

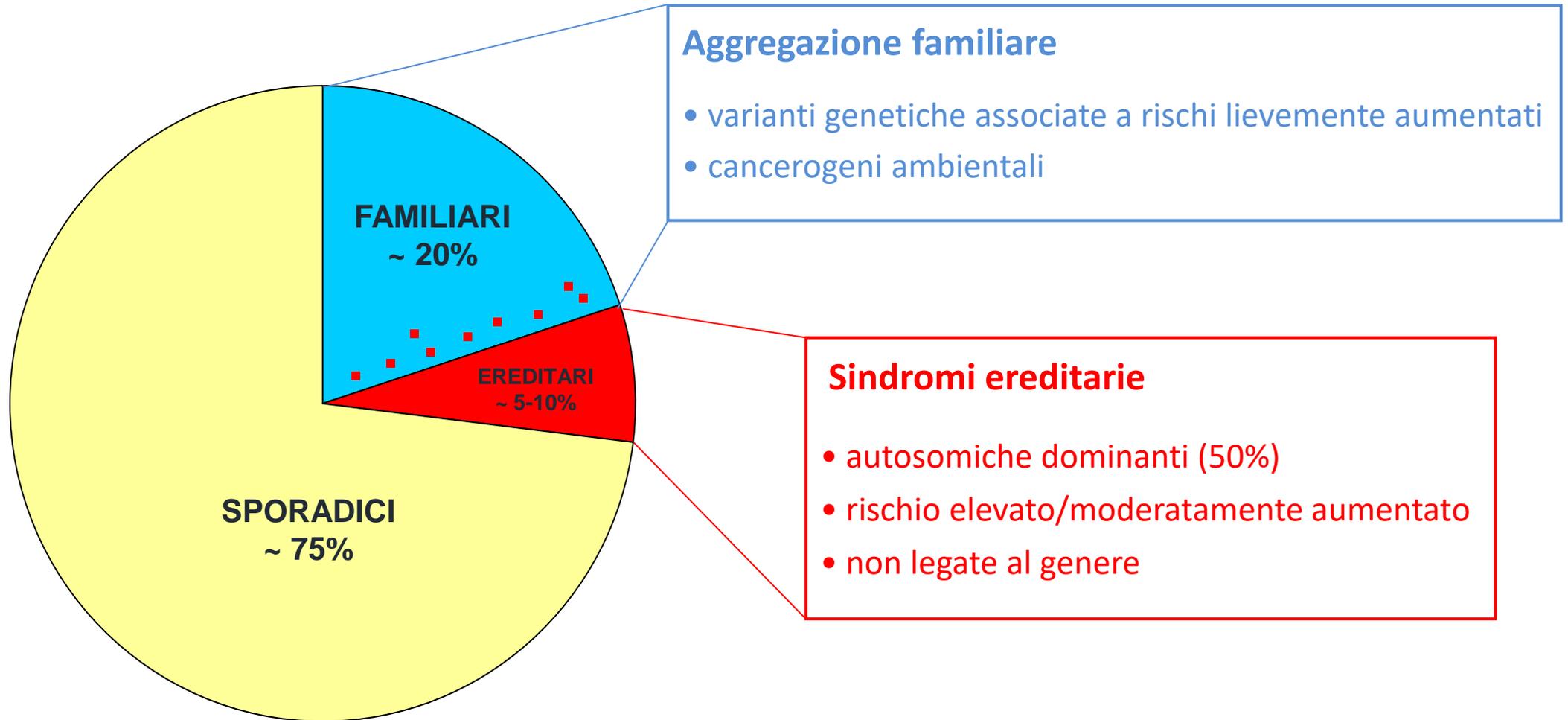
Il *counselling* genetico

Dott.ssa Valeria Viassolo

Incontri di aggiornamento del Dipartimento Oncologico
« Il carcinoma della mammella »
9 novembre 2022

