



GIORNATA
MONDIALE
SUL TUMORE
OVARICO
Una voce per ogni donna



TUMORE OVARICO: NELLA GENETICA IL FUTURO DELLA PREVENZIONE E DELLA CURA

TEST GENETICI PAZIENTI e FAMIGLIARI

Siranoush Manoukian

Unità di Genetica Medica

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

Milano, 8 Maggio 2015

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri



FONDAZIONE IRCCS
ISTITUTO NAZIONALE
DEI TUMORI

CARCINOMA OVARICO

cosa sappiamo ?

SOLO UNA PARTE DEI CASI E' «EREDITARIA»

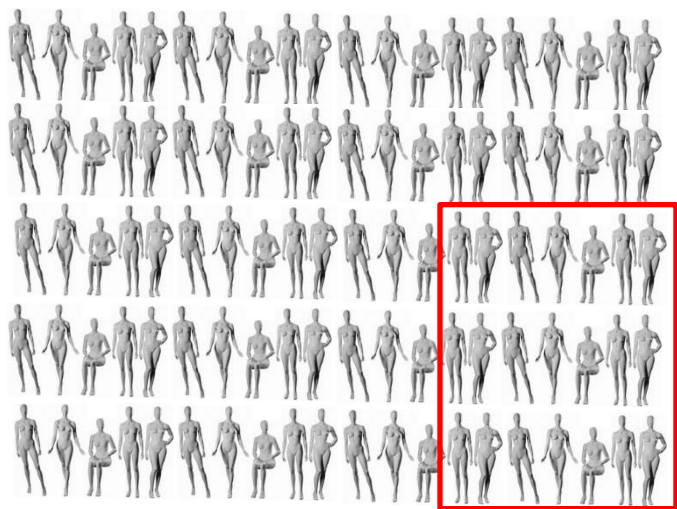
mutazioni in geni predisponenti ad alta penetranza

BRCA1/BRCA2

Altri geni noti

Geni ignoti ???

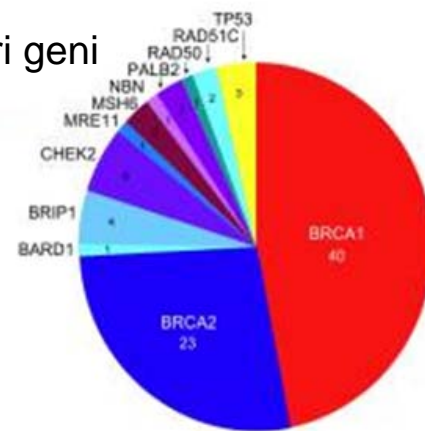
CARCINOMA OVARICO



15-25% ereditario

?? altri geni

25% altri geni



75% geni BRCA1/BRCA2



Donne a rischio genetico

categoria specifica non assimilabile alla popolazione generale
in termini di prevenzione, sorveglianza e terapia
che richiede

APPROPRIATA GESTIONE MEDICA

riconoscere

diagnosticare anche mediante analisi genetiche
gestire il rischio oncologico



DIAGNOSI e INFORMAZIONE ***paziente e/o familiare a rischio***

cosa sono le **PREDISPOSIZIONI GENETICHE**

PROBABILITA' di esserne portatori

utilità e limiti delle **ANALISI GENETICHE**

INTERPRETAZIONE risultato analisi genetiche

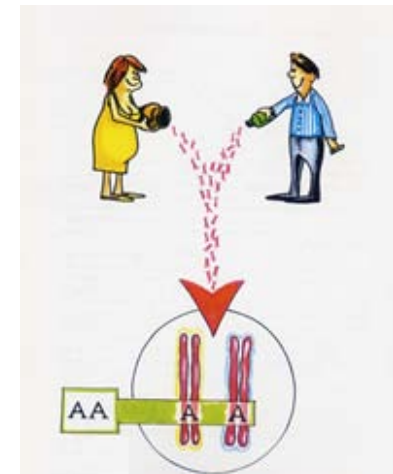
RISCHIO di malattia e trasmissione genetica

possibilità di **DIAGNOSI PRECOCE - PREVENZIONE - TERAPIA**



PECULIARITA' DELLA GENETICA

predisposizioni genetiche coinvolgono
non solo l'**INDIVIDUO** malato o a rischio di malattia
ma anche i **FAMIGLIARI**
che possono essere a rischio di aver ereditato/trasmesso il rischio di malattia



Privacy e Riservatezza

Rapporti e delicati equilibri familiari

RICOSTRUZIONE STORIA FAMIGLIARE documentazione!

