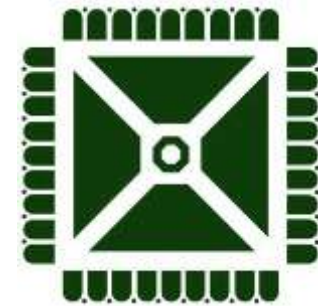


Il caso Jolie: Ereditarietà e prevenzione cosa e come scegliere?



Uni-A.T.E.Ne.O.® "Ivana Torretta"

Sergio Fava
Oncologia Medica Legnano

22.10.2013



I nuovi casi di tumore

Sede	2011	2020	2030
VADS	9.042	10.804	11.996
Stomaco	13.695	18.648	21.367
Colon-retto	49.720	55.815	63.573
Fegato	12.695	14.443	16.559
Pancreas	10.788	12.180	13.928
Polmone	37.755	44.861	51.451
Cute melanomi	12.865	12.275	13.245
Cute non melanomi	57.586	65.642	74.577
Mammella	44.701	48.984	51.668
Utero corpo	7.465	8.207	8.985
Ovaio	4.770	5.339	5.756
Prostata	42.234	43.090	50.691
Rene vie urinarie*	11.226	12.622	14.134
Vescica**	24.472	30.311	34.906
Tiroide	12.084	9.092	9.144
Linfoma non Hodgkin	12.142	13.423	14.841
Tutti i tumori esclusi epitelomi della cute	416.486	465.003	522.861

Quali tumori più frequenti ?

Rango	Maschi	Femmine
1°	Prostata (20%)	Mammella (29%)
2°	Polmone (15%)	Colon-retto (13%)
3°	Colonretto (14%)	Polmone (6%)
4°	Vescica* (10%)	Corpo dell'utero (5%)
5°	Stomaco (5%)	Stomaco (4%)

- Primi 5 tumori più frequentemente diagnosticati e
 - proporzione sul totale di tutti i tumori

Rango	Maschi			Femmine		
	anni 0-49	anni 50-69	anni 70+	anni 0-49	anni 50-69	anni 70+
1°	Testicolo (11%)	Prostata (22%)	Prostata (21%)	Mammella (41%)	Mammella (35%)	Mammella (21%)
2°	Linfoma non-Hodgkin (9%)	Colon-retto (15%)	Polmone (17%)	Tiroide (14%)	Colon-retto (13%)	Colon-retto (17%)
3°	Cute (melanomi) (8%)	Polmone (14%)	Colon-retto (15%)	Cute (melanomi) (7%)	Utero corpo (7%)	Polmone (7%)
4°	Colon-retto (8%)	Vescica* (10%)	Vescica* (11%)	Colon-retto (5%)	Polmone (6%)	Stomaco (6%)
5°	Tiroide (7%)	Vie aerodigestive superiori (5%)	Stomaco (6%)	Utero cervice (4%)	Tiroide (5%)	Pancreas (5%)

TABELLA 8. Primi cinque tumori in termini di frequenza e proporzione sul totale dei tumori incidenti (esclusi i carcinomi della cute) per sesso e fascia di età. Pool Airtum 2006-2008.

* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

Incidenza

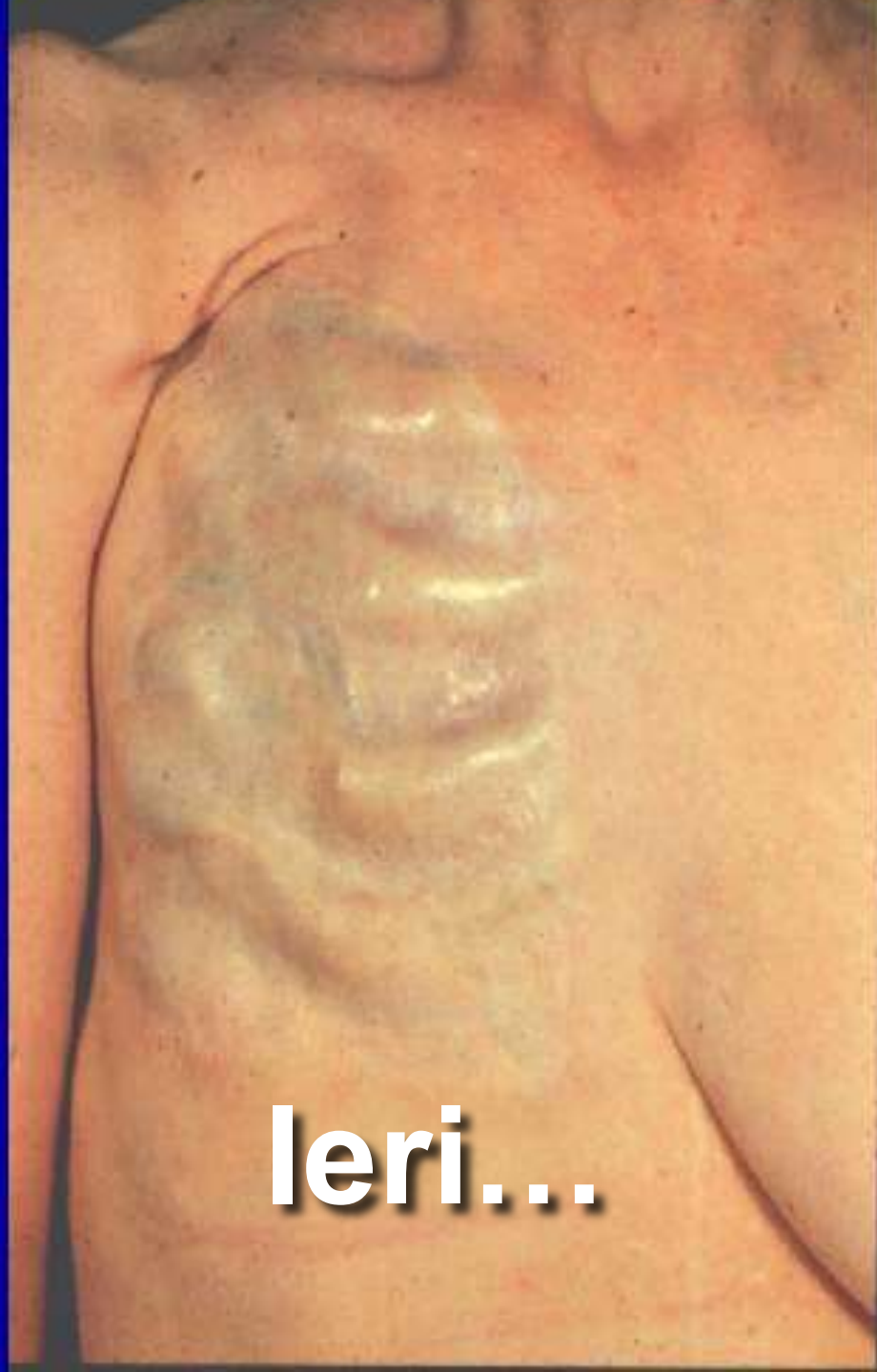
Primi 5 tumori più frequenti e proporzione sul totale dei tumori per classi d'età..

