



LEZIONE DI AGGIORNAMENTO

Genetica e cancro della mammella

Moderatore: P. Grammatico

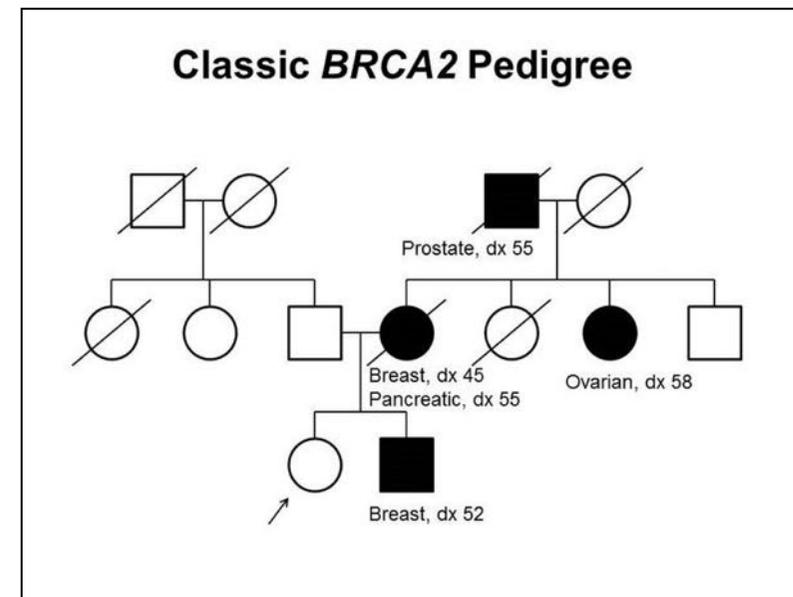
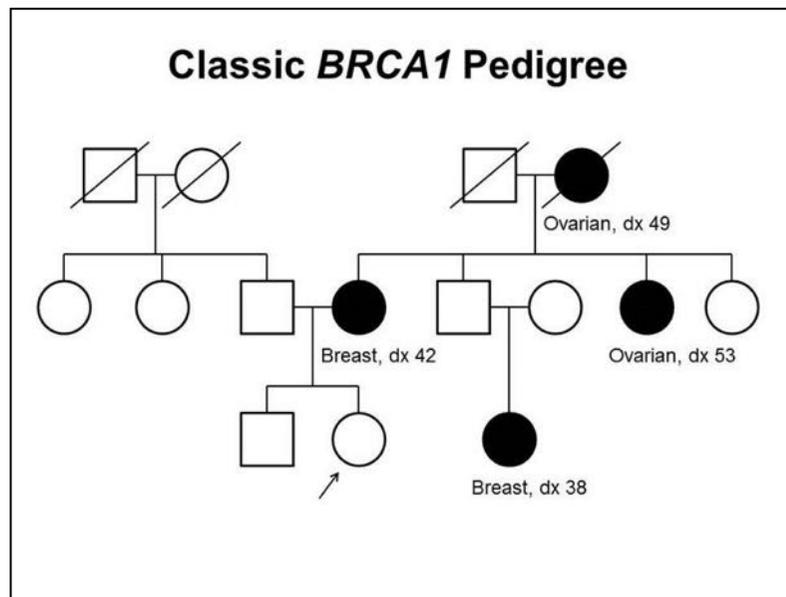
Relatore: M. Guenzi

GENETICA E CANCRO DELLA MAMMELLA



- **Rischio specifico ca mammella e ovaio** (BRCA1, BRCA2, PALB2,.....)
- **Rischio oncologico aspecifico** (S. Cowden, S. Lynch, S. Peutz-Jeghers, S. Ca. Gastrico diffuso, Ca prostata,.....)
- **Indicazione terapeutica**
- **Rischio riproduttivo** (Diagnosi prenatale, Diagnosi preimpianto)

Sindrome del Cancro della mammella ovaio ereditario (HBOC)



GENETICA E CANCRO DELLA MAMMELLA



- **Rischio specifico ca mammella e ovaio** (BRCA1, BRCA2, PALB2,.....)
- **Rischio oncologico aspecifico** (S. Cowden, S. Lynch, S. Peutz-Jeghers, S. Ca. Gastrico diffuso,.....)
- **Indicazione terapeutica**
- **Rischio riproduttivo** (Diagnosi prenatale, Diagnosi preimpianto)

ALTRE SINDROMI EREDITARIE CON SUSCETTIBILITA' AL CA MAMMELLA

Sindrome di Cowden (1-9/1.000.000).

