

24 GIUGNO 2015

CARCINOMA MAMMARIO: quando la DONNA è GIOVANE

Presidente: Dr.ssa Stefania Gori



Caso Clinico

Simona Duranti



UOC di Oncologia Medica
Ospedale Sacro Cuore Don Calabria
Negrar



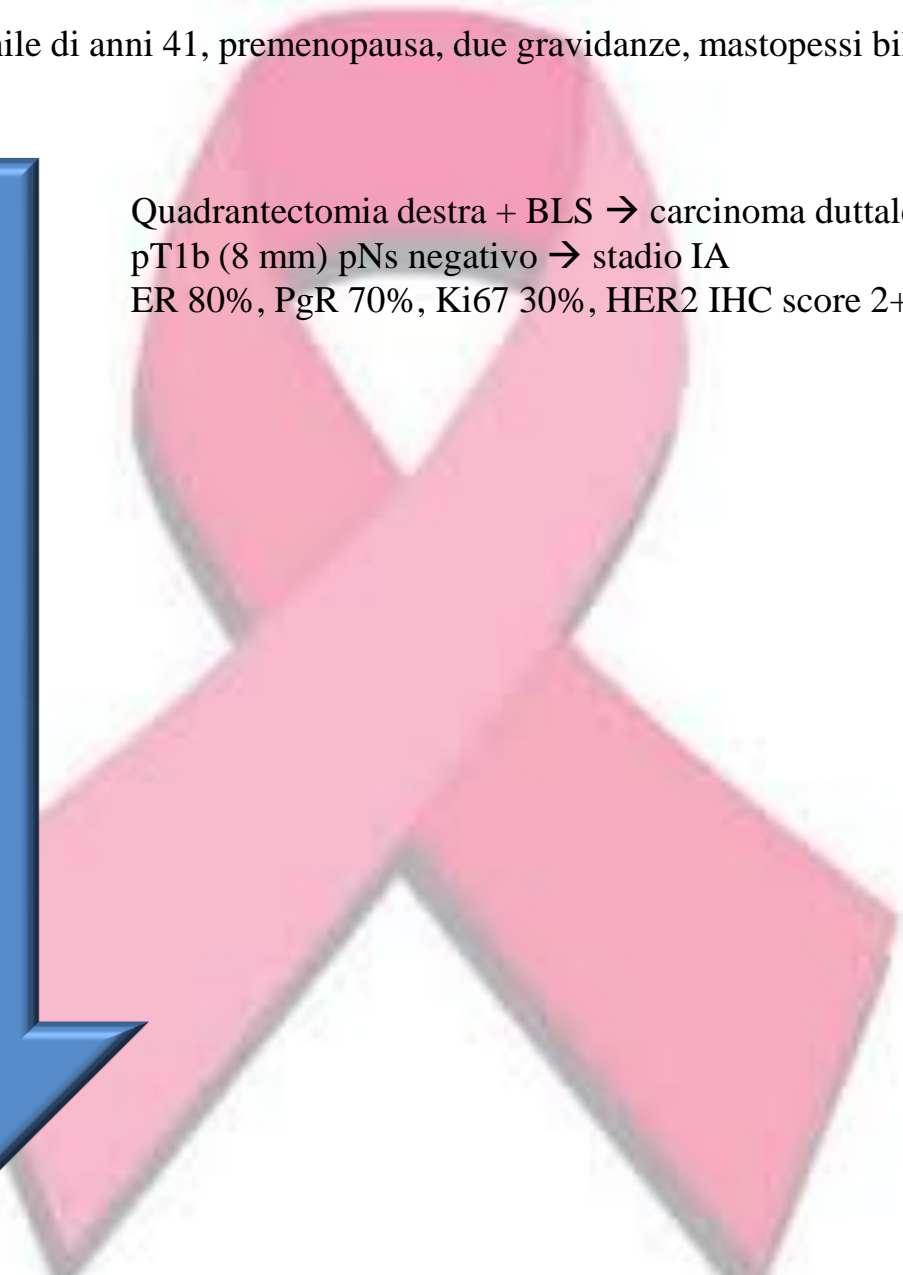
Negrar, 24 giugno 2015

Caso Clinico

Paziente di sesso femminile di anni 41, premenopausa, due gravidanze, mastopessi bilaterale