Mortalità

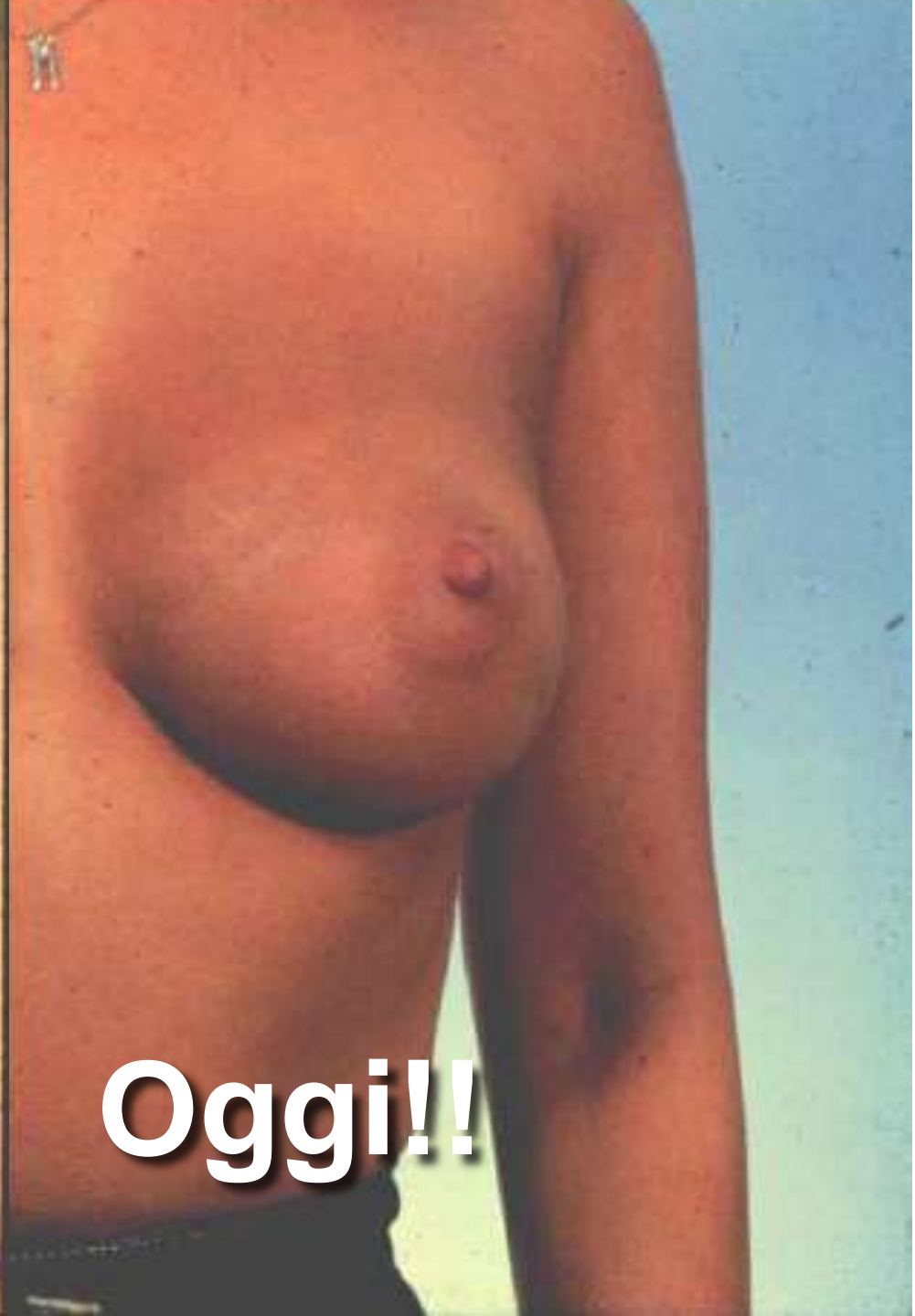
Primi 5 cause di morte oncologica
E proporzione sul totale dei decessi
per tumore per sesso e fasce d'età

Rango	Maschi			Femmine		
	anni 0-49	anni 50-69	anni 70+	anni 0-49	anni 50-69	anni 70+
1°	Polmone (15%)	Polmone (31%)	Polmone (26%)	Mammella (28%)	Mammella (21%)	Mammella (14%)
2°	Sistema nervoso centr. (11%)	Colon-retto (10%)	Colon-retto (11%)	Polmone (11%)	Polmone (14%)	Colon-retto (13%)
3°	Colon-retto (8%)	Fegato (8%)	Prostata (11%)	Colon-retto (7%)	Colon retto (10%)	Polmone (10%)
4°	Vie aerodigestive superiori (7%)	Pancreas (7%)	Stomaco (7%)	Sistema nervoso centrale (7%)	Pancreas (7%)	Pancreas (8%)
5°	Stomaco (6%)	Stomaco (6%)	Fegato (6%)	Leucemie (6%)	Ovaio (7%)	Stomaco (7%)

TABELLA 5. Primi cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi per tumore per sesso e fascia di età. Pool Airtum 2006-2008.



Ieri...



Oggi!!



