



LA GESTIONE DEI TUMORI EREDO FAMILIARI

UN'OPPORTUNITA' PER TUTTI

8 OTTOBRE 2025

Gruppi di Studio Tumori Ginecologici

RESPONSABILI SCIENTIFICI

Dr.ssa Marinella Destefanis

Prof.ssa Barbara Pasini

Dr.ssa Laura Zavallone

Gli ambulatori Sindromi eredo-familiari in Piemonte e Valle d'Aosta



Centri identificati nell'ambito Gruppi di Studio Tumori Ginecologici -2025

Dott. Alberto Daniele *SC Ostetricia e Ginecologia – ASO Santa Croce e Carle- Cuneo*

Gli ambulatori Sindromi eredo-familiari in Piemonte e Valle d'Aosta

Ospedale di Aosta

Ospedale Mauriziano - Torino

Ospedale Martini - Torino

Città della salute e della
scienza di Torino - S'Anna

Istituto di Candiolo

ASL TO5

ASL TO3

AOU Maggiore della Carità - Novara

Ospedale degli Infermi - Biella

AOUAL - Alessandria

Ospedale Ferrero - Verduno

ASO S. Croce e Carle - Cuneo

12 Centri attivi

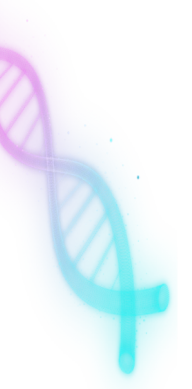
Counselling
Valutazione familiarità
Prescrizione test
Programmi di sorveglianza
Chirurgia di riduzione del rischio

Percorsi di fertility sparing e
diagnosi prenatale
Rete fra i Centri
PSDTA regionale



Centri identificati nell'ambito Gruppi di Studio Tumori Ginecologici -2025

Dott. Alberto Daniele SC Ostetricia e Ginecologia – ASO Santa Croce e Carle- Cuneo



LA GESTIONE DEI TUMORI EREDO FAMILIARI

UN'OPPORTUNITA' PER TUTTI

DALL'IMAGING ALLA CELLULA: LA DIAGNOSI DI TUMORE EREDO-FAMILIARE

8 OTTOBRE 2025

Screening nelle Donne Portatrici di Mutazioni BRCA



SPECIAL ARTICLE

Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline[☆]

ANNALS OF
ONCOLOGY



Domanda Esistono degli aspetti radiologici patognomonic
per stato BRCA che influenzano il timing e la tipologia degli esami di
screening per i tumori della mammella?

Risposta: NO

- Attualmente, nessun aspetto morfologico patognomonic
distingue la patologia mammaria BRCA-correlata dalla patologia
sporadica
- L'unico aspetto patognomonic è la velocità di crescita del tumore,
che impone controlli più frequenti (ogni 6 mesi invece che annuali) in
particolare BRCA 1 (+ aggressivi e spesso TN) vs BRCA2 (luminali)

Domanda Quando dovrebbe iniziare lo screening intensificato per
le portatrici di mutazioni BRCA?

- Nel caso di mutazioni genetiche BRCA1, BRCA2 o PALB2, lo screening intensificato dovrebbe iniziare a 30 anni
- OPPURE 5 anni prima dell'età del membro più giovane della famiglia colpito da cancro al seno
- Attualmente, nessuna evidenza sulla data appropriata di fine dello
screening intensificato
- La decisione dovrebbe basarsi su fattori individuali come la densità
mammaria, le comorbidità e le priorità della paziente

Approccio di Screening Semestrale

Domanda Come si organizza lo screening semestrale nelle
portatrici di mutazioni BRCA?

Se si considera uno screening semestrale, questo può essere realizzato al meglio con una risonanza magnetica (RM) annuale, proposta semestrale per BRCA1

Tra una RM e l'altra:

- Donne tra 30 e 39 anni: ecografia con o senza mammografia
- Donne dai 40 anni in poi: mammografia con o senza ecografia

Possibilità di RM abbreviata

Imaging features of triple negative breast cancer and the effect of BRCA mutations

Niloofer Karbasian, MD¹, Sahand Sohrabi, MD², Toma S. Omofony, MD³, Huong Le-Petross, MD⁴, Banu K. Arun, MD⁵, Constance T. Albarracín, MD, PhD⁶, Kenneth R. Hess, PhD⁷, Angelica M. Gutierrez-Barrera, BS⁸, Gary J. Whitman, MD⁹

Ha SM, Chae EY, Cha JH, Kim HH, Shin HJ, Choi WJ. Association of BRCA Mutation Types, Imaging Features, and Pathologic Findings in Patients With Breast Cancer With BRCA1 and BRCA2 Mutations. AJR Am J Roentgenol. 2017 Oct;209(4):920-928.

Donatella Tota Radiologia Sant'Anna
Dipartimento Diagnostica per Immagini ed Interventistica
AOU Città della Salute e della Scienza di Torino



Screening negli Uomini Portatori di Mutazioni BRCA

Domanda Nel soggetto di sesso maschile con mutazione BRCA quali indagini strumentali e quale timing per il rischio di neoplasia mammaria

Attualmente non ci sono in una guida o dati sufficienti per uno screening strutturato negli uomini ad alto rischio di cancro al seno.

NCCN: autoesame dalla diagnosi di mutazione e visita clinica annuale a partire dai 35 anni, considerare esame eco-mammografico a partire dai 50 anni o 10 anni prima dell'età del più giovane caso di cancro al seno in famiglia nei BRCA2 mentre riservare imaging in caso di sintomi nel BRCA1

ESMO: come NCCN + screening annuale MX/US per BRCA 2

ASCO: mammografia basale e annuale per BRCA 1 e 2 positivi per ginecomastia o densità mammaria ghiandolare nella MX basale

Valentini V, Bucalo A, Conti G, Celli L, Porzio V, Capalbo C, Silvestri V, Ottini L. Gender-Specific Genetic Predisposition to Breast Cancer: BRCA Genes and Beyond. *Cancers (Basel)*. 2024 Jan 30;16(3):579. doi: 10.3390/cancers16030579. PMID: 38339330; PMCID: PMC10854694.

Woods RW, Salkowski LR, Elezaby M, Burnside ES, Strigel RM, Fowler AM. Image-based screening for men at high risk for breast cancer: Benefits and drawbacks. *Clin Imaging*. 2020 Mar;60(1):84-89. doi: 10.1016/j.clinimag.2019.11.005. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31864206; PMCID: PMC7242122.

Domanda: Qual è il rischio di cancro al seno negli uomini con mutazioni BRCA?