Tumore della mammella

Distribuzione



Criteri per l'invio alla consulenza genetica oncologica

NOTA 9. CRITERI PER L'INVIO ALLA CONSULENZA GENETICA ONCOLOGICA

Numero minimo di affetti in famiglia ^a	Tipo di tumore	
1 caso	tumore della mammella prima dei 36 anni	<input type="checkbox"/>
	2 tumori primari della mammella < 50 anni ^c	<input type="checkbox"/>
	tumore della mammella maschile	<input type="checkbox"/>
	tumore della mammella e dell'ovaio^d nella stessa paziente	<input type="checkbox"/>
	tumore della mammella di tipo "triplo negativo" prima dei 60 anni	<input type="checkbox"/>
	Tumore epiteliale ovarico non mucinoso e non borderline, carcinoma della tuba o tumore primitivo peritoneale	<input type="checkbox"/>
2 casi	tumore della mammella < 50 anni e/o con due tumori primari^c	<input type="checkbox"/>
3 casi	tumore della mammella e/o dell'ovaio^d e/o tumore esocrino del pancreas	<input type="checkbox"/>

INVITO ALLA CONSULENZA^b



Coordinatore
PIERFRANCO CONTE

Coordinamento Tecnico-Scientifico
ALBERTO BORTOLAMI

Coordinamento Organizzativo
FORTUNATA MARCHESE

Coordinatori Scientifici
VALENTINA GUARNERI, MARCO MONTAGNA

Componenti
ELISA ALDUCCI, ALBERTO AMADORI, GRAZIA ARTIOLI, DANIELA BARANA, BEATRICE BARUSCO, ANDREA BONETTI, RAFFAELLA CASOLINO, PIERFRANCO CONTE, MAURIZIA DALLA PALMA, STEFANIA GORI, FILIPPO GRECO, GAIA GRIGUOLO, VALENTINA GUARNERI, TIZIANO MAGGINO, NICOLA MENIN, DAVIDE MINGHETTI, MARCO MONTAGNA, ADRIANA MONTAGUTI, STEFANIA MONTEMEZZI, LIDIA MOSERLE, CRISTINA OLIANI, MARGHERITA PALAZZI, VANESSA PARISE, VERONICA PAROLIN, FRANCESCA PELLINI, CARLO SACCARDI, PAOLO SARTORI, SILVIA TOGNAZZO, ALBERTO TURCO, LICIA TUROLLA, MANUEL ZORZI, STEFANIA ZOVATO



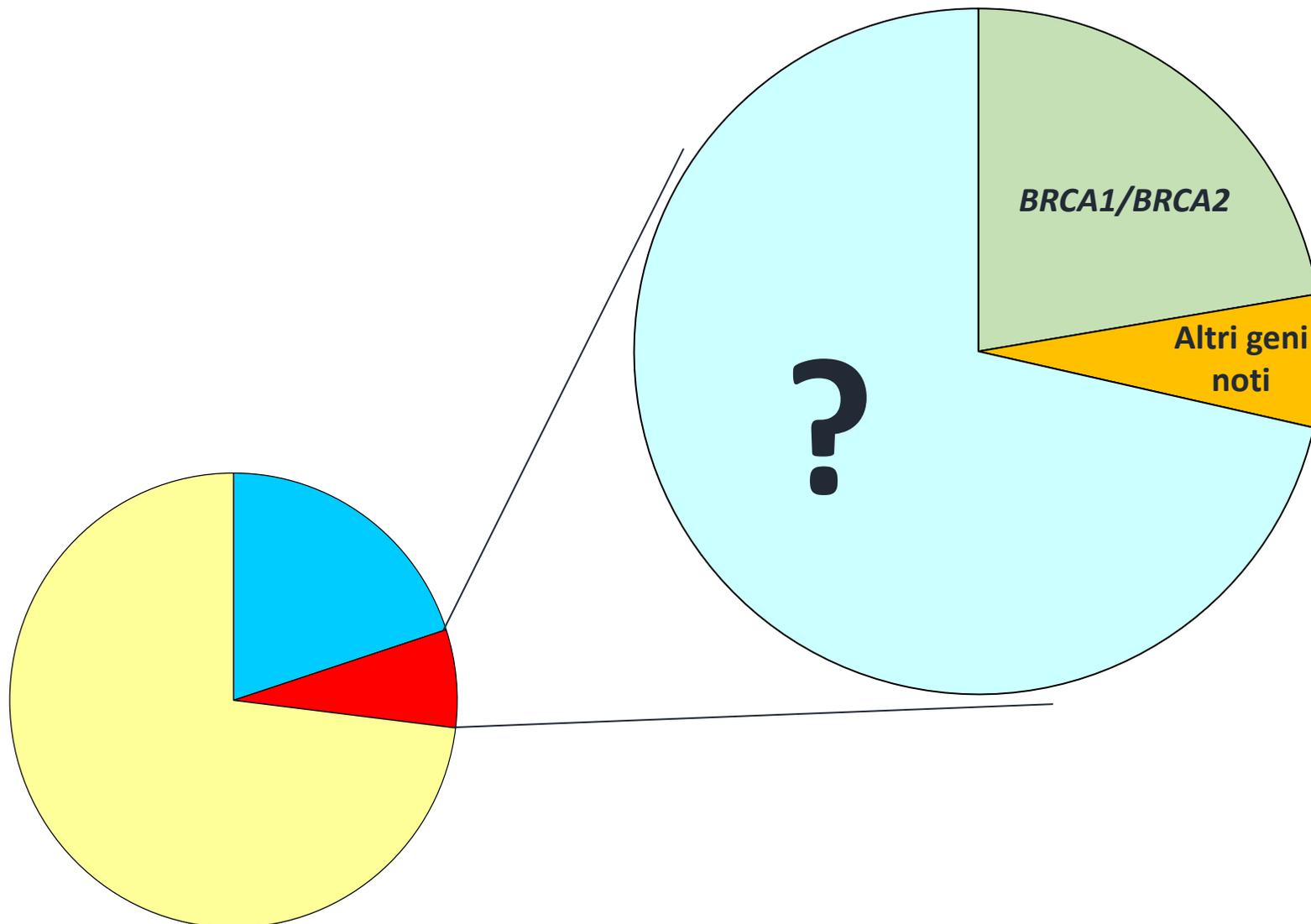
^a in parenti di 1° grado (genitori, fratelli, figli) o di 2° grado in presenza di un maschio interposto, appartenenti allo stesso ramo parentale