The New York Times

Jolie's Disclosure of Preventive Mastectomy
Highlights Dilemma

la Repubblica.it

Doppia mastectomia per Angelina Jolie:
"Rischio il cancro"

il Giornale.it

Dopo la mastectomia, Angelina Jolie pensa di
asportarsi le ovaie

Lo strano caso di Angelina Jolie

14. Maggio 2013

- **NYT doppia mastectomia per Angelina Jolie.**
- **Portatrice di un gene difettoso.**
- **Avrebbe l'87% di probabilità di contrarre un tumore al seno.**
- **Madre e zia decedute per la stessa malattia**

26. Giugno 2013

- **NICE raccomanda per la prima per donne ad alto rischio di tumore mammario il tamoxifene o raloxifene**
- **2 farmaci antiestrogeni come efficace prevenzione farmacologica**

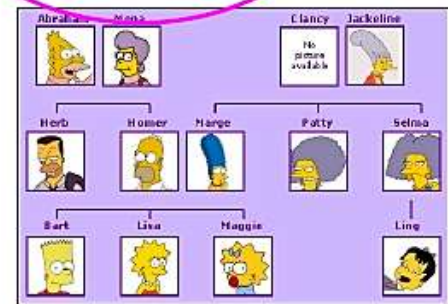
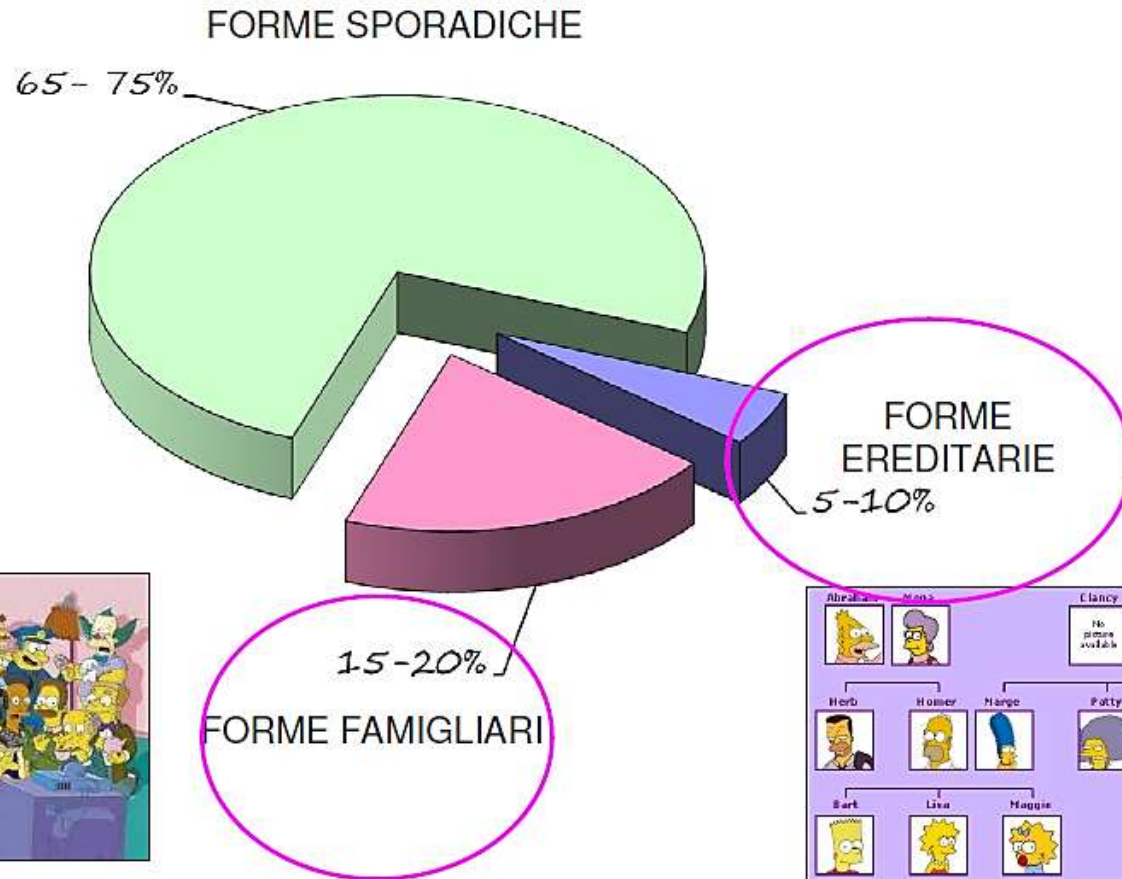
Media - medici - pazienti