**MARZO
2013**






Quadrantectomia destra + BLS → carcinoma duttale infiltrante G3
pT1b (8 mm) pNs negativo → stadio IA
ER 80%, PgR 70%, Ki67 30%, HER2 IHC score 2+ → SISH amplificato



Caso Clinico



Fattori prognostici

-  Età
- Dimensioni del tumore
- Stato dei linfonodi ascellari
-  Grado istologico
-  Attività proliferativa (Ki67)
-  Tipo istologico
- Invasione vascolare
-  Stato di HER2
- Stato dei recettori ormonali

Fattori predittivi

Caso Clinico

Paziente di sesso femminile di anni 41, premenopausa, due gravidanze, mastopessi bilaterale

Madre con neoplasia mammaria a 41 anni, poi deceduta per carcinoma ovarico

**MARZO
2013**

Quadrantectomia destra + BLS → carcinoma duttale infiltrante G3
pT1b (8 mm) pNs negativo → stadio IA
ER 80%, PgR 70%, Ki67 30%, HER2 IHC score 2+ → SISH amplificato

**MAGGIO
2013**

EC x 4 q 21 → Docetaxel + Trastuzumab x 4 q 21 → Trastuzumab x 14
(SHORTER trial)

**OTTOBRE
2013**

Tamoxifene + RT

Caso Clinico



Quando inviare la paziente a consulenza genetica...

Si ritiene opportuno inviare alla consulenza genetica oncologica la donna che presenti almeno uno dei seguenti criteri⁷⁹⁻⁸¹:

Storia personale o familiare* di:

1. Mutazione nota in un gene predisponente (*BRCA1*, *BRCA2*, *P53*, *PTEN*, ecc.)
2. Maschio con carcinoma mammario
3. Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico
4. Donna con carcinoma mammario < 36 anni
5. Donna con carcinoma mammario bilaterale < 50 anni
6. Donna con carcinoma mammario < 50 anni e almeno 1 parente di primo grado con:
 - carcinoma mammario < 50 anni
 - carcinoma ovarico a qualsiasi età
 - carcinoma mammario bilaterale
 - carcinoma mammario maschile
7. Donna con carcinoma mammario > 50 anni e storia familiare di carcinoma mammario o ovarico in 2 o più parenti in primo grado* tra loro (di cui uno in primo grado con lei*).
8. Donna con carcinoma ovarico e almeno un parente di primo grado* con:
 - carcinoma mammario < 50 anni
 - carcinoma ovarico a qualsiasi età
 - carcinoma mammario bilaterale
 - carcinoma mammario maschile

*Presenza di un familiare di primo grado (genitore, fratello/sorella, figlio/a) con le caratteristiche di malattia specificate. Per il lato paterno della famiglia, considerare anche familiari di secondo grado (nonna, zie).

Caso Clinico



Familiarità ed ereditarietà

- ❑ 5-7% dei carcinomi mammari risulta essere legato a fattori ereditari;
- ❑ 1/4 delle neoplasie mammarie ereditarie è correlato alla mutazione dei geni BRCA1-2;
- ❑ BRCA 1-2 sono geni oncosoppressori coinvolti nei meccanismi di riparo del DNA

Linee guida AIOM 2014

Rischio cumulativo medio di carcinoma mammario e dell'ovaio a 70 anni in donne con mutazione BRCA 1-2

	Mutazione di BRCA1	Mutazione di BRCA2
Rischio di carcinoma mammario	57% (95% CI, 47% - 66%)	49% (95% CI, 40% - 57%)
Rischio di carcinoma ovarico	40% (95% CI, 35% - 46%)	18% (95% CI, 13% - 23%)

Caso Clínico

NCCN

National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2015 Breast and/or Ovarian Cancer Genetic Assessment

HEREDITARY BREAST AND/OR OVARIAN CANCER SYNDROME TESTING CRITERIA^{a,b}

Meeting one or more of these criteria warrants further personalized risk assessment, genetic counseling, and often genetic testing and management. Testing of unaffected individuals should only be considered when an appropriate affected family member is unavailable for testing.