Sindrome di Li-Fraumeni (1-9/100.000).

Sindrome di Peutz-Jeghers (1-9/1.000.000)

**Sindrome carcinoma gastrico diffuso e
carcinoma lobulare della mammella.**



Sindrome di Cowden



Genodermatosi con amartomi multipli in diversi tessuti e rischio per tumori mammella (85%), tiroide, endometrio, rene e colon-retto.

80% mutazioni nel gene **PTEN,
Altri geni: **KLLN**, **SDHB**, **SDHD**, **AKT1** e **PIK3CA****

Follow-up per pazienti con mutazioni **PTEN:**

Ecografia tiroide dalla identificazione della mutazione anche se di età inferiore a 18 anni.

Fra 35-40 anni, colonscopia e imaging renale biennale.

Donne: autoesame del seno mensile e screening mammografico con ecografie transvaginali o biopsie endometriali annuali dall'età di 30 anni.



SINDROME DI LI-FRAUMENI

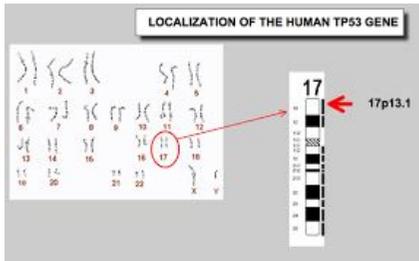


Criteri diagnostici:

Presenza di un sarcoma in un soggetto di età inferiore a 45 anni, consanguineo di primo grado di una persona che abbia avuto un tumore prima dei 45 anni o consanguineo di secondo grado di una persona che abbia avuto un tumore o un sarcoma prima dei 45 anni

Tumori caratteristici:

Osteosarcomi, sarcomi dei tessuti molli, ca mammella in soggetti giovani, leucemie/linfomi, tumori cerebrali, tumori della corteccia surrenale



SINDROME DI LI-FRAUMENI

50% mutazioni TP53, AD, penetranza 50% a 50 anni
Rara mutazione hCHK2

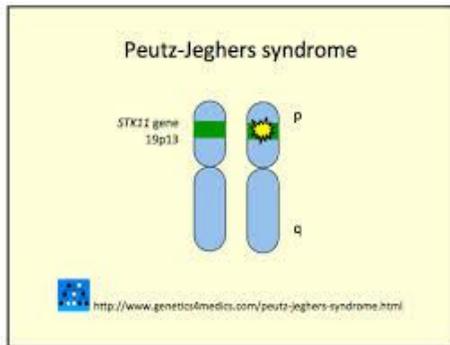
Rischio di tumore per pazienti con mutazione TP53:

15 anni: 15%

50 anni: 80% nelle donne e 40% negli uomini (differenza legata al ca mammella)

Rischio elevato di un secondo cancro radioindotto

Sorveglianza poco efficace, eccetto MRI per il ca mammella nelle donne dopo i 20 anni



Sindrome di Peutz-Jeghers



Malattia rara, AD, prevalenza inferiore a 1/25.000-300.000

Poliposi amartomatosa, che coinvolge l'intero tubo digerente e si accompagna ad una lieve lentiginosi della mucosa buccale, della regione anale e delle dita.

Conferisce un rischio di tumore dell'ovaio (cellule della granulosa), del testicolo (cellule del Sertoli), del collo dell'utero e del pancreas, della mammella (duttale)

STK11 (19p13.3) responsabile della malattia nel 80-94% delle famiglie (mutazioni-delezioni).

45% dei casi "mutazioni de novo"

Rischio per ca mammella: 15% a 50 aa, 33% a 60 aa, 57% a 70 aa
Follow-up come da mutazioni BRCA1/BRCA2



Sindrome carcinoma gastrico diffuso e carcinoma lobulare della mammella



Malattia eterogenea che viene sospettata quando in una famiglia due consanguinei di primo grado sono affetti (uno dei quali prima dei 50 anni) o sono affette almeno tre persone, di qualunque l'età e grado di parentela.

Il rischio per tumore gastrico entro 80 anni è circa dell'80% per maschi e femmine

Quando si associa ad una mutazione costituzionale della caderina E (**il gene CDH1 è coinvolto in circa il 25% dei casi**) conferisce anche un rischio di tumore giovanile al colon.

