



ASSOCIAZIONE SENONETWORK ITALIA ONLUS
IL NETWORK DEI CENTRI ITALIANI DI SENOLOGIA

“Senonetwork: incontro centri di senologia 3.0”

Università Campus Bio-Medico di Roma
24 Febbraio 2017

La gestione delle pazienti ad alto rischio nel Lazio

***E. Cortesi, L. De Marchis, M. Genuardi, P. Grammatico, E. Lucci Cordisco, M. Rosselli
del Turco, D. Terribile, E. Zantedeschi***

Emanuela Lucci Cordisco

**Istituto di Medicina Genomica
Università Cattolica del Sacro Cuore
Roma**

Categorie di rischio

- **RISCHIO BASSO**

assimilabile a quello della popolazione generale (LTR < 20%)

- **RISCHIO INTERMEDIO**

LTR compreso tra 20% e < 30%

- **RISCHIO ALTO**

- ✓ LTR \geq 30%
- ✓ test *BRCA* positivo e loro familiari di 1° grado ;
- ✓ soggetti affetti, con test *BRCA* non informativo con LTR >30% per CMC e loro familiari con LTR >30% (oppure LTR >20% + rischio a 10 anni di sviluppare CM >8%)
- ✓ soggetti con LTR \geq 20% ma con rischio a 10 anni \geq 8%

Classificazione del rischio

VALUTAZIONE PRELIMINARE

- ✓ **MMG**
- ✓ **CENTRI DI SCREENING**
- ✓ **MEDICI SPECIALISTI**

STRUMENTO PER LA SELEZIONE PRELIMINARE DELLE/DEI PAZIENTI

Classificazione del rischio (2)

STRUMENTO PER LA SELEZIONE PRELIMINARE DELLE/DEI PAZIENTI

1.b Criteri per l'invio diretto alla consulenza genetica

Persona con storia personale di:

- ✓ CM diagnosticato entro i 35 anni
- ✓ CMTN diagnosticato entro i 60 anni
- ✓ CM Maschile (CMM)
- ✓ 2 CM indipendenti di cui almeno uno diagnosticato entro i 50 anni
- ✓ Cancro Ovarico (CO) epiteliale, delle tube di Falloppio e primitivo peritoneale*
- ✓ Persona sana appartenente a famiglia in cui è presente una variante patogenetica dei geni *BRCA1*, *BRCA2* o di altri geni di alto rischio per CM (*TP53*, *PTEN*, *STK11*, *PALB2*)

Classificazione del rischio (3)

STRUMENTO PER LA SELEZIONE PRELIMINARE DELLE/DEI PAZIENTI

1.a. Questionario per la selezione delle pazienti da inviare ai Centri di Senologia

- Una delle sue parenti di primo grado (madre, sorella, figlia) ha avuto un tumore della mammella entro l'età di 40 anni?
- Una delle sue parenti di primo grado (madre, sorella, figlia) ha avuto un tumore della mammella bilaterale, di cui almeno uno diagnosticato entro l'età di 50 anni?
- Nella sua famiglia ci sono casi di tumore della mammella in parenti maschi?

CENTRI DI SENOLOGIA

← → ↻ ⓘ www.ems-trials.org/riskevaluator/ ☆

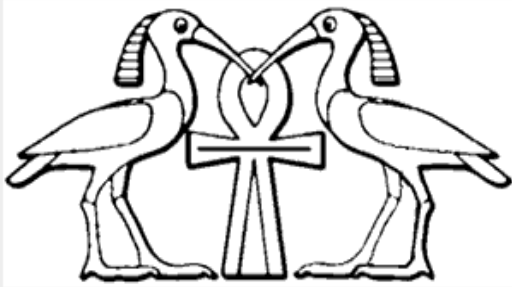
IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool

Description Software Downloads Documentation Screenshots & Examples Software Change Log

FAQs

NEW! Pre-Release v8 for Testing [ZIP]

Version 7 [ZIP, web]



Description of breast cancer risk program

The program assumes that there is a gene predisposing to breast cancer in addition to the *BRCA1/2* genes. The woman's family history is used to calculate the likelihood of her carrying an adverse gene, which in turn affects her likelihood of developing breast cancer. The risks of developing breast cancer for the general population were taken from data on the first breast cancer diagnosis (ICD-10 code C50) in Thames Cancer Registry area (UK) between 2005-2009. The risk from family history (caused by the adverse genes) is modelled to fit the results in "Familial Breast and Ovarian Cancer: A Swedish Population-based Register Study, Anderson H et al., American Journal of Epidemiology