BRCA2: 7-9%

BRCA1: 1-2%

Non portatori: 1/833

Programma di educazione:

Introduzione di un programma di educazione sui rischi interconnessi alla presenza della mutazione, con orientamento verso gli esami appropriati

Donatella Tota Radiologia Sant'Anna
Dipartimento Diagnostica per Immagini ed Interventistica
AOU Città della Salute e della Scienza di Torino





Rischio di Neoplasie Radioindotte in pazienti BRCA mutate

Domanda Nei soggetti portatori di mutazioni BRCA (ATM, PALB2..) la MX e la RM mammaria possono aumentare il rischio di neoplasia radioindotte?

Risposta: NO

- RM non usa radiazioni ionizzanti ma radiofrequenze e campi magnetici : safe!
- La dose media ghiandolata per la mammografia digitale è di 3,7 mGy
- Alcuni studi hanno dimostrato che il rischio di tumore al seno indotto dalle radiazioni derivanti dallo screening mammografico è basso in termini di:

- tumori indotti
- potenziali decessi
- numero di anni di vita persi

Domanda: Il beneficio dello screening mammografico supera i rischi da radiazioni?

Per le donne di età uguale o superiore ai 40 anni, il beneficio atteso dalla riduzione della mortalità offerto dallo screening mammografico di routine, in termini di vite salvate o di anni-donna di vita salvati, **supera di gran lunga** questo rischio.



Donatella Tota Radiologia Sant'Anna
Dipartimento Diagnostica per Immagini ed Interventistica
AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

- Yaffe MJ, Mainprize JG. Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening. Radiology. 2011 Jan;258(1):98-105.

Follow-up Post-Mastectomy Profilattica

Domanda: Quale monitoraggio strumentale nella donna sottoposta a mastectomia profilattica bilaterale

La mastectomia profilattica bilaterale riduce il rischio di sviluppo di neoplasie mammarie nelle donne portatrici di mutazioni BRCA a un livello paragonabile a quello delle donne non mutate.

Contrariamente a quanto si potrebbe dedurre dalla domanda, non ci sono indicazioni per uno screening intensificato per queste pazienti.

Quali sono i fattori critici nel follow-up post-mastectomia?

- La sorveglianza dovrebbe concentrarsi sulla ricerca di recidive nel sito della mastectomia
- La densità mammaria del residuo ghiandolare post-mastectomia può essere eterogenea, complicando la lettura degli esami di imaging

Domanda: Quale protocollo di follow-up è raccomandato dopo mastectomia profilattica?