Età precoce alla diagnosi

Istotipo sieroso ad alto grado

Associazione con Carcinoma Mammario

Storia familiare positiva per Carcinoma Mammario e Ovarico

BRCA1/BRCA2
33.9% casi con FH pos
7.9% casi con FH neg



Considerare anche la famiglia paterna !

STIMA RISCHIO di EREDITARIETA'

sospetto TUMORE EREDITARIO
NON SI EREDITA TUMORE MA RISCHIO

*età alla diagnosi
istotipo
storia familiare*



CASO EREDITARIO
Offerta e discussione
Limiti/Benefici Test



QUALE RISCHIO DI MALATTIA ?



OPZIONI PREVENTIVE

sorveglianza, chirurgia, chemioprevenzione,
stili di vita, fattori di rischio/protettivi

consenso informato



TEST GENETICO

INT
2650 test

geni
BRCA1/BRCA2

<30 %

700 Famiglie MUT

altri geni
SCONOSCIUTI

>70%

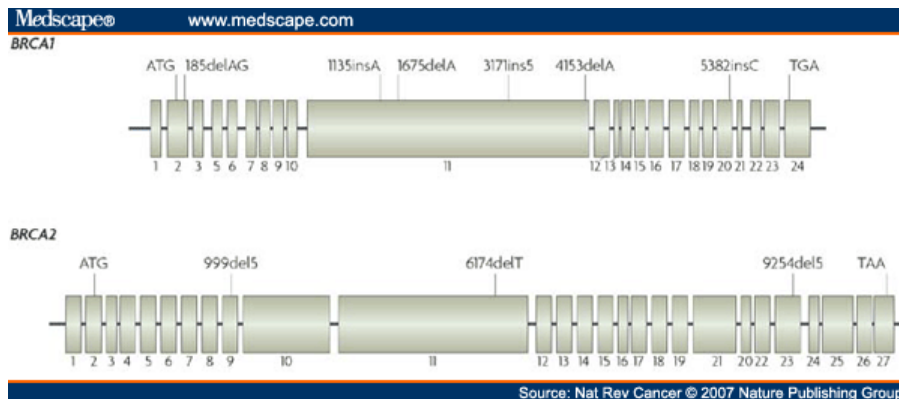
**1800 Famiglie
BRCAX**

RIFIUTI

15% totale
8% ultimi anni

**150 Famiglie
UV**

ANALISI GENETICA geni *BRCA1/BRCA2*



test sul **probando**
ricerca di mutazioni ignote

test sul **famigliare**
ricerca di mutazioni note
precedentemente identificate nella
famiglia

non mutazioni BRCAX
mutazioni UV
?
70-80%
NON CONCLUSIVO

**presenza
di mutazioni
20-30 %
POSITIVO**

**assenza di mutazioni
NON PORTATORE**
VERO NEGATIVO

ANALISI GENETICA geni *BRCA1/BRCA2*

UTILITA'

paziente

conferma predisposizione (*non esclusione*)
stima di rischio di malattia
prevenzione
terapia

famigliari

identificazione dei portatori a rischio

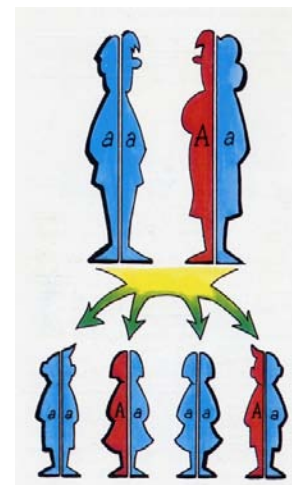
individuo predisposto

50% probabilità di trasmettere la predisposizione ai figli (maschi/femmine)