^b la consulenza può essere proposta in presenza di una qualsiasi delle situazioni elencate

^c bilaterali o ipsilaterali (nel caso in cui il secondo tumore sia chiaramente distinto, distante più di 3 cm dal primo e con morfologia e/o profilo di marcatori differenti)

^d In considerazione dell'ipotesi eziopatogenetica del carcinoma ovarico di alto grado (tipo II) a provenienza dalle tube, il termine "carcinoma ovarico", ove non altrimenti specificato, viene utilizzato a comprendere anche la neoplasia tubarica.

Sindromi di predisposizione al tumore della mammella



Geni associati a un **alto rischio** di tumore della mammella

	<p>Sorveglianza: RMN + eco 1x/anno dai 25 anni RMN + eco + mammografia 1x/anno dai 30-35 anni</p> <p>Prevenzione: mastectomia (opzione)</p>
Geni	Altri rischi associati
<i>BRCA1/ BRCA2</i>	ovaio prostata, pancreas, mammella ♂
<i>PALB2</i>	pancreas, prostata? ovaio?
<i>PTEN</i>	endometrio, tiroide, colon/retto, (rene) + macrocefalia, les. benigne: mammella, colon/retto, tiroide, utero, cute
<i>STK11</i>	tratto digestivo (intestino tenue, colon/retto, pancreas)
<i>TP53</i>	leucemie, sarcomi, surreni, SNC, polmone Sorveglianza tramite RMN (evitare rx), discussione mastectomia
<i>CDH1</i>	stomaco (Ca diffuso)

Trasmissione autosomica dominante

Geni associati a un **rischio moderato** di tumore della mammella

Sorveglianza: mammografia + eco 1x/anno dai 40 anni RMN caso per caso (chirurgia preventiva?)	
Geni	Altri rischi associati
<i>ATM</i>	Pancreas?
<i>CHEK2</i>	Colon/retto