RM di Basale

Una RM al momento della valutazione iniziale post-intervento

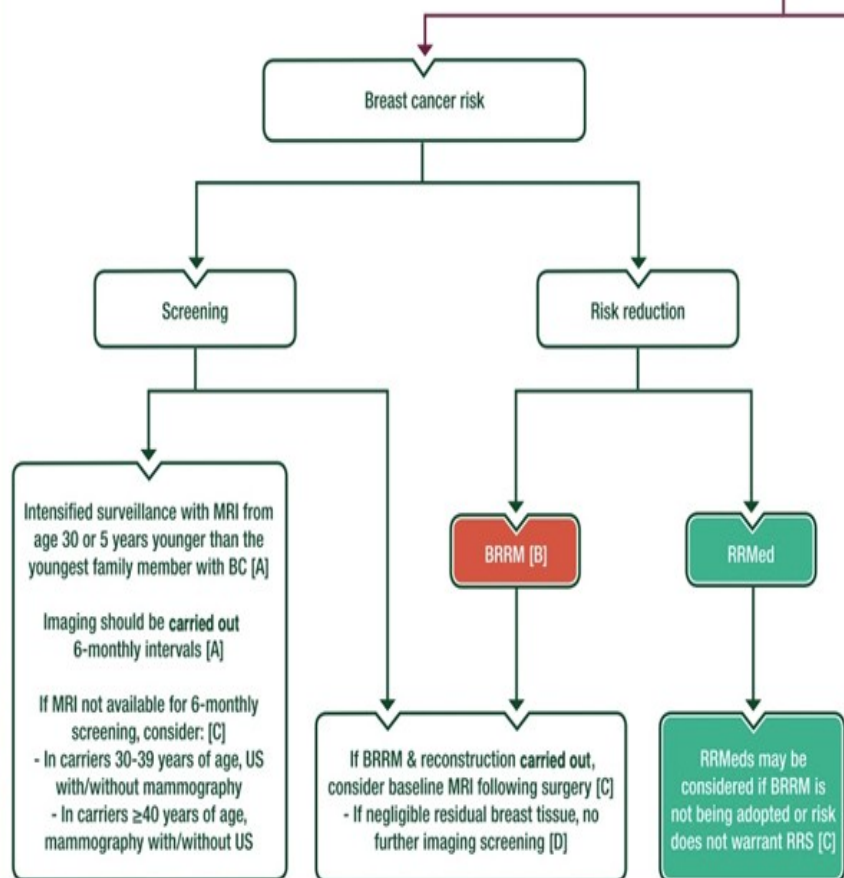
RM Annuale

Una RM nel primo anno post-intervento per valutare il residuo ghiandolare

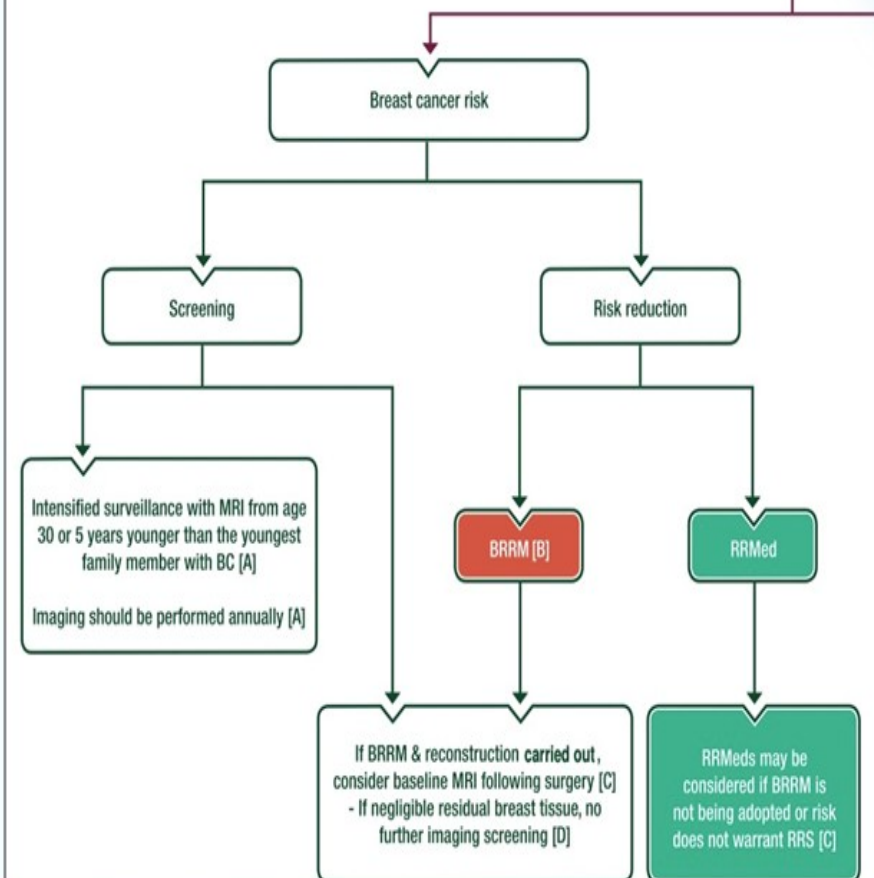
Follow-up Personalizzato

I controlli successivi devono essere valutati caso per caso

BRCA1 PV



BRCA2 PV



Sappiamo che il tumore dell'ovaio non ha uno screening ...ma nelle donne con mutazione non possiamo davvero fare nulla in termini di screening personalizzato ?



BRCA Screening ca ovaio

POPOLAZIONE GENERALE

the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian [PLCO] Cancer Screening

Randomized, controlled trial (*Gynecol Oncol* 2016)

the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening [UKCTOCS] trial (*Menon, Lancet* 2021)



Dosaggio Ca125 e/o EcoTV periodiche **NON** riducono la mortalità del tumore ovarico

Queste considerazioni valgono anche per le pazienti con **MUTAZIONE BRCA / AD ALTO RISCHIO?**



Importanti **differenze** tra tumori ovarici sporadici e familiari

- Incidenza
- Patogenesi
- Biologia e Trattamenti



- Pochi studi specifici BRCA
- Dati estrapolati da sottoanalisi di studi su popolazione generale
- **FALLIMENTO DELLE STRATEGIE DI SCREENING**



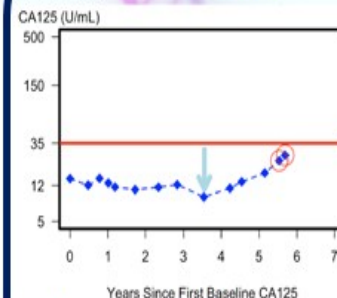
BRCA Screening ca ovaio

Strategie di screening alternative (*basso e alto rischio*)

- determinazione longitudinale del CA-125 da solo o in combinazione con l'ecografia transvaginale (**ROCA, risk of varian cancer algorithm**)
- Ricerca mediante **pap test** di alterazioni precoci del DNA (TP53) o instabilità genomica su cellule del tumore ovarico
- Ricerca di markers precoci nel **lavaggio tubarico**
- **AI** applicata all'imaging



ROCA



Una **possibile opzione** per identificazione precoce di OC, ma ad oggi NON è dimostrata una riduzione della mortalità

ESMO GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

2023

**2025
NCCN**

National Comprehensive
Cancer Network®

PROPOSTA DI SORVEGLIANZA

- Dosaggio Ca 125 semestrale
- Eco TV semestrale

Unica strategia efficace....

ANNESSIECTOMIA PROFILATTICA



Dott.ssa Marta D'Alonzo *Ginecologa, SCU Ginecologica e Ostetricia Ospedale Mauriziano*
Ambulatorio Eredo-familiare Ospedale Mauriziano

1) Mutazione BRCA e rischio di neoplasia del pancreas e vie biliari: quali indagini strumentali sono consigliabili e con quale cadenza?

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic

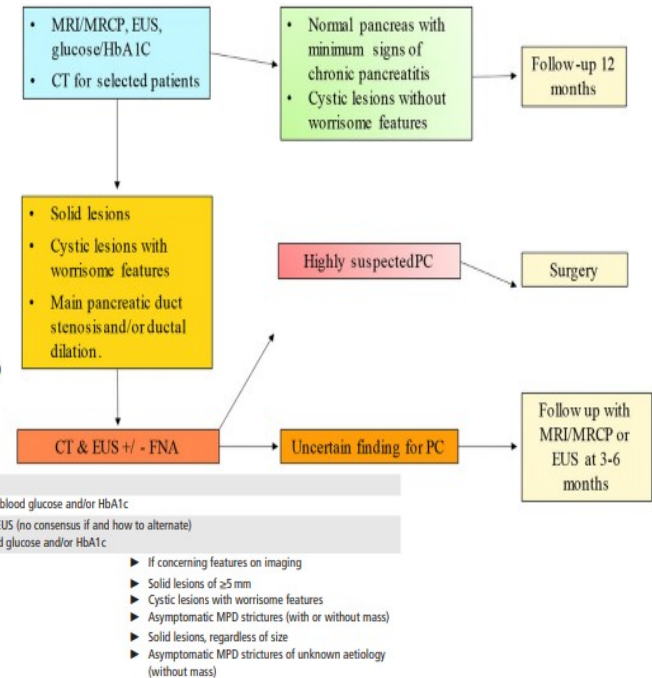
Gene	id	Pancreatic Cancer Risk and Management ¹⁴⁻²³ and Other Cancer Risks
BRCA1	ic	Pancreatic cancer • Absolute risk: ≤5% ³³ • Management: Screen P/LP variant carriers with a family history of pancreatic cancer, see PANC-A • Strength of evidence of association with cancer: Strong
		Prostate cancer • Absolute risk: 7%–26% ³⁶ • Management: See BRCA Pathogenic Variant-Positive Management
BRCA2	ic	Pancreatic cancer • Absolute risk: 5%–10% ³³ • Management: Screen P/LP variant carriers with a family history of pancreatic cancer, see PANC-A • Strength of evidence of association with cancer: Very strong
		Prostate cancer • Absolute risk: 19%–61% ^{36,37} • Management: See BRCA Pathogenic Variant-Positive Management Melanoma • See BRCA Pathogenic Variant-Positive Management

Guidelines

Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium

Familial pancreatic cancer

Lorenzo Del Nero^{a,*}, Emanuele Dabizzi^b, Antonella De Ceglie^c, Sebastiano Ziola^a, Alessandro Zerbi^d, Todd H Baron^e, Massimo Co