Personal factors

Woman's age: Menarche:

Height (m): Weight (kg):

Measurements
 Metric: Imperial:

Nulliparous:

Parous:

Unknown:

Age First Child:

Ovarian cancer:

No benign disease:

Hyperplasia (not atypia):

Unknown benign disease:

Atypical hyperplasia:

LCIS:

Premenopausal:

Perimenopausal:

Postmenopausal:

No information:

Age at menopause:

Patient id:

no.:

Calculate Risk

Competing mortality

Risk Options

HRT use

Length of use (years):

Never:

5 or more years ago:

Less than 5 years ago:

Current user:

Mother:

Ovarian:

Bilateral:

Breast cancer:

Age:

Sisters:

Number:

Ovarian:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bilateral:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Breast cancer:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Age:	<input type="text" value="?"/>	<input type="text" value="?"/>	<input type="text" value="?"/>

Ashkenazi inheritance:

- Male relatives
- Half Sisters
- Affected cousins
- Affected Nieces
- Genetic Testing

Paternal Gran:

Ovarian:

Breast cancer:

Age:

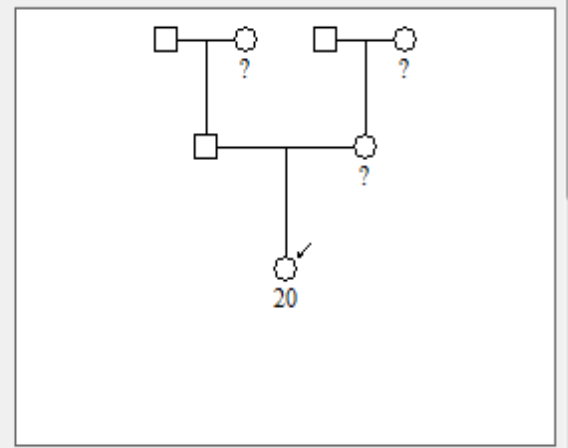
Maternal Gran:

Ovarian:

Breast cancer:

Age:

Show start up screen



View Family History

Personal factors

Woman's age: Menarche: Height (m): Weight (kg):

Measurements
Metric: Imperial:

Nulliparous: Parous: Unknown:
Age First Child:

No benign disease: Hyperplasia (not atypia): Atypical hyperplasia: LCIS:

Ovarian cancer:

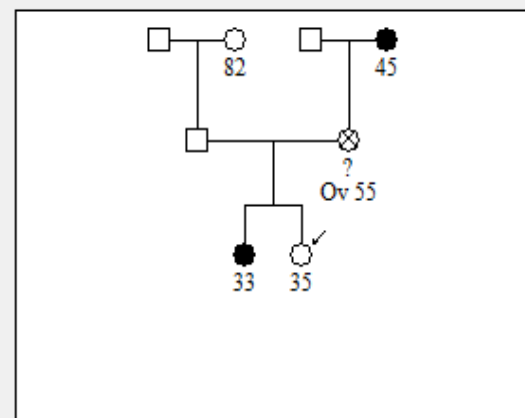
Premenopausal: Perimenopausal: Postmenopausal: No information:
Age at menopause:

Patient id:
no.:

Competing mortality

HRT use Length of use (years):

Never: 5 or more years ago: Less than 5 years ago: Current user:



Mother: Ovarian: 55
Bilateral:
Breast cancer:
Age:

Sisters: Ovarian:
Number: Bilateral:
Breast cancer:
Age:

Ashkenazi inheritance:

-
-
-
-
-

Paternal Gran: Ovarian:
Breast cancer:
Age:

Maternal Gran: Ovarian:
Breast cancer:
Age:

Woman's age: Men

Nulliparous: Parous: Unknown:

Age First Child:

Ovarian cancer:

Mother: Ovarian: Bilateral: Breast cancer: Age:

Paternal Gran: Ovarian: Breast cancer: Age:

Risks

	Personal:	Population:
10-yr risk	<input type="text" value="10.0%"/>	<input type="text" value="1.0%"/>
Lifetime risk	<input type="text" value="45.4%"/>	<input type="text" value="13.2%"/>

	Personal:	Population:
No BRCA gene:	<input type="text" value="65.58%"/>	<input type="text" value="99.68%"/>
BRCA1 gene:	<input type="text" value="18.11%"/>	<input type="text" value="0.12%"/>
BRCA2 gene:	<input type="text" value="16.31%"/>	<input type="text" value="0.20%"/>

Age	Personal Risk (%)	Population Risk (%)
35	0.0%	0.0%
45	9.1%	0.0%
55	18.2%	0.0%
65	27.3%	0.0%
75	36.4%	0.0%
85	45.5%	13.2%

Calculate Risk

Competing mortality

Risk Options

use h of years):

View Family History

Windows taskbar with icons for Explorer, VLC, Chrome, Word, PowerPoint, and system tray showing time 22:43, date giovedì 23/02/2017, and status Ready.