Ansia, Senso di Colpa, Ingiustizia, Inadeguatezza, Rabbia

NO TEST AI MINORI !

non ricadute sulla salute in termini di prevenzione e terapia





ANALISI GENETICA geni *BRCA1/BRCA2*

LIMITI

NEGATIVO

non identificazione mutazioni nel caso indice della famiglia 80-70%!!

esito “indeterminato” non esclude la presenza di predisposizione BrCa/OvCa

aggregazione familiare di casi non ereditari

mutazioni non identificate in *BRCA1/BRCA2* (*sensibilità analisi*)

scelta probando

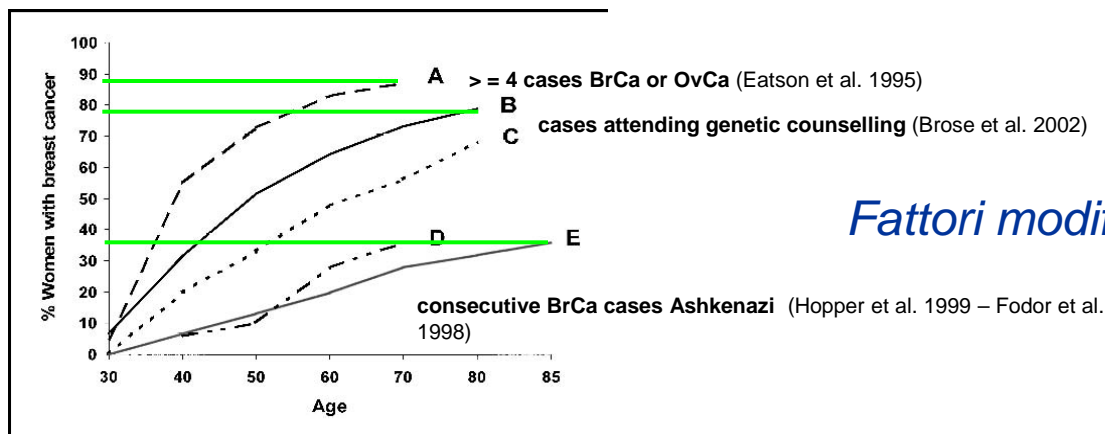
eterogeneità genetica (*mutazioni in altri geni - quali?? quanti??*)

VARIANTI A SIGNIFICATO SCONOSCIUTO ?

POLIMORFISMO (variante frequente nella popolazione)

STIMA RISCHIO GENETICO

Interpretazione risultati analisi genetica
MUTATE incertezze!



Fattori modificatori rischio

VARIANTI / TEST NON CONCLUSIVO !!!

valutare rischi oncologici
malattia - trasmissione

definire **OPZIONI PREVENTIVE / terapeutiche**



Social and Behavioural Research in Clinical Genetics

Section Editor:
And Tihnen, email: a.tihnen@lumc.nl

The psychological impact of breast and ovarian cancer preventive options in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers

Boreani C, Manoukian S, Bianchi E, Brunelli C, Peissel B, Caruso A, Morasso G, Pierotti MA. The psychological impact of breast and ovarian cancer preventive options in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. Clin Genet 2013. © John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd, 2013