- Individual from a family with a known deleterious *BRCA1/BRCA2* mutation or other cancer susceptibility gene
- Personal history of breast cancer^b + one or more of the following:
 - ▶ Diagnosed ≤ 45 y
 - ▶ Diagnosed ≤ 50 y with:
 - ◊ An additional breast cancer primary^c
 - ◊ ≥ 1 close blood relative^d with breast cancer at any age
 - ◊ An unknown or limited family history^a
 - ▶ Diagnosed ≤ 60 y with a:
 - ◊ Triple negative breast cancer
 - ▶ Diagnosed at any age with:
 - ◊ ≥ 1 close blood relative^d with breast cancer diagnosed ≤ 50 y
 - ◊ ≥ 2 close blood relatives^d with breast cancer at any age
 - ◊ ≥ 1 close blood relative^d with invasive ovarian^e cancer
 - ◊ ≥ 2 close blood relatives^d with pancreatic cancer and/or prostate cancer (Gleason score ≥ 7) at any age
 - ◊ A close male blood relative^d with breast cancer
 - ◊ For an individual of ethnicity associated with higher mutation frequency (eg, Ashkenazi Jewish) no additional family history may be required^f
- Personal history of invasive ovarian^e cancer
- Personal history of male breast cancer
- Personal history of prostate cancer (Gleason score ≥ 7) at any age with ≥ 1 close blood relative^d with breast (≤ 50 y) and/or invasive ovarian^e and/or pancreatic or prostate cancer (Gleason score ≥ 7) at any age
- Personal history of pancreatic cancer at any age with ≥ 1 close blood relative^d with breast (≤ 50 y) and/or invasive ovarian^e and/or pancreatic cancer at any age
- Personal history of pancreatic cancer, and Ashkenazi Jewish ancestry
- Family history only (significant limitations of interpreting test results for an unaffected individual should be discussed):
 - ▶ First- or second-degree blood^d relative meeting any of the above criteria
 - ▶ Third-degree blood^d relative who has breast cancer^b and/or invasive ovarian^e cancer and who has ≥ 2 close blood relatives^d with breast cancer (at least one with breast cancer ≤ 50 y) and/or invasive ovarian^f cancer

HBOC testing criteria met

See [Follow-up \(HBOC-2\)](#)

If HBOC testing criteria not met, consider testing for other hereditary syndromes

If criteria for other hereditary syndromes not met, then cancer screening as per [NCCN Screening Guidelines](#)

Caso Clinico

Paziente di sesso femminile di anni 41, premenopausa, due gravidanze, mastopessi bilaterale

Madre con neoplasia mammaria a 41 anni, poi deceduta per carcinoma ovarico

**MARZO
2013**

Quadrantectomia destra + BLS → carcinoma duttale infiltrante G3
pT1b (8 mm) pNs negativo → stadio IA
ER 80%, PgR 70%, Ki67 30%, HER2 IHC score 2+ → SISH amplificato

**MAGGIO
2013**

EC x 4 → Docetaxel + Trastuzumab x 4 q 21 → Trastuzumab x 14
(SHORTER trial)

**OTTOBRE
2013**

Tamoxifene + RT

**OTTOBRE
2013**

Test genetico: mutazione BRCA1 2524delTG-ter808

Caso Clinico

REGIONE DEL VENETO
ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO, IRCCS
Dip. di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche - Università di Padova
U.O.C. IMMUNOLOGIA E DIAGNOSTICA MOLECOLARE ONCOLOGICA
Direttore: Prof. Alberto Amadori

SGQ ISO 9001:2008 Certificato da CERTIQUALITY

Cognome e nome: [redacted] Data di nascita: **30/01/1972**
Provenienza: **Istituto Oncologico Veneto - UNITA' PER I TUMORI EREDITARI - IOV**
Richiedente: **Dott.ssa Zovato**
Data di accettazione: **03/10/2013** Data di refertazione: **15/10/2013**
Data di prelievo: **02/10/2013**
Esame n. O-04912-13

Notizie Cliniche

Paziente con sospetta forma ereditaria di carcinoma della mammella.