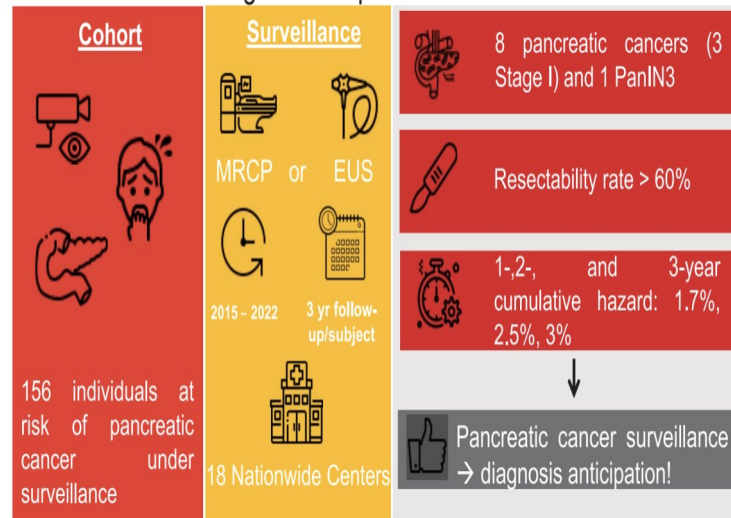


How?	
At baseline	► MRI/MRCP+EUS + fasting blood glucose and/or HbA1c
During follow-up	► Alternate MRI/MRCP and EUS (no consensus if and how to alternate) ► Routinely test fasting blood glucose and/or HbA1c
On indication	► Serum CA 19-9 ► EUS-FNA only for ► CT only for

2) Quanto l'anamnesi familiare oncologica puo' modulare le indagini?



Outcomes of a 3-year prospective surveillance in individuals at high-risk for pancreatic cancer



Paiella S and Capurso G et al. *Am J Gastroenterol.* 2024. doi:10.14309/ajg.0000000000002546
All icons above are from icons8.it

AJG The American Journal of GASTROENTEROLOGY

Ci sono dei pattern endoscopici che suggeriscono delle sindromi eredo famigliari?



- Numerosità delle lesioni polipoidi
- Istologia del polipo (**adenomatoso**, amartomatoso, giovanile)
- Esordio precoce
- Localizzazioni atipiche

Sindrome di Lynch

- Poliposi adenomatosa familiare (FAP)
- Centinaia di polipi adenomatosi colon-retto
 - Possibili polipi gastrici/duodenali/digiunoileali

- Nessun pattern macroscopico specifico
- Colon con pochi adenomi (<10)
- MA spesso istologia avanzata
- Comparsa precoce (<40 anni)

Endoscopy to Diagnose and Prevent Digestive Cancers in Lynch Syndrome. Cancers 2021; 13, 3505

Lynch Syndrome Genetics and Clinical Implications. Gastroenterology 2023; 164:783-799

Quale Sorveglianza nei soggetti sani portatori di Sindrome di Lynch?

Guideline

Thieme

Endoscopic management of Lynch syndrome and of familial risk of colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline

Endoscopy, 2019

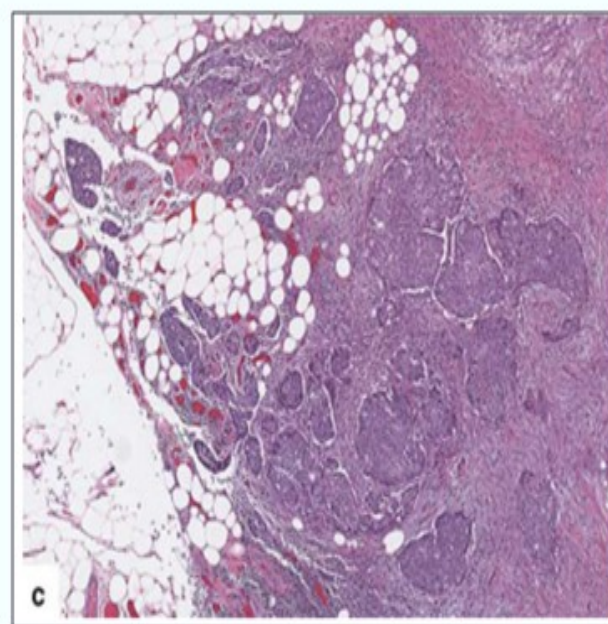
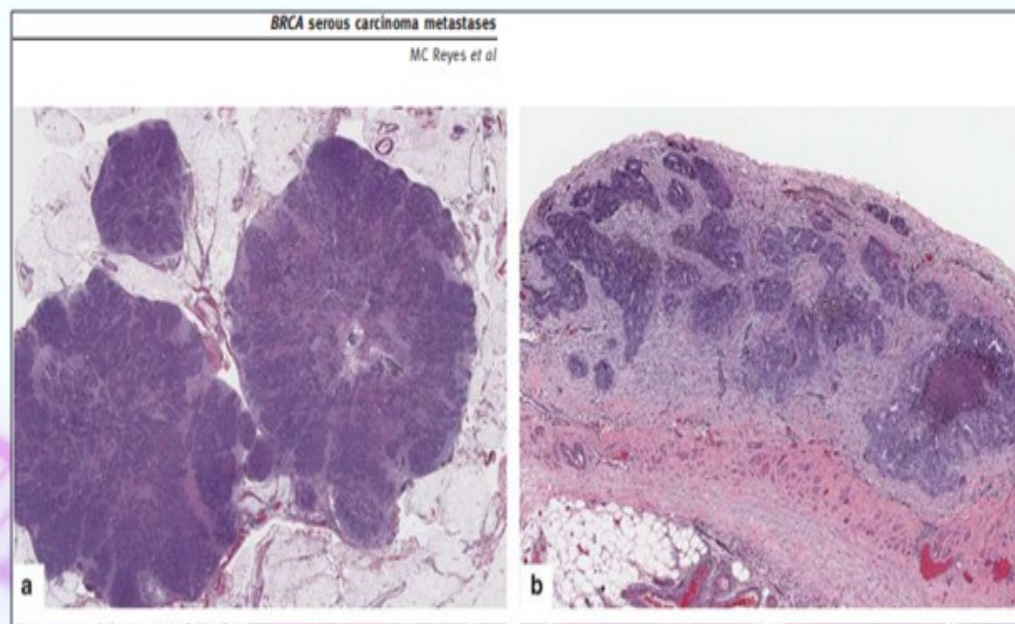


Organo	Esame	Età inizio	Intervallo	Note
Colon-retto	Colonscopia	25 anni (MLH1/MSH2) 35 anni (MSH6/PMS2)	Ogni 2 anni fino a 75 anni	
Stomaco/tenue	<u>EGDscopia</u>	Protocolli di studio		Screening per <u>H. pylori</u> -> eradicazione
Pancreas/VB	RM /EUS	Protocolli di studio		

In presenza della mutazione BRCA le localizzazioni peritoneali / tubariche quale aspetto macro / microscopico possono avere?