- I giornali diffondono la notizia che sembra negare la correttezza della scelta dell' attrice.
- *La “comunità dei medici” si divide scrive repubblica. “Non c'è posizione univoca”.*
- Disorientamento tra le donne. Molte domande tra le pazienti e molte richieste di valutazione di chirurgia plastica
- Preoccupazione per il cosiddetto «effetto Jolie»

rischio-prevenzione-domande

- **Chi è a rischio effettivo di sviluppare un tumore della mammella e/o dell' ovaio?**
- **I tumori si possono ereditare?**
- **Cosa fare per prevenire l' insorgere della malattia?**
- **Quali sono le raccomandazioni degli esperti ?**
- **Su quali certezze si basano?**

Il tumore della mammella



Familiarità ed ereditarietà

- La maggior parte dei tumori della mammella e dell' ovaio sono sporadici.
- Causati da una alterazione genetica (mutazione) che si verifica casualmente nel corso della vita e non viene trasmessa.
- Si tratta di predisposizione ereditaria: donne con parenti di primo grado (madre o sorelle) affette il rischio è raddoppiato.
- Si parla di FAMILIARITA' cioè maggiore suscettibilità della donna a contrarre la malattia

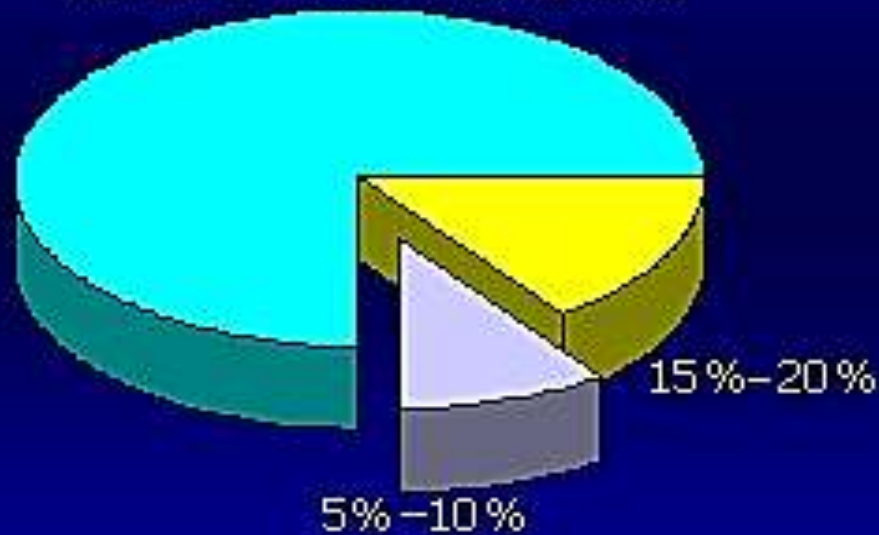
Ereditarietà

- **Alterazioni genetiche che si trasmettono dai genitori alla progenie.**
- **Rischio di ammalarsi all' 80-90%**
- **Franca ereditarietà**
- **Le donne colpite appartengono a famiglie ad alto rischio genetico**
- **Non si eredita il tumore ma un gene alterato che comporta un alto rischio di ammalarsi.**
- **Non tutte le persone portatrici dell' anomalia svilupperanno nel corso della vita la malattia**
- **I geni in causa sono il BCRA1 e BCRA2.**

Ereditarietà dei tumori mammari e ovarici

In quali percentuali i tumori della mammella e dell'ovaio insorgono in maniera ereditaria?