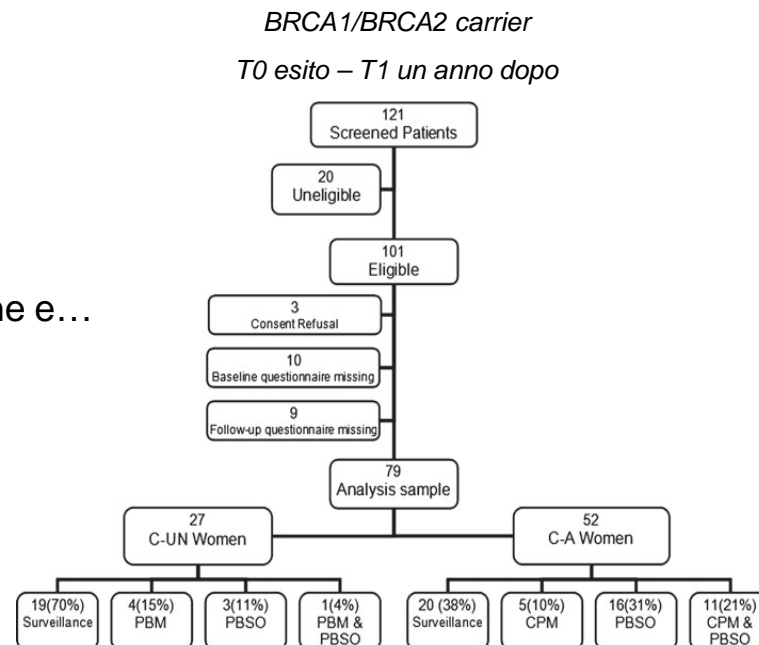
This study was performed to describe the impact of preventive options on the psychological condition of *BRCA1/BRCA2* carriers. A sample of 52 cancer-affected (C-A) and 27 cancer-unaffected (C-UN) women were enrolled after gene test disclosure (T0). Psychological evaluations were performed at T0 and 15 months later (T1). The surgical options were more likely to be chosen in C-A women (62%), although a consistent proportion of C-UN women (30%) also opt for these preventive measures. At the baseline, both samples had average anxiety and depression scores below the cut-off value, restrained average cancer worry scores and a risk perception consistent with the risk percentage provided during genetic counselling. The longitudinal results indicated no clinically meaningful variations in the anxiety and depression scores in either of the two samples. Statistically significant reductions in cancer-risk perception emerged in women who chose surgery in both C-A and C-UN women. In *BRCA1/BRCA2* mutation carriers, surveillance does not influence their initial psychological condition, whereas prophylactic surgery has a significant impact in reducing the perceived risk and worry about getting sick. C-A and C-UN women have to be considered as two separate populations of *BRCA* mutation carriers requiring personalized approaches to risk management.

VARIABILITA'

età, malattia, popolazione e...

VISSUTO familiare

Esperienza della malattia e delle cure (guarigione – morte)



media valutazione stato depressione/ansia nei limiti della norma
eccetto per l'ansia aumentata nelle donne malate
percezione del rischio in linea con quanto fornito

CHIRURGIA

62% donne malate

30% donne sane

ALTO LIVELLO SODDISFAZIONE PER LA SCELTA

Albero Genealogico
omesso per motivi di
Privacy

Albero Genealogico
omesso per motivi di
Privacy

Sorveglianza

Chirurgia Profilattica

... **CONSULENZA GENETICA ?**

Domanda crescente test

Media incalzano

Interessi economici



... **TEST SERVE DAVVERO A TUTTI ?**

Dibattito aperto

Test come screening



BMJ

BMJ 2013;346:f2160 doi: 10.1136/bmj.f2160 (Published 4 April 2013)

Page 1 of 1

NEWS

US panel rejects routine use of BRCA cancer screening in women

Michael McCarthy

an increased risk of carrying harmful BRCA1 and BRCA2 mutations should not undergo routine BRCA testing, according to draft recommendations released on 2 April by the US Preventive Services Task Force (USPSTF).¹

Women whose family history suggests that they carry the cancer susceptibility genes should be tested but only after expert genetic counseling, the USPSTF panel said.

About 12.3% of women will develop breast cancer in their lifetime, and 2.8% will die from the disease. Clinically significant mutations in the tumor suppressor genes BRCA1 and BRCA2 increases the risk of breast cancer to 34-70% by the age of 70 years.

Ovarian cancer develops in 1.4% of women in the general population. With clinically significant BRCA1 mutations, however, the risk that a woman will develop ovarian cancer by the age of 70 years increases to 41-46% and with BRCA2 to 17-23%.