BRCA-high-grade serous carcinomas demonstrate characteristic growth patterns in metastatic sites:

- ✓ deposits with rounded and pushing contours, similar to triple-negative breast carcinomas with medullary-like features (a, b)
- ✓ infiltrative deposits composed **exclusively** of micropapillae with retraction spaces (c)



I carcinomi ovarici sierosi di alto grado presentano aspetti morfologici peculiari per mutazioni BRCA?

BRCA1 mutated

- SET features
- Comedonecrosis or geographic necrosis
- High TILs count (29/HPF)
- Pleomorphism
- High mitotic index

BRCA2 mutated

- SET features
- Comedonecrosis or geographic necrosis
- High TILs count (29/HPF)
- Pleomorphism
- High mitotic index

	Tumor-infiltrating lymphocytes per high-power field, median (range)	Mitotic index, median (range)	Solid, pseudoendometrioid, and transitional cell carcinoma-like (SET) features	Necrosis	Nuclear pleomorphism	Fallopian tube involvement
BRCA1 germline (n = 4)	31 (10–69)	52 (40–71)	2/4	3/4	2/4	1/1
BRCA1 somatic (n = 6)	29 (5–62)	64 (19–105)	4/6	3/6	3/6	5/5
BRCA1 methylated (n = 13)	52 (13–88)	60 (17–102)	10/13	7/13	7/13	4/5
BRCA2 germline (n = 4)	19 (5–43)	62 (8–126)	4/4	4/4	4/4	3/3
BRCA2 somatic (n = 4)	16 (12–60)	35 (12–60)	2/4	0/4	3/4	2/2
BRCA unassociated (n = 12)	29 (2–140)	37 (15–94)	2/12	2/12	3/12	6/10
P-value*	0.034 ^b	0.012 ^b	0.0045	0.034	0.16	0.65
Overall (n = 43)	36 (mean) 29 (median)	53 (mean) 51 (median)	24/43	19/43	21/43	21/26

Dott.ssa Grazia Sciancalepore
SC Anatomia Patologica –
ASO Santa Croce e Carle -
Cuneo

Modern Pathology

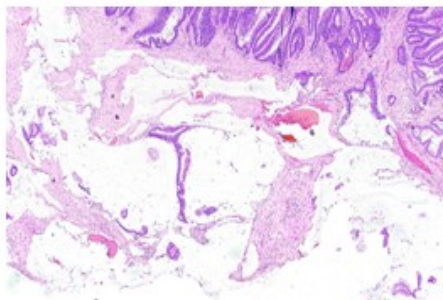
Volume 25, Issue 4, April 2012, Pages 625-636



Tumore del colon-retto: aspetti morfologici peculiari che ci fanno sospettare la sindrome di Lynch



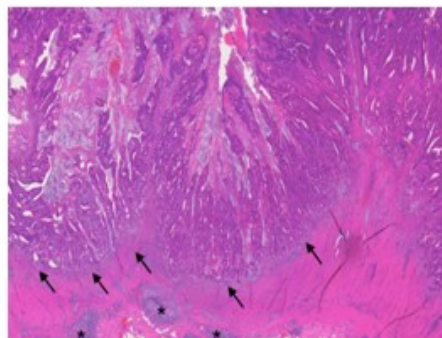
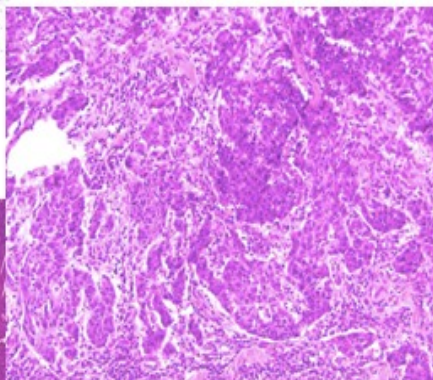
LOCALIZZAZIONE PREVALENTE NEL COLON PROSSIMALE
ESORDIO PRECOCE



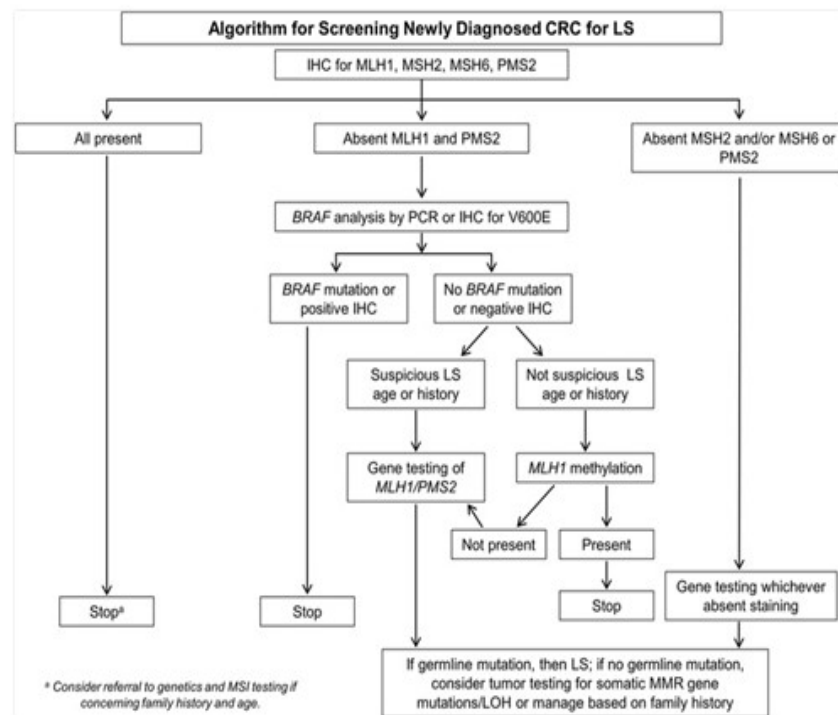
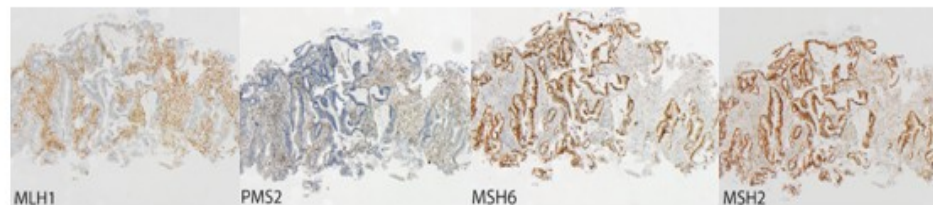
CARCINOMA MUCINOSO