Tumore della mammella



■ Forme sporadiche ■ Forme familiari

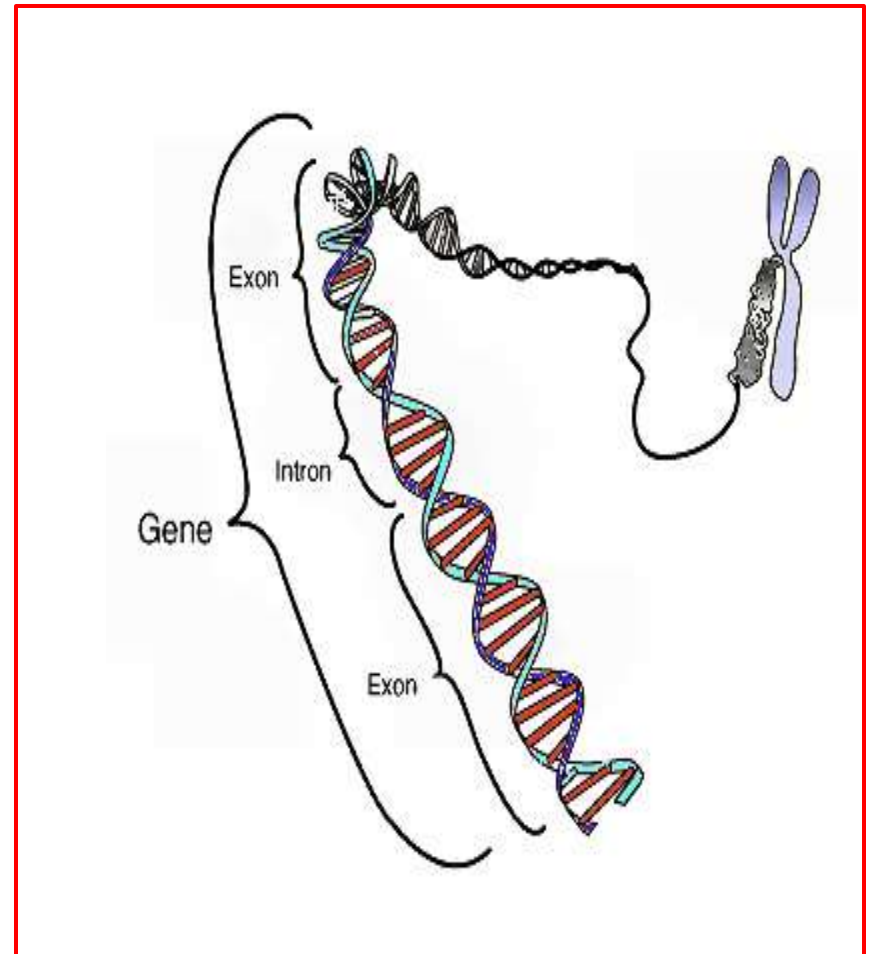
Tumore dell'ovaio



■ Forme ereditarie

Cosa sono i geni BCR1/2

- I geni sono porzioni di DNA.
- BCRA1/2 sono geni oncosoppressori posti sul cromosoma 17 e 13.
- Nelle cellule normali svolgono azione di controllo sopprimendo eventuali deviazioni della cellula verso uno sviluppo tumorale.
- Se alterati (mutati) perdono la funzione e predispongono verso lo sviluppo di tumori mammari ovarici e altri tumori

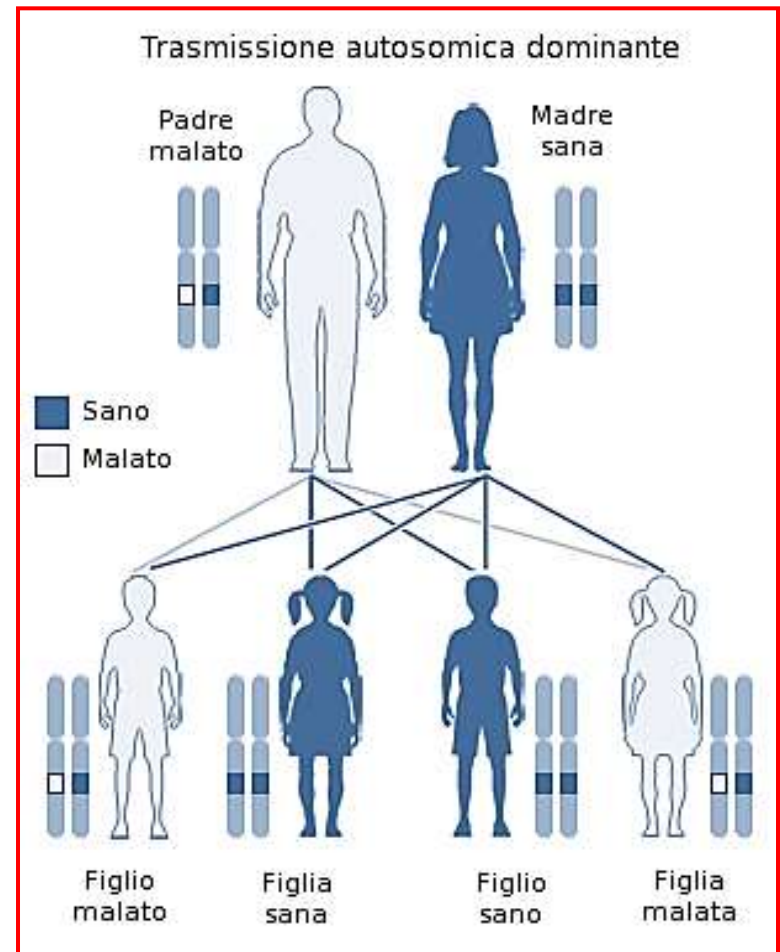


Come la mutazione genetica influenza il rischio di ammalarsi

- La mutazione BCRA1/2 si trasmette come carattere autosomico dominante.