Trasmissione autosomica dominante

Sindromi di predisposizione al tumore della mammella

N ENGL J MED 384;5 NEJM.ORG FEBRUARY 4, 2021

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer

C. Hu, S.N. Hart, R. Gnanaolivu, H. Huang, K.Y. Lee, J. Na, C. Gao, J. Lilyquist, S. Yadav, N.J. Boddicker, R. Samara, J. Klebba, C.B. Ambrosone, H. Anton-Culver, P. Auer, E.V. Bandera, L. Bernstein, K.A. Bertrand, E.S. Burnside, B.D. Carter, H. Eliassen, S.M. Gapstur, M. Gaudet, C. Haiman, J.M. Hodge, D.J. Hunter, E.J. Jacobs, E.M. John, C. Kooperberg, A.W. Kurian, L. Le Marchand, S. Lindstroem, T. Lindstrom, H. Ma, S. Neuhausen, P.A. Newcomb, K.M. O'Brien, J.E. Olson, I.M. Ong, T. Pal, J.R. Palmer, A.V. Patel, S. Reid, L. Rosenberg, D.P. Sandler, C. Scott, R. Tamimi, J.A. Taylor, A. Trentham-Dietz, C.M. Vachon, C. Weinberg, S. Yao, A. Ziogas, J.N. Weitzel, D.E. Goldgar, S.M. Domchek, K.L. Nathanson, P. Kraft, E.C. Polley, and F.J. Couch

Metodi

- 32'247 ♀ con Ca mamm.; 32'544 ♀ senza tumori
- 17 studi (12 popolaz.; 5 selezione per età/FH)
- Analisi molecolare 28 geni di predisposizione

N ENGL J MED 384;5 NEJM.ORG FEBRUARY 4, 2021

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Breast Cancer Risk Genes — Association Analysis in More than 113,000 Women

Breast Cancer Association Consortium*

Metodi

- 60'466 ♀ con Ca mamm.; 53'461 ♀ senza tumori
- 44 studi (30 popolaz., 14 selezione per età/FH)
- Analisi molecolare 34 geni di predisposizione

Table 2. Associations between Pathogenic Variants in Established Breast Cancer–Predisposition Genes and Risk of Breast Cancer.*

Breast Cancer–Predisposition Gene ^{1,2,7}	Case Patients (N = 32,247) <i>no. with pathogenic variant (%)</i>	Controls (N = 32,544) <i>no. with pathogenic variant (%)</i>	Odds Ratio (95% CI) [†]	P Value
→ ATM	253 (0.78)	134 (0.41)	1.82 (1.46–2.27)	<0.001
BARD1	49 (0.15)	35 (0.11)	1.37 (0.87–2.16)	0.18
→ BRCA1	275 (0.85)	37 (0.11)	7.62 (5.33–11.27)	<0.001
→ BRCA2	417 (1.29)	78 (0.24)	5.23 (4.09–6.77)	<0.001
CDH1	17 (0.05)	6 (0.02)	2.50 (1.01–7.07)	0.06
→ CHEK2	349 (1.08)	138 (0.42)	2.47 (2.02–3.05)	<0.001
NF1‡	19 (0.06)	11 (0.03)	1.93 (0.91–4.31)	0.09
→ PALB2	148 (0.46)	38 (0.12)	3.83 (2.68–5.63)	<0.001
PTEN	8 (0.02)	3 (0.01)	NA	NA
RAD51C	41 (0.13)	35 (0.11)	1.20 (0.75–1.93)	0.44
RAD51D	26 (0.08)	14 (0.04)	1.72 (0.88–3.51)	0.12
TP53‡	19 (0.06)	2 (0.01)	NA	NA
Total	1621 (5.03)	531 (1.63)	—	—

Rischio elevato
Rischio moderato

Table 1. Risk of Breast Cancer Overall Associated with Protein-Truncating Variants in 34 Genes in Population-Based Studies and All Studies.*