CARCINOMA MIDOLLARE



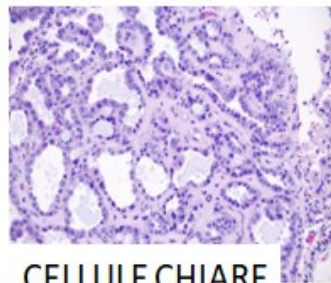
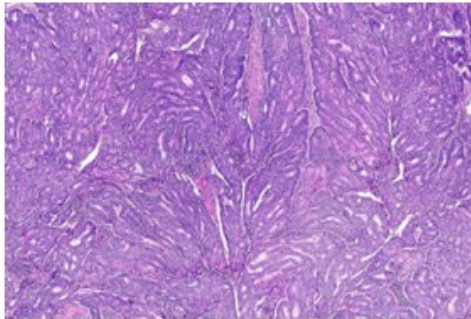
INFILTRATO LINFOCITARIO
PERI ED INTRA-TUMORALE



Tumore dell'endometrio: aspetti morfologici peculiari che ci fanno sospettare la sindrome di Lynch

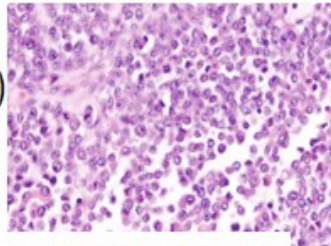


ESORDIO PRECOCE; TUMORE SENTINELLA; COINVOLGIMENTO SEGMENTO UTERINO INFERIORE

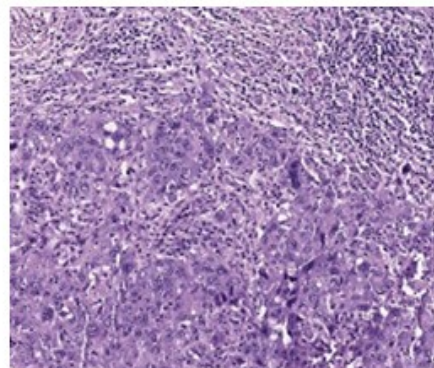


CELLULE CHIARE

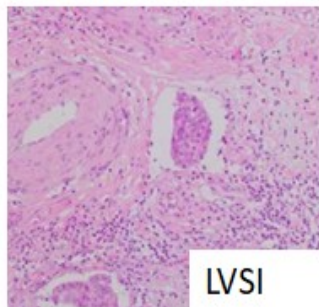
CARCINOMA ENDOMETRIOIDE
(senza iperplasia endometriale)



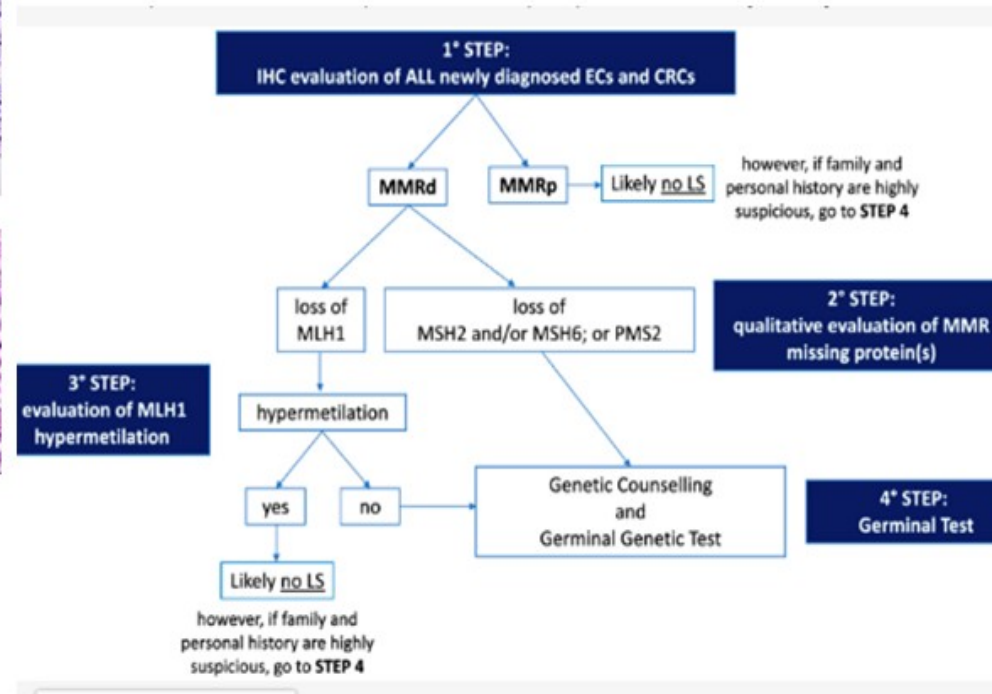
INDIFFERENZIATO



INFILTRATO LINFOCITARIO
PERI ED INTRA-TUMORALE



LVSI



Dott. ssa Margherita Goia– Anatomia Patologica- Città della Salute e della Scienza Torino

La chiarezza di un referto è fondamentale sempre, in particolare nell'esito di un test molecolare. Quali caratteristiche deve avere un referto affinché sia chiaro per il clinico?

Livello ESCAT	• Per i marcatori predittivi di risposta farmaco (es. PI3KCA, BRCA1/2) • Il livello ESCAT indica chiaramente la «spendibilità» del dato molecolare in clinica
% cellule tumorali	• Valutazione critica del dato molecolare • Campione adeguato (>30%)? Possibile falso negativo?
Frequenza allelica (VAF%)	• La VAF serve a distinguere alterazioni driver vs alterazioni subclonali o di resistenza • <u>Se gene coinvolto in patologie ereditarie</u>, possibile variante germinale? (cut-off 20% indel; 30% SNV)
Classificazione ClinVar	• Per i geni che possono potenzialmente essere alterati a livello germinale, al fine di valutarne la patogenicità (es. BRCA1/2, classe 5, classe 4, VUS)
Interpretazione	• E' compito del Laboratorio fornire una chiara interpretazione clinica del dato molecolare in termini predittivi di risposta farmaco • Eventuale indicazione a consulenza genetica/ approfondimenti di tipo germinale.