Sangue periferico

* Iterazioni molecolari geni BRCA

Test specifico

Ricerca della mutazione BRCA1 2524delTG tramite sequenziamento (numerazione nucleotidica secondo la sequenza GenBank U14680)

RISULTATO

Gene BRCA1, 2524delTG-ter808 [HGVS: c.2405_2406delTG (p.Val802fs)]: **PRESENTE**

REFERTO INTERPRETATIVO

E' presente un'alterazione del gene BRCA1 attualmente considerata predisponente allo sviluppo del carcinoma mammario e/o ovarico.

Dott. Marco Montagna

Prof. A. Amadori

Caso Clinico



Regione del Veneto
Istituto Oncologico Veneto
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
U.O.C. IMMUNOLOGIA E DIAGNOSTICA MOLECOLARE ONCOLOGICA
Direttore: Prof. Alberto Amadori



REGIONE DEL VENETO

S.S. Tumori Eredo-Familiari della Mammella/Ovaio
Resp. Dr. Marco Montagna
Tel. 049 8215881

TSP-A

Alla Signora
d.n. 30/01/1972

Padova, 18/10/2013

Gentile Signora,

tempo fa Lei è venuta a conoscenza della presenza nella Sua famiglia di un'alterazione molecolare che predispone allo sviluppo di tumori della mammella e dell'ovaio.

Nel corso della consulenza oncogenetica multidisciplinare del 02/10/2013, Le sono state illustrate le modalità di trasmissione della predisposizione allo sviluppo della malattia, il significato del test genetico e le eventuali implicazioni del risultato, personali e per la famiglia, come indicato nel documento informativo che Le è stato consegnato in tale occasione. Quindi, con il suo consenso, Le è stato fatto un prelievo di sangue per la ricerca della specifica alterazione genetica predisponente individuata nella Sua famiglia.

Come riportato nel referto allegato, l'analisi molecolare è risultata positiva per l'alterazione del gene BRCA1 (2524delTG-ter808).

Per le donne portatrici di alterazioni dei geni BRCA1, il rischio di malattia è stato stimato nell'ordine del 50-80% per lo sviluppo del tumore della mammella e del 20-40% per il cancro ovarico, nell'arco dell'intera vita. In particolare, anche dopo l'insorgenza di un primo tumore della mammella, il rischio di sviluppare una seconda neoplasia mammaria indipendente rimane superiore rispetto a quello di pazienti non predisposti.

E' pertanto necessario che l'esito del test venga comunicato al Suo Specialista di riferimento per la programmazione delle misure di sorveglianza e/o prevenzione più adeguate.

Considerata la trasmissione autosomica dominante del tratto genetico, è altrettanto importante che i suoi familiari siano messi a conoscenza della presenza nella famiglia dell'alterazione genetica predisponente. La probabilità dei suoi familiari di primo grado (genitori, fratelli e figli) di essere portatori della medesima alterazione è del 50%. A tal proposito, si ricorda che la presenza di un'alterazione patogenetica indica un'aumentata probabilità e non la certezza di sviluppare la malattia.

Rinnoviamo la nostra disponibilità a fornire ulteriori informazioni ed eventuali chiarimenti a Lei e ai suoi familiari.

Trattamento delle pazienti con carcinoma mammario e mutazione BRCA 1-2

□ Chirurgia

✓ Conservativa + RT vs Radicale

- non dimostrato effetto dannoso della RT
- rischio di recidiva ipsilaterale a 10 anni è sovrapponibile alle pazienti non mutate
- rischio di carcinoma controlaterale non varia per pazienti sottoposte a chirurgia conservativa vs mastectomia unilaterale
- nessuna differenza in OS a 15 anni tra mastectomia e chirurgia conservativa
- secondo evento mammario a 15 anni è del 24% → più spesso è un secondo tumore
- rischio di secondo primitivo del 60%
- il follow up strumentale con mammografia e RNM mammaria sul seno residuo in caso di chirurgia conservativa deve comunque proseguire

Trattamento delle pazienti con carcinoma mammario e mutazione BRCA 1-2

□ Chirurgia profilattica

- ✓ Mastectomia profilattica controlaterale
 - rischio di neoplasia controlaterale è del 40%
 - il rischio è più elevato anche in donne sottoposte ad annessiectomia
 - il rischio dipende dall'età al momento della diagnosi iniziale
 - alcuni dati suggeriscono che la mastectomia controlaterale migliori la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale

- ✓ Salpingo-ovariectomia profilattica (ovaie e tube sino all'impianto)
 - riduce dell'80-85% il rischio di neoplasia ovarica
 - riduce il rischio di carcinoma mammario per riduzione dell'esposizione ormonale (se intervento \leq 40 anni)
 - annessiectomia ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza totale
 - CA 125 dovrebbe continuare ad essere monitorato per possibile presenza di isole di tessuto ovarico peritoneale

Caso Clinico

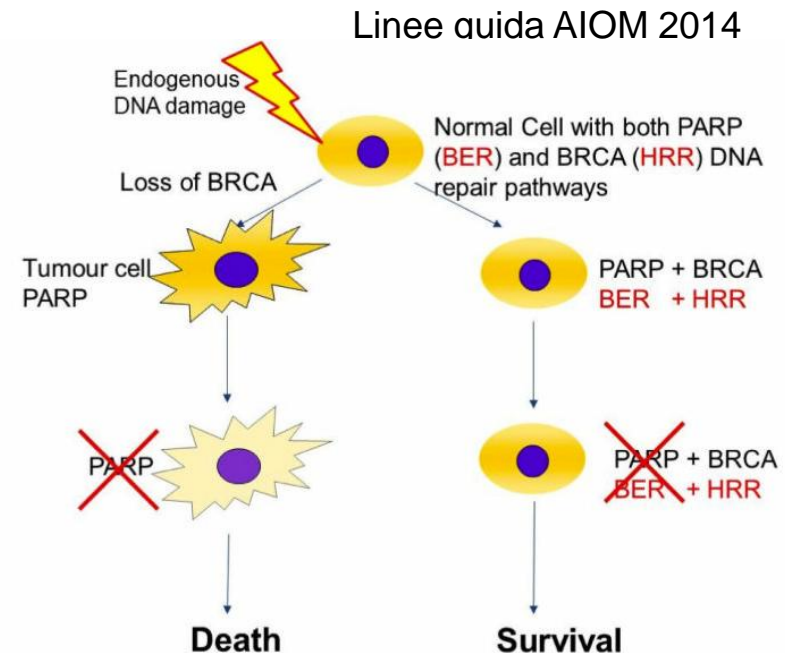
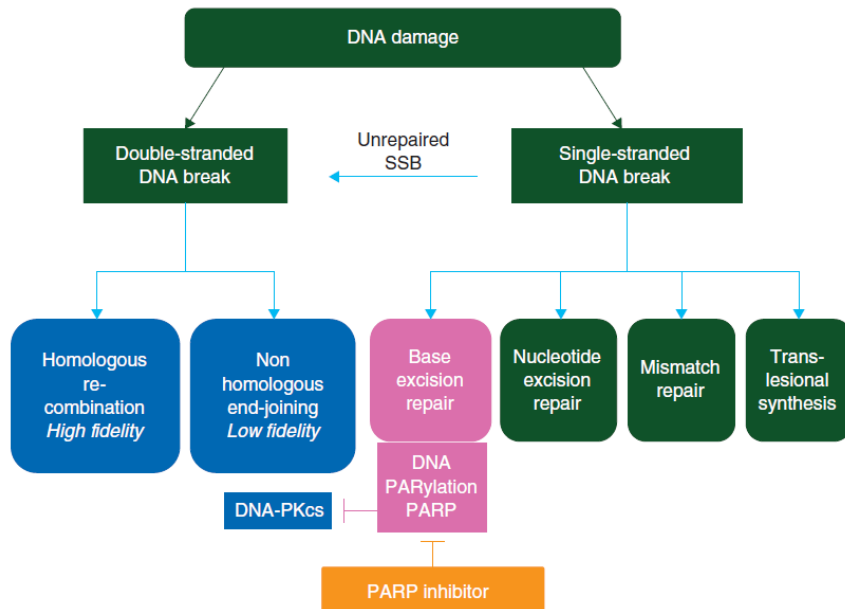
Trattamento delle pazienti con mutazione BRCA 1-2 e carcinoma mammario



□ Terapia sistemica

✓ Decisione sulla terapia sistemica (CHT e OT) deve basarsi sui fattori prognostici e predittivi consolidati per le forme sporadiche