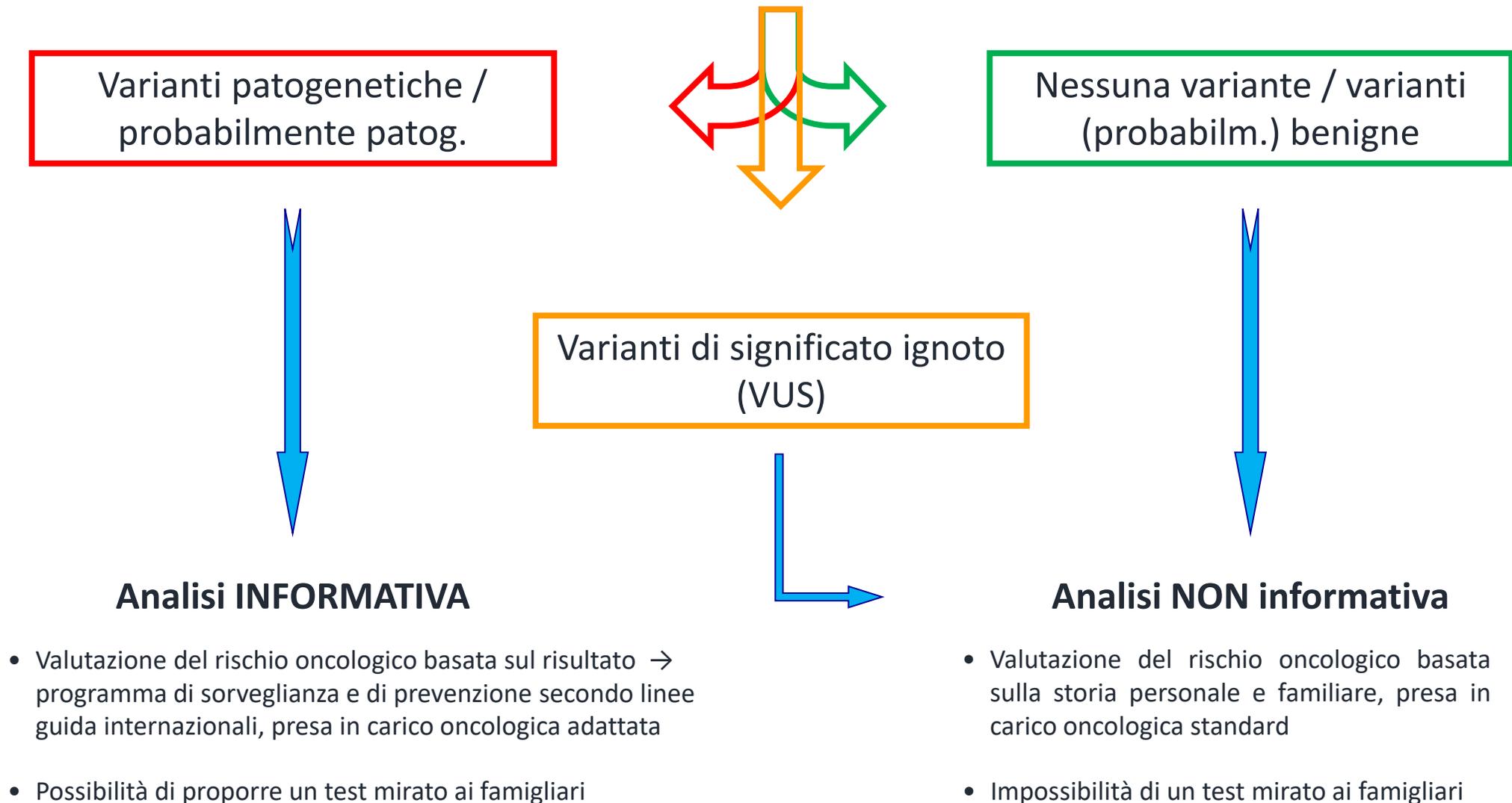
Gene	Population-Based Studies (48,826 patients and 50,703 controls)†			P Value	All Studies (60,466 patients and 53,461 controls)†		Prior Probability‡	BFDP
	No. of Carriers of Protein-Truncating Variants		Odds Ratio (95% CI)		P Value	P Value		
	Women with Breast Cancer	Controls						
ABRAXAS1	17	19	0.98 (0.50–1.94)	0.96	0.93	0.1	0.98	
AKT1	3	6	0.47 (0.12–1.93)	0.29	0.14	0.1	0.94	
ATM	294	150	2.10 (1.71–2.57)	9.2×10 ⁻¹³	5.5×10 ⁻²⁰	0.8	1.3×10 ⁻¹⁸	
BABAM2	7	9	0.62 (0.23–1.71)	0.36	0.34	0.1	0.95	
BARD1	62	32	2.09 (1.35–3.23)	0.00098	0.00011	0.2	0.0076	
BRCA1	515	58	10.57 (8.02–13.93)	1.1×10 ⁻⁶²	3.7×10 ⁻⁶⁵	0.99	1.5×10 ⁻⁶⁴	
BRCA2	754	135	5.85 (4.85–7.06)	2.2×10 ⁻⁷⁵	8.4×10 ⁻⁷⁷	0.99	3.1×10 ⁻⁷⁶	
BRIP1	86	75	1.11 (0.80–1.53)	0.54	0.54	0.2	0.85	
CDH1	11	12	0.86 (0.37–1.98)	0.72	0.58	0.2	0.94	
CHEK2	704	315	2.54 (2.21–2.91)	3.1×10 ⁻³⁹	3.2×10 ⁻⁶¹	0.99	1.3×10 ⁻⁶⁰	
c.1100delC variant	548	245	2.66 (2.27–3.11)	1.1×10 ⁻³³	5.3×10 ⁻⁵³			
Other variants	156	70	2.13 (1.60–2.84)	3.0×10 ⁻⁷	7.4×10 ⁻¹⁰			
EPCAM	14	19	0.73 (0.36–1.49)	0.39	0.13	0.1	0.95	
FANCC	71	65	1.26 (0.89–1.79)	0.20	0.20	0.1	0.87	
FANCM	302	300	1.06 (0.90–1.26)	0.48	0.28	0.1	0.96	
GEN1	31	43	0.66 (0.41–1.06)	0.088	0.18	0.1	0.95	
MEN1	2	5	0.37 (0.07–1.97)	0.24	0.64	0.1	0.95	
MLH1	5	9	0.58 (0.19–1.77)	0.34	0.55	0.1	0.95	
MRE11	48	55	0.88 (0.59–1.32)	0.54	0.34	0.1	0.98	
MSH2	13	13	1.06 (0.47–2.36)	0.89	0.80	0.1	0.92	
MSH6	39	23	1.96 (1.15–3.33)	0.013	0.021	0.1	0.55	
MUTYH	232	231	1.00 (0.83–1.21)	0.99	0.88	0.1	1.00	
NBN	90	103	0.90 (0.67–1.20)	0.48	0.65	0.2	0.95	
NF1	31	17	1.76 (0.96–3.21)	0.068	0.011	0.2	0.25	