Varianti patogenetiche o probabilmente patogenetiche in geni malattia non correlati all'indicazione del test genetico richiesto

Germline-focused analysis of tumour-detected variants in 49,264 cancer patients: ESMO Precision Medicine Working Group recommendations

Z. Kuzbari¹, C. Bandirali¹, C. Loveday², A. Garrett³, M. Mehine⁴, A. George^{5,6}, H. Hanson^{5,6}, K. Snape⁶, A. Yulkars⁷, S. Allen⁸, S. Jazic⁹, R. Forandino⁹, C. R. Wootchalen⁹, F. Castro⁹, J. Rolon⁹, J. Matsuo^{10,11}, G. J. Burghel¹², M. F. Berger¹³, D. Mandelker¹⁴ & C. Turnbull^{14,15}

16,5% germline

TITOLO

Pannelli multigenici per la diagnosi genetica di forme di predisposizione ai tumori:



Genetic Counseling

Box 1. Recommendations for genes for inclusion for germline-focused analysis and follow-up

CSG actionability class	All ages	Age ≥20
Most	BRCA1 BRCA2	MLH1 MSH2
High	BRIP1 MUTYH ^c PMS2 RAD51C	RAD51 SDHAF1 SDHB SDHC ^d
Standard	ATM BAP1 ^f BARD1 CHEK2 DICER1	FH FLCN NF1 ^f PTCH1 POLD1

GCR >80%

- e) nei percorsi che prevedono l'utilizzo di PMG somatici contenenti geni di predisposizione ai tumori, i centri di genetica medica coinvolti devono promuovere azioni di confronto con i laboratori che li erogano al fine di individuare una linea di azione condivisa per quanto riguarda l'identificazione e la segnalazione nei referti di varianti sospette germinali; nei laboratori devono essere disponibili protocolli interni ed istruzioni operative che rendano espliciti i passaggi di gestione inerenti questo tipo di risultati;
- f) anche quando intrapresi a scopo prevalentemente terapeutico, i percorsi devono necessariamente prevedere la gestione dei pazienti con VP germinale o sospetta germinale nell'ambito della consulenza genetica per le finalità legate alla gestione del rischio oncologico del paziente e dei suoi consanguinei.

Prof.ssa Mara Giordano

Università del Piemonte Orientale

Laboratorio di Genetica Medica, A.O.U.

Maggiore della Carità di Novara

-Kuzbari et al. Ann Oncol. 2023

-<https://sigu.net/wp-content/uploads/2024/11/Documento-Pannelli-GdL-Genetica-Oncologica-002.pdf>

Come ci comportiamo in presenza di VUS?

Concetti generali

- riscontro **frequente** (5-10%)
- **non** (immediatamente) **utilizzabile** per gestione clinica
- può essere **riclassificata** nel tempo

- non è una variante patogenetica
- non è una variante "intermedia"

se lo sapessimo
non sarebbe
una VUS

Quali strumenti per classificare?

- valutazioni bioinformatiche / aggregatori
- database
- segregazione (se nucleo familiare informativo)
- analisi RNA (se sospetto splicing)
- fenotipo molecolare (es. IHC per Lynch)

la maggior parte
delle VUS viene
riclassificata in
senso **neutro**

Ruolo fondamentale della
informazione al paziente

pre-test

post-test

**CONSULENZA
GENETICA**

Quali sono i quadri sospetti per sindromi genetiche rare ?

Che cosa intendiamo con "raro"?

- molte predisposizioni ereditarie sono **rare** (o quantomeno poco frequenti)
- **rilevanza clinica** diversa (es. TP53 vd BARD1)
- forme rare di predisposizione a **tumori frequenti**
- forme di predisposizione a **tumori rari**
- **sindromi** di predisposizione ereditaria
- raro non significa necessariamente **ereditario**

- soggetti con neoplasie multiple
- familiarità per tumori diversi

raramente mutata
in geni noti

categorie non
sempre distinte

Forme rare associate a geni "frequenti"

- anemia di FANCONI
(bialleliche BRCA)
- CMMRD (bialleliche Lynch)

Sospetto clinico VS analisi estese

- avanzamenti tecnologici consentono l'analisi contemporanea di più geni
- minore necessità di *sospetto clinico*
- quali pregi, quali difetti?

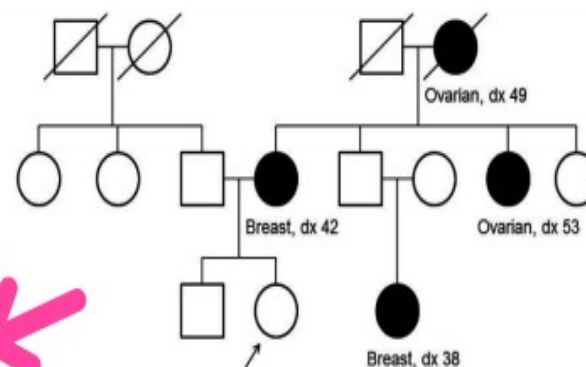
Elenco non esaustivo

s. di Li-Fraumeni
s. di Peutz-Jeghers
s. di Gorlin-Goltz
s. di Cowden
s. di Von Hippel-Lindau
s. DICER1
s. di predisposizione ai
tumori rabdoidi
s. di Birt-Hogg-Dubè
s. di Gardner

...

“Quali fattori consideriamo nei pazienti con tumore della mammella per accesso al test?”

Età	<35	<50			
Sede	Mammella Mono/Bilat	Ovaio	Prostata	Pancreas	Mammella maschile
Familiarità	I grado	o II grado (paterno)		I e II grado	
Istologia	Triplo negativo <60 aa				
Test genetico	Familiari di soggetti +				
Criteri predittivi	Tutti <40aa	Tutti TNBC	HR+ / ≥4 ln	HR+ non pCR e CPS EG score≥3	- M1 HR+/HER2- - antracicline/taxani e endocrinoT - progressione dopo i-CDK 4/6



documentazione clinica



“Ci limitiamo ai criteri AIOM?”

In USA il cut off delle pazienti con tumore della mammella è 65 anni indipendentemente dall'istotipo e dalle caratteristiche molecolari....

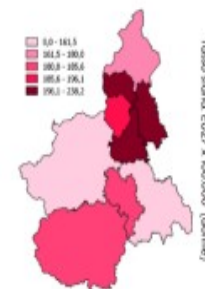
- Obiettivi (terapeutici/ identificazione carrier)
- Numeri
- Sostenibilità

INCIDENZA REGIONE PIEMONTE

TUMORE DELLA MAMMELLA (ICD-10: C50)

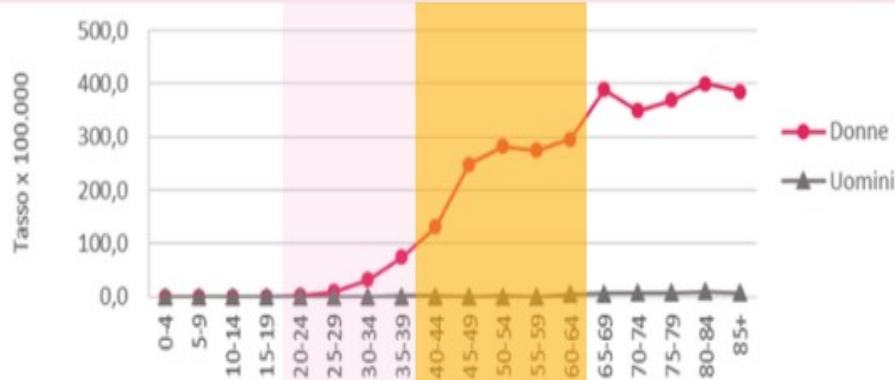


Regione Piemonte		
2017		
	Donne	Uomini
N° di tumori incidenti	4.538	50
Tasso di incidenza annuo x 100.000	Tasso grezzo	20,5
	Tasso stand. EU27	163,5
	Tasso stand. WORLD	93,5