In its draft recommendations, the panel found with "moderate certainty" that for women whose family history suggested an increased risk of BRCA linked cancers, the benefit of testing and early intervention was "moderate."

But the panel also found, again with "moderate certainty," that among women without a significant family history for BRCA linked cancers the benefits of testing and early intervention were "minimal to potentially harmful."

Typical interventions include more intensive cancer screening, use of risk reducing drugs (such as tamoxifen and raloxifene), and bilateral prophylactic mastectomy and salpingo-oophorectomy.

patients—mastectomy, for example, cuts the risk by 85-100%—they also carry their own risks, including the possibility that the screening result was a false positive, the potential for thromboembolic events and endometrial cancer with tamoxifen and raloxifene, and the chance of surgical complications with mastectomy and salpingo-oophorectomy.

A family history associated with harmful BRCA mutations is considered to be a relative diagnosed as having breast cancer before age 50, a family member with a history of bilateral breast cancer, or a history of both breast and ovarian cancer in the family.

To determine the likelihood that a woman might carry BRCA mutations, the panel said that physicians should use validated risk assessment tools, such as the Ontario Family History Assessment Tool, Manchester scoring system, or the Pedigree Assessment Tool.

The prevalence of BRCA mutations varies among different populations. In the general population, about 1 in 300 to 500 women (0.2-0.3%) carry BRCA mutations. However, the prevalence is 2.1% among Ashkenazi Jewish women, and 6.0% among women who develop breast cancer before age 40.

The panel's recommendations will be open for consultation until 29 April 2013.

¹ US Preventive Services Task Force. Draft recommendation statement on risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer. www.uspreventiveservicestaskforce.org/draftrec.htm.

U.S. Preventive Task Force

Test solo dopo Consulenza Genetica e solo in Donne a sospetto rischio aumentato

Testi in Donne senza evidenza di rischio aumentato

benefici minimi - potenziale danno

REVIEW ARTICLE

Adverse Events in Cancer Genetic Testing

Medical, Ethical, Legal, and Financial Implications

Karina L. Brierley, MS, CGC, Erica Blouch, MS, CGC,† Whitney Cogswell, MS, CGC,‡
Jeanne P. Homer, MS, CGC,§ Debbie Pencarinha, MS, CGC,|| Christine L. Stanislav, MS, CGC,¶
and Ellen T. Matloff, MS, CGC**

Abstract: Cancer genetic counseling and testing are now integral services in progressive cancer care. There has been much debate over whether these services should be delivered by providers with specialized training in genetics or by all clinicians. Adverse outcomes resulting from cancer genetic counseling and testing performed by clinicians without specialization in genetics have been reported, but formal documentation is sparse. In this review, we present a series of national cases illustrating major patterns of errors in cancer genetic counseling and testing and the resulting impact on medical liability, health care costs, and the patients and their families.

Key Words: genetic counseling, genetic testing, BRCA1, BRCA2, Lynch syndrome, cancer genetics

(*Cancer J* 2012;18: 303–309)