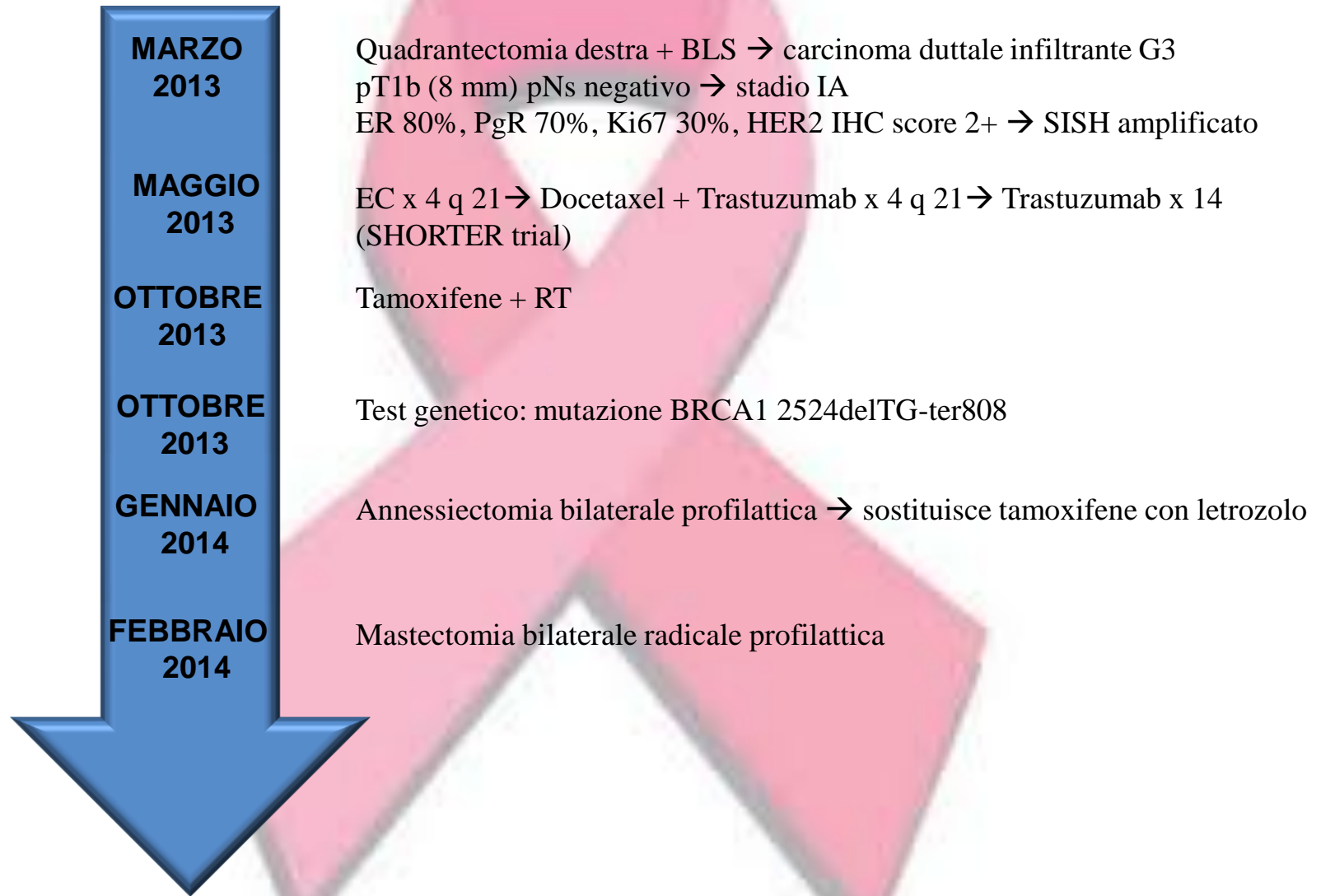
✓ Platino derivati? PARP inibitori?



Caso Clinico

Paziente di sesso femminile di anni 41, premenopausa, due gravidanze, mastopessi bilaterale

Madre con neoplasia mammaria a 41 anni, poi deceduta per carcinoma ovarico



Caso Clínico

To Cure



To Care