PALB2	274	55	5.02 (3.73–6.76)	1.6×10 ⁻²⁶	1.1×10 ⁻³²	0.99	2.9×10 ⁻³²	
PIK3CA	3	12	0.21 (0.06–0.75)	0.016	0.19	0.1	0.94	
PMS2	40	36	1.16 (0.73–1.85)	0.53	0.37	0.1	0.92	
PTEN	14	6	2.25 (0.85–6.00)	0.10	0.0040	0.2	0.14	
RAD50	120	121	1.08 (0.83–1.40)	0.57	0.45	0.1	0.95	
RAD51C	54	26	1.93 (1.20–3.11)	0.0070	0.00026	0.3	0.0090	
RAD51D	51	25	1.80 (1.11–2.93)	0.018	0.0018	0.3	0.044	
RECQL	103	120	0.84 (0.64–1.10)	0.21	0.89	0.1	0.95	
RINT1	32	49	0.72 (0.46–1.14)	0.17	0.31	0.1	0.96	
STK11	6	5	1.60 (0.48–5.28)	0.44	0.50	0.2	0.70	
TP53	7	2	3.06 (0.63–14.91)	0.17	0.015	0.8	0.033	
XRCC2	15	18	0.96 (0.47–1.93)	0.90	0.81	0.1	0.98	

Rischio elevato
Rischio moderato

[Dorling et al. N Engl J Med 2021]

Test genetico costituzionale

Possibili risultati



Analisi genetiche costituzionali in ambito oncologico

BENEFICI
Valutazione (più) precisa del rischio
Concentrare le misure di sorveglianza/prevenzione nei portatori (migliore <i>compliance</i>)
Adattare la presa in carico oncologica
Rassicurare i non-portatori
Probabilità di trasmissione alla discendenza
Riduzione dell'incertezza (" <i>right to know</i> ")

Analisi genetiche costituzionali in ambito oncologico

BENEFICI	INCONVENIENTI
Valutazione (più) precisa del rischio	Impatto psicologico negativo (ansia, depressione)
Concentrare le misure di sorveglianza/prevenzione nei portatori (migliore <i>compliance</i>)	Senso di colpa per i (non-)portatori
Adattare la presa in carico oncologica	Rischio di discriminazione
Rassicurare i non-portatori	Perturbamento delle relazioni familiari
Probabilità di trasmissione alla discendenza	
Riduzione dell'incertezza (" <i>right to know</i> ")	