICO

coinvolgimento dei famigliari





*“Ho imparato che la Consulenza Genetica riguarda il lato oscuro della vita,  
ed il nostro lavoro di professionisti consiste nell’aiutare in qualche modo  
gli esseri umani a prepararsi a far fronte all’oscurità, e se c’è già, conviverci”  
Seymour Kessler*

**GRAZIE**