Le donne con mutazioni in CDH1 hanno un **rischio del 60%** di sviluppare un **carcinoma della mammella** entro gli 80 anni

GENETICA E CANCRO DELLA MAMMELLA



- **Rischio specifico ca mammella e ovaio** (BRCA1, BRCA2, PALB2,.....)
- **Rischio oncologico aspecifico** (S. Cowden, S. Lynch, S. Peutz-Jeghers, S. Ca. Gastrico diffuso, Ca prostata,.....)
- **Indicazione terapeutica**
- **Rischio riproduttivo** (Diagnosi prenatale, Diagnosi preimpianto)

Mutazioni BRCA e sottotipo Ca mammella

80-90% dei carcinomi della mammella nelle donne con mutazioni BRCA1 sono:
“triplo-negativi”

80% dei carcinomi della mammella nelle donne con mutazioni BRCA2 sono:

Positivi recettori degli estrogeni,
Positivi recettori progesterone,
Negativi HER2/neu

Nuove frontiere della Genetica medica in genetica oncologica
Next Generation Sequencing system

Ion Torrent



Ion S5™ XL System



Pannelli custom

**Identificazione mutazioni su geni noti
a basso costo e in tempi rapidi**

Identificazione geni candidati

Farmacogenetica

GENETICA E CANCRO DELLA MAMMELLA



- **Rischio specifico ca mammella e ovaio** (BRCA1, BRCA2, PALB2,.....)
- **Rischio oncologico aspecifico** (S. Cowden, S. Lynch, S. Peutz-Jeghers, S. Ca. Gastrico diffuso, Ca prostata,.....)
- **Indicazione terapeutica**
- **Rischio riproduttivo** (Diagnosi prenatale, Diagnosi preimpianto)

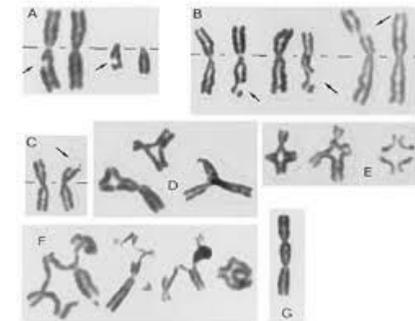
Rischio riproduttivo

Rischio specifico: ca mammella, sindrome da suscettibilità oncologica

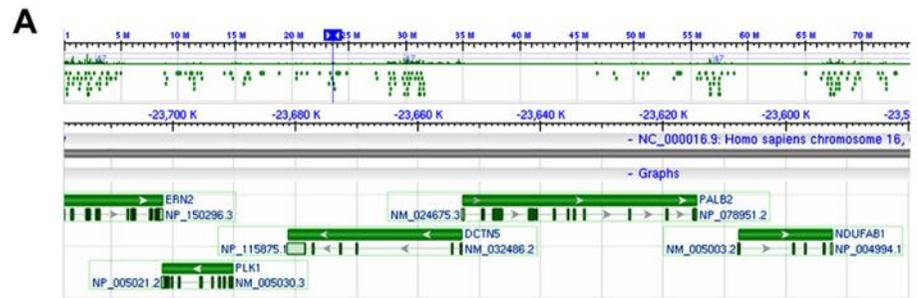
Se un soggetto è portatore di mutazione BRCA2, è fondamentale analizzare il partner, in particolare se di origine Ashkenazita, prima di una gravidanza.

Se entrambi i soggetti sono portatori di mutazione BRCA2, 25% rischio per Anemia di Fanconi, patologia AR, malformazioni e aumento del rischio oncoematologico.