Ciò significa che:

- Il portatore e della mutazione trasmetterà il carattere al 50% dei figli i quali la trasmetteranno con la stessa probabilità alle generazioni successive



Rischio per il portatore di mutazione BCRA1/2

Portatori di BCRA1-BCRA2

- Tumore mammella 50-80 %
- Tumore dell' ovaio 10-20 %

Non portatori

- Casi sporadici di tumore mammario: 10 %
- Casi sporadici di tumore ovarico 1 %

nelle donne portatrici:

- **Rischio aumentato dell' 87 % di ca mammario**
- **Rischio aumentato del 40-60 % di tumore dell' ovaio**

Qual è il rischio?

Popolazione generale

carcinoma mammario=11%

carcinoma ovarico= 1.4%



Donne con mutazioni di BRCA1

carcinoma mammario= 55-85%

carcinoma ovarico = 15-45%

Donne con mutazioni di BRCA2

carcinoma mammario= 35-85%

carcinoma ovarico = 10-25%



Rischio di
carcinoma
mammario

controlaterale a 10
anni
20-30%



Quando sospettare una ereditarietà

Famiglie ad alto rischio

Condizioni familiari

- **Almeno tre casi di tumore della mammella o dell' ovaio in parenti di primo e secondo grado**
- **Presenza nella stessa famiglia di tumore della mammella o dell' ovaio diagnosticati in età giovanile**

Almeno una caratteristica

- **Tumore mammario bilaterale**
- **Tumore della mammella maschile**
- **Presenza nella stessa paziente di tumori della mamella e dell' ovaio**
- **Parenti con riconosciuta mutazione BCRA1/2**

Cosa fare dopo il sospetto?

- **La consulenza genetica:**

Percorso multifasico e multidisciplinare

- **Coinvolgimento di diverse figure professionali: Oncologo genetista, ginecologo psicologo radiologo**
- **Raccolta anamnestica della genealogia dell' individuo**
- **Valutazione del rischio**

- **Scelta autonoma, informata riguardo a:**
- **Sostenere un test genetico con tutte le sue implicazioni**
- **Scelte di sorveglianza e prevenzione sia essa medica chirurgica o di farmaco prevenzione**

Dopo la consulenza il test genetico

- La consulenza identifica persone che possiedono caratteristiche familiari per neoplasie per le quali è indicato un test genetico.
- Su persone che già hanno sviluppato la malattia (caso indice)

Il test può dare:

- un risultato positivo (mutazione identificata)
- Risultato negativo (non informativo mutazione non identificata ma non si può escluderne la presenza).

Quando un test è negativo....

- **La negatività del test non significa che la persona non svilupperà mai un tumore della mammella o dell' ovaio ma che il rischio è lo stesso di persone della stessa età e condizione della popolazione generale.**
- **Il Test è realmente negativo quando una mutazione identificata in un membro della famiglia non viene trovata nel soggetto in esame.**
- **Di fronte ad un risultato negativo non è necessario sottoporre altri membri della famiglia al test genetico.**

Quando il test è positivo quali opzioni?

- Informazioni relativamente recenti
- Non ancora dati certi sulla gestione dei portatori
- numerose opzioni:
 - **Sorveglianza intensiva**
 - **Chemioprevenzione**
 - **Salpingo-ovariectomia profilattica**
 - **Mastecomia bilaterale profilattica**

1. Sorveglianza intensiva

- **Scopo:** diagnosticare l' eventuale malattia in una fase molto precoce. Trattamento con molte probabilità di successo:
- **Autopalpazione** delle mammelle dall' età di 18 anni
- **Esame clinico** del seno 2-4 volte l' anno a partire dai 25 anni
- **Ecografia** mammaria semestrale a partire dai 18 anni
- **Mammografia** mammaria e Risonanza Magnetica di screening a partire dall' età di 25 anni e comunque 5-10 anni prima dell' età di insorgenza del carcinoma mammario ad esordio più precoce della famiglia
- **Ecografia transvaginale** e determinazione del **ca 125** ed esame clinico a partire dall' età di 35 anni