Valutazione caratteristiche ereditarietà

CENTRI DI SENOLOGIA

CRITERI DI INVIO ALLA CONSULENZA GENETICA DA PARTE DEI CENTRI DI SENOLOGIA

A) STORIA PERSONALE di:

CM diagnosticato entro i 35 anni o entro i 40 anni se con storia familiare non informativa*

CO epiteliale non mucinoso e non borderline, delle tube di Falloppio e primitivo peritoneale

CMM

CMB o CMI, di cui almeno uno diagnosticato entro i 50 anni

CM e CO (qualsiasi istotipo)

CMTN entro i 60 anni

B) STORIA PERSONALE di CO (qualunque istotipo) e STORIA FAMILIARE (in parenti di 1° e 2° grado) di:

CM a qualsiasi età

CO a qualsiasi età

CMB o CMI, almeno uno dei quali diagnosticato entro i 50 anni

CMTN

CMM

C) STORIA PERSONALE di CM a qualsiasi età e STORIA FAMILIARE (in parenti di 1° e 2° grado) di:

CM entro i 50 anni,

CMTN

CMB o CMI

CMM

CO

D) VARIANTE PATOGENETICA FAMILIARE NOTA DI BRCA1 E BRCA2 O DI ALTRI GENI DI ALTO RISCHIO

E) SOGGETTO NON AFFETTO ma parente di 1° grado di soggetti che soddisfano i criteri sopra riportati

Consulenza genetica

ALLEGATO 3 -CRITERI DI ELEGGIBILITA' AL TEST BRCA§

Il test è indicato qualora la probabilità di trovare una variante patogenetica nei geni *BRCA1* o *BRCA2* sia pari o superiore al 10%.

1. **STORIA PERSONALE** di:

CM diagnosticato entro i 35 anni o entro i 40 anni in caso di storia familiare non informativa*

CMTN diagnosticato entro i 60 anni

.....

2. **STORIA PERSONALE** di CM diagnosticato entro i 50 anni ed almeno 1 PARENTE di 1°

GRADO con:

CM diagnosticato entro i 50 anni

Test genetico

Tipo di campione: DNA estratto da sangue periferico
Metodica utilizzata: Sequenziamento massivo parallelo
Regioni analizzate: L'esame molecolare è stato eseguito su una regione cromosomica comprensiva dei tratti di giunzione esone/introne (esoni NM_007294, NM_000059.3).
 Data references: <http://research.nhgri.nih.gov/bic/>, <http://www.umd.be/BRCA2/>.

Regioni analizzate: L'esame è stato eseguito in maniera specifica per l'identificazione della mutazione c.5263_5264insC, p.Gln1756Profs, nell'esone 20 del gene BRCA1 (consensus sequence: NG_005905.2, NM_007294; NG_012772.3, NM_000059.3).
 Data reference: <http://research.nhgri.nih.gov/bic/>, <http://umd.be/BRCA1/> e <http://umd.be/BRCA2/>

GENE: **BRCA 1**

RISULTATO

BRCA 1

Esone	Sostituzione nucleotidica	Sostituzione aminoacidica
8	c.514_514delC	p.Gln172A (rs803578)

RISULTATO

Esone	Sostituzione nucleotidica	Sostituzione aminoacidica	Genotipo	Tipo di Variante	Rilevanza clinica
20	c.5263_5264insC	p.Gln1756Profs (rs80357906)	ETEROZIGOTE	Frameshift	Si

BRCA 2

Esone	Sostituzione nucleotidica	Sostituzione aminoacidica	Genotipo	Tipo di Variante	Rilevanza clinica
16	c.7636T>C	p.Ser2546Pro	ETEROZIGOTE	Missenso	VUS (variante a significato clinico incerto)

<http://www.umd.be/BRCA2/>

Risultato: **L'esame NON ha evidenziato la presenza di varianti patogenetiche**

Le varianti polimorfiche alle quali i database specifici [Breast Cancer Information Core (BIC), Universal Mutation Database (UMD)] o altri database genomici non associano alcuna rilevanza clinica, NON vengono indicate nel presente referto.