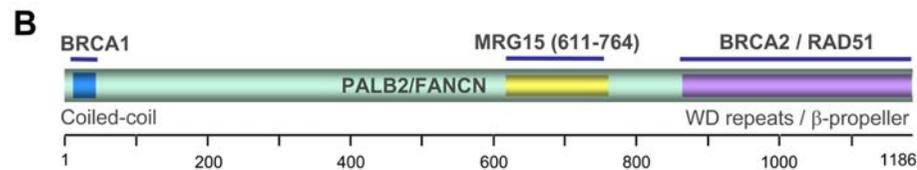
Fanconi anemia



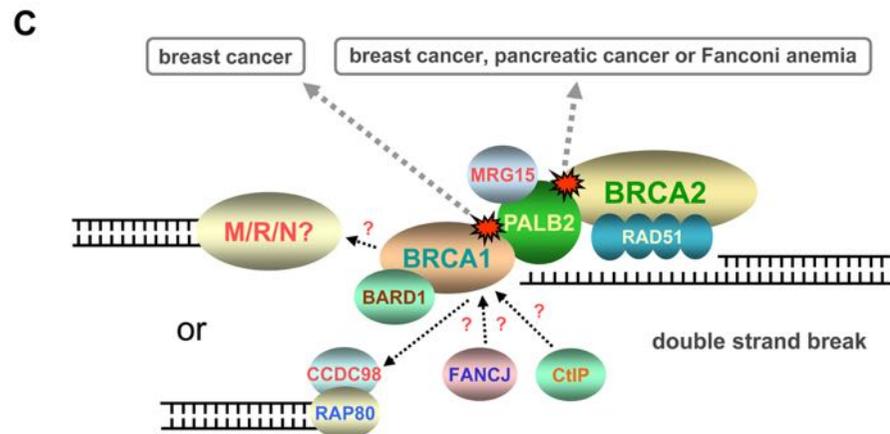
PALB2



**Mutazioni monoalleliche:
suscettibilità a ca. mammella e pancreas**



**Mutazioni bialleliche:
Anemia di Fanconi (FA-N)**



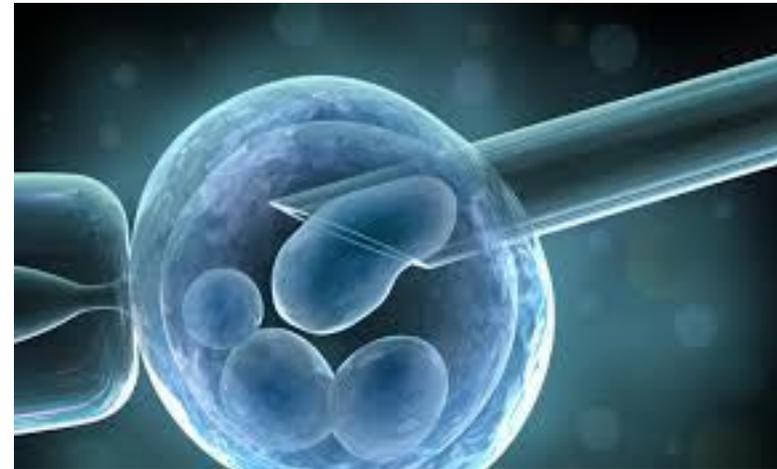
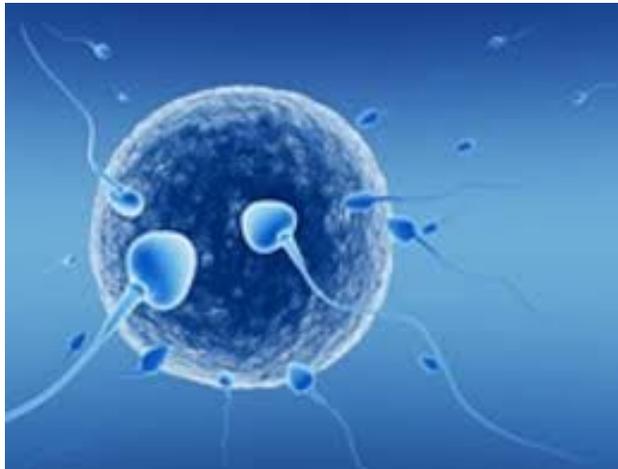
Diagnosi prenatale: principi

- **Gravità della malattia di cui si esegue la diagnosi**
- **Assenza di un efficace trattamento terapeutico**
- **Accettabilità della interruzione di gravidanza**
- **Disponibilità di un test prenatale accurato**
- **Presenza di un rischio riproduttivo definito ed elevato per la gravidanza**

PGD (Preimplantation Genetic Diagnosis)

Diagnosi preimpianto: associata a feertilizzazione in vitro (IVF) consente a coppie a rischio per patologie genetiche o sindromi da predisposizione oncologica di avere un figlio che non sia portatore della mutazione.

Identificazione delle mutazioni geniche responsabili della suscettibilità ai tumori ereditari negli ovociti, prima della feertilizzazione o negli embrioni, prima che vengano impiantati in utero.





LEZIONE DI AGGIORNAMENTO

Genetica e cancro della mammella

Moderatore: P. Grammatico

Relatore: M. Guenzi