2. chemioprevenzione

- **Usa di farmaci capaci di ridurre il rischio o la recidiva**
- **Tamoxifene:** ha dimostrato di ridurre del 50% il rischio di sviluppare un tumore in donne con rischio aumentato. (casi ad insorgenza sporadica)
- **Approvato dalla FDA (USA) e dal Nice (GB)**
- **Per donne portatrici di mutazione BCRA1/2 dati scarsi. Non dimostrato un chiaro effetto nel ridurre il rischio.**
- **Raloxifene:** riduce il rischio in donne in pot-menopausa ad aumentato rischio in modo simile al tamoxifene
- **Approvato dalla FDA e dal Nice**
- **A tutt'oggi non si hanno dati certi derivanti da uno studio diretto a verificare l'efficacia di questi 2 farmaci nelle donne portatrici di mutazione.**

3. salpingo-ovariectomia profilattica

- Rimozione chirurgica delle ovaie e delle tube
- **Riduzione del rischio accertato pari all' 80 %** per i tumori dell' ovaio e del 85% per i tumori ginecologici (delle tube, tumori peritoneali)
- La ovariectomia riduce anche il rischio di carcinoma mammario del 50% per la minor esposizione agli estrogeni.
- In base a questi dati la salpingo-ovariectomia profilattica dovrebbe essere proposta a tutte le donne portatrici della mutazione genetica a partire dai 35-40 anni e comunque una volta esaurito il desiderio di procreare.

3. salpingo-ovariectomia profilattica

- La salpingo-ovariectomia non rappresenta una garanzia assoluta a causa del fatto che non tutto il tessuto a rischio può essere asportato.
- Possibile che in alcune donne si possa sviluppare un tumore peritoneale per la persistenza di isole di tessuto ovarico malato.
- Tuttavia la mancanza di metodi affidabili di diagnosi precoce e la prognosi infausta del carcinoma ovarico portano a considerare l' **opzione chirurgica come prima scelta nelle donne portatrici dell' anomalia genetica.**

4. Mastectomia bilaterale profilattica

- **La mastectomia bilaterale profilattica comprende l'asportazione di entrambe le mammelle con il capezzolo, con immediata ricostruzione utilizzando protesi al silicone.**
- **In alcuni casi si può risparmiare il capezzolo e anche la cute rimuovendo solo la ghiandola mammaria ottenendo un risultato estetico migliore, benché ci siano ancora dati limitati a questo riguardo.**
- **I pochi casi di insuccesso sono dovuti per lo più al manifestarsi di neoplasie a carico di tessuto ghiandolare residuo**

4. Mastectomia bilaterale profilattica

- **La maggior parte dei tumori mammari è di natura sporadica. Il 5-7 % riconosce una genesi ereditaria. 2/3 dei quali dovuta alla mutazione BCRA1/2 .**
- **Anche se non tutti i portatori di mutazione svilupperanno la malattia l' unico metodo con dimostrata efficacia nel ridurre significativamente il rischio è la mastectomia bilaterale.**
- **La riduzione del rischio di insorgenza di un carcinoma mammario con la mastectomia è dell' ordine del 90-95%.**

Conclusioni

L'identificazione della miglior opzione per donne portatrici di mutazione genetica è ancora oggi è questione controversa.

La scelta tra:

- sorveglianza attiva,
- chemioprevenzione con farmaci
- chirurgia preventiva (mastectomia preventiva + ovariectomia)

È, e deve essere una scelta autonoma della donna conseguente al suo orientamento, alla sua storia familiare oltre che al parere e alle convinzioni del medico che se ne è fatto carico.

Conclusioni 2

Tuttavia:

Non si può prescindere dai dati e dai numeri che definiscono l'evidenza scientifica anche se tutto poi si risolve in scelte autonome e individuali.

A noi medici, che di questo facciamo mestiere quotidiano resta il compito fondamentale di **informare** correttamente i nostri pazienti e tutti coloro che vogliono **liberamente sapere**, convinti come siamo che **divulgare** (cioè rendere noto) sia insieme a molte altre un'arte nobile.



Thank you....