Sorveglianza correlata al rischio

eta	Rischio basso	Rischio intermedio	Alto rischio	
			<u>Donne con LTR>30% e altre condizioni¹</u>	Donne con mutazione accertata
18-24			Esame clinico e ecografia ogni 6 mesi solo se familiare < 35 anni	Esame clinico ogni 6 mesi + RM annuale solo se familiare < 35 anni
25-34	-	-	Esame clinico semestrale e RM annuale Ecografia e Mammografia se RM non eseguibile o inconclusiva	
35-39	-	-	RM e Mammografia annuale, possibilmente intervallate ogni sei mesi e esame clinico semestrale. Ecografia annuale, intervallata a 6 mesi dalla mammografia, solo se RM non eseguibile o inconclusiva.	
40-44	-	M / 12 mesi		
45-49	M. Su richiesta/ 12-18 mesi	M / 12 mesi		
50-59	M. screening 24 mesi	M / 12 mesi		
60-69	M. screening 24 mesi	M / 24 mesi		
70-74	M. Su richiesta	M / 24 mesi		

Profilassi chirurgica

FIGO GUIDELINES

Hereditary gynecologic cancers[☆]



David Mutch^{*}, Lynette Denny, Michael Quinn; for the FIGO Committee on Gynecologic Oncology¹

SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer

G. Llorc¹ · I. Chirivella² · R. Morales³ · R. Serrano⁴ · A. Beatriz Sanchez⁵ ·
A. Teulé⁶ · E. Lastra⁷ · J. Brunet⁸ · J. Balmaña⁹ · B. Graña¹⁰ · On behalf of the SEOM
Hereditary Cancer Working Group

BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines

J. Balmaña¹, O. Díez^{2,3}, I. T. Rubio⁴ & F. Cardoso^{5,6}
On behalf of the ESMO Guidelines Working Group^{*}



American Society of Clinical Oncology

Sign In Membership Directory Store Press Center Other Sites Q

Practice & Guidelines

Research & Progress

Training & Education

International Programs

Advocacy & Policy

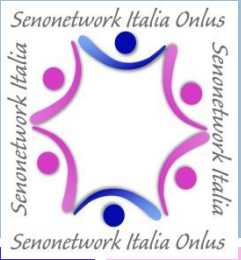
Meetings

Membership

About ASCO

2012 European Thyroid Association Guidelines for Genetic Testing and its Clinical Consequences in Medullary Thyroid Cancer

Hereditary Breast and Ovarian Cancer



Donna che entra in contatto con:
- programmi screening
- MMG
- specialisti

Utilizzo della Scheda- Allegato 1a

Laddove si rilevasse la presenza di criteri per l'invio diretto a consulenza genetica (Allegato 1b), richiesta della specifica consulenza.

no
Presenza di almeno 1 dei criteri elencati nell'Allegato 1a?

Rischio basso

si
Rischio aumentato

Centro di senologia

si
no
Presenza di almeno 1 dei criteri elencati nell'Allegato 2?

Stima del rischio (LTR) tramite Tyrer-Cuzick

Consulenza genetica pre-test
La prescrizione dei test genetici (Allegato 3 «Criteri di eleggibilità al test BRCA») può essere effettuata anche dallo specialista del Centro di Senologia che rispetta i criteri di collaborazione interdisciplinari stabiliti dal DCA 38/2015.

no
si
Presenza dei criteri di eleggibilità ai test genetici?

Esecuzione test (presso Laboratorio di Genetica Medica di II livello)

- Evidenza mutazione
- Test non informativo
- Varianti con significato incerto
- Assenza mutazione familiare

Valutazione del rischio (nella consulenza genetica post-test)

Rischio alto
LTR $\geq 30\%$

Specifica sorveglianza (v. Schema), presso il Centro di senologia

Rischio intermedio
LTR 20-30%

Specifica sorveglianza (v. Schema), dai 40 a 49 anni presso le Strutture di diagnostica clinica (anche sede di Centro senologia) e successivamente presso i Centri di screening

Rischio basso
LTR < 20%

Sorveglianza popolazione generale (v. Schema), effettuata presso i Centri di screening.