IMPATTO

Clinico

Economico

Personale e Familiare



Albero Genealogico
omesso per motivi di
Privacy

Storia familiare e personale significativa

Identificazione mutazione BRCA

Offerta test ai famigliari

Identificazione famigliari a rischio

Discussione opzioni preventive

TEST NON DIRIMENTE

Albero Genealogico
omesso per motivi di
Privacy

Storia familiare significativa

Nessuna mutazione BRCA

Discussione opzioni preventive indipendentemente da esito test



TEST DANNOSO

Albero Genealogico
omesso per motivi di
Privacy

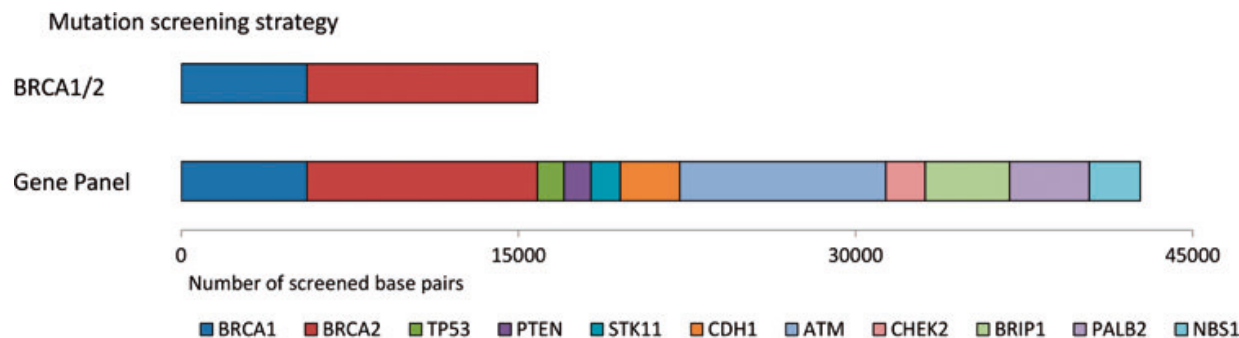
Storia personale e familiare non significativa

Variante a significato sconosciuto BRCA

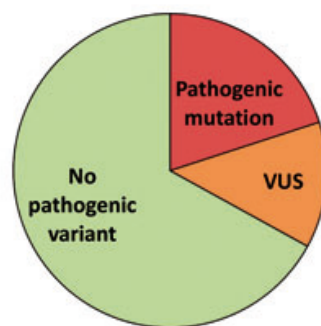
Quali rischi ?

Quante Ansie!

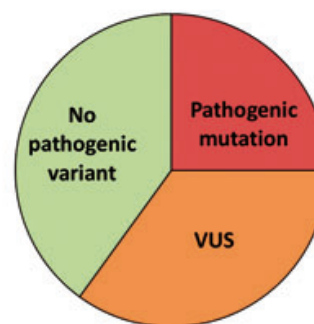
PIU' DOMANDE CHE RISPOSTE ?



Genetic test results



BRCA1/2 screening only



Gene Panel screening

Modesto incremento numero mutazioni a significato clinico certo
Notevole incremento mutazioni a significato clinico sconosciuto

INTERPRETAZIONE !

Riduzione costi test

Proposta screening di massa

*Il problema non è la sostenibilità in termini di costi dei test
ma in termini di ricadute dei test inappropriati
cui non possono essere date risposte conclusive*

NON MUTAZIONI - NON ESCLUSIONE !

VARIANTI – ANSIA !

Non abbiamo ancora dati conclusivi rispetto alle varie opzioni preventive

Le stime di rischio hanno ancora molte incertezze

Test genetico non è emocromo (Hb ridotta > stato anemico > terapia)

TEST HA VALORE SE GESTITO E INTERPRETATO

rischio di generare ansie e interventi inappropriati



nella pratica clinica il risultato del test non può essere considerato il punto di arrivo !

gestione del risultato

CONOSCENZE

Donne

INCERTEZZE

INFORMATE e AIUTATE ad ELABORARE

il proprio rischio oncologico e di trasmissione

calandolo nel proprio vissuto

per operare la scelta più appropriata per se stesse

considerando limiti e benefici di ciascuna opzione preventiva

GARANTIRE

MULTIDISCIPLINARIETA' fornendo INFORMAZIONI UNIVOCHE

PRESA IN CARICO

RIFERIMENTO nel tempo

opzioni preventive hanno valore differente per ciascuna donna

NON DIRETTIVITA'

La peculiarità della genetica risiede nel fatto che
per definizione essa considera tutta la famiglia
e non solo il singolo individuo

Il progresso della ricerca deve essere calato
in una pratica clinica che non deve dimenticare
che ogni donna predisposta porta con se
la storia della propria famiglia

Fare in modo che queste storie
non abbiano un futuro già scritto
è l'obiettivo cui dovrebbe sempre mirare
la Genetica Medica