Regione Piemonte

2017 - INCIDENZA PER ETÀ

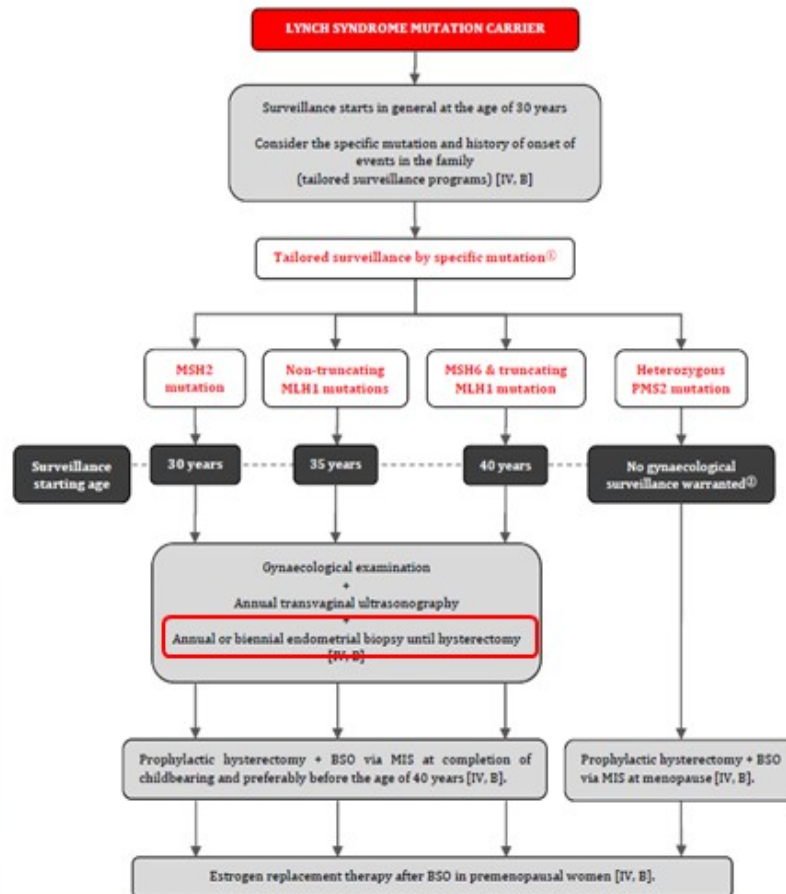


Bedrosian I. Germline Testing in Patients With Breast Cancer: ASCO-Society of Surgical Oncology Guideline. J Clin Oncol. 2024 Feb. PMID: 38175972. [nde cura di te](#)

Prof.ssa D. Giachino

Nella sindrome di Lynch trova indicazione l'isteroscopia con biopsia come screening personalizzato?

4.2 Algorithm #2 - Surveillance of Lynch syndrome mutation carrier



ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025

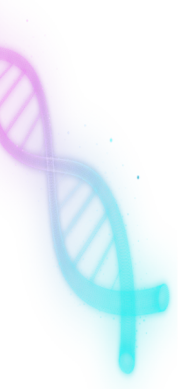
Nicole Concin, Xavier Matias-Guiu, David Cibula, Nicoletta Colombo, Carlen L. Creutzberg, Jonathan Ledermann, Mansoor Raza Mirza, Ignace Vergote, Nadeem R. Abu-Rustum, Tjalling Bosse, Cyrus Chhugani, Sophie Espenel, Anna Foggetti, Christina Fotopoulou, Sonia Gattus, Antonio González-Martín, Sigurd Lax, Bar Levy, Domenico Lorusso, Gabriella Macchia, Christian Marth, Philippe Morice, Ana Oaknin, Maria Rosaria Raspollini, Richard Schwameis, Jalid Sehouli, Alina Stundza, Alexandra Taylor, Anneke Westermann, Pauline Wimberger, François Planchamp, Remi A. Nout

L'isteroscopia con biopsia nelle pazienti affette da sindrome di Lynch trova indicazione:

- In presenza di mutazioni dei geni MSH2, MLH1, MSH6 (non PMS2 eterozigote)
- A partire dai 30 anni
- Con cadenza annuale o biennale
- Prima di eseguire la chirurgia profilattica



Dott.ssa Giulia Parpinel -Dirigente Medico Nuovo Ospedale degli Infermi Biella



LA GESTIONE DEI TUMORI EREDO FAMILIARI

UN'OPPORTUNITA' PER TUTTI

STRATEGIE DI RIDUZIONE DEL RISCHIO

8 OTTOBRE 2025

In presenza di diagnosi di neoplasia mammaria la conoscenza della presenza della mutazione BRCA ci può aiutare nella scelta chirurgica? (chirurgia conservativa e RT? mastectomia?)

% Patients affected by breast cancer who chose bilateral mastectomy as part of their treatment

study	BRCA +	BRCA -
Schwartz et al J Clin Oncol. 2004 May 15;22(10):1823-9	48%	24%
Armstrong J et al JCO Oncol Pract 2021;17 (2):e226.	86%	19%
Quratul Ain et al Breast. 2023 Feb;67:30-35	88%	5%



The difference in bilateral mastectomy rates by test result is much greater in women receiving their result before surgery.

To take into consideration

- Surgical decision-making balances breast-conserving surgery (BCS) and mastectomy, with studies showing comparable survival outcomes but elevated contralateral cancer risk post-BCS (10-year risk: 14%), necessitating vigilant surveillance. age of the patients and high risk of recurrence
- stage of the disease and patient choice
- radiation-associated sarcoma (RAS), incidence of 0.03–8%
- reduction in breast cancer recurrence
- radiotherapy damage of the soft tissue in patients who are more likely to have breast cancer recurrence, requiring a subsequent mastectomy and reconstruction

Dott. Riccardo Bonomi Responsabile Senologia– ASO Santa Croce e Carle- Cuneo

E nei maschi con mutazione BRCA come ci comportiamo?

Less than 1% of all the breast cancers

97% of male breast cancer patients have hereditary cancers with BRCA1 and BRCA2 PVs but the implications for their health are underrecognized compared to female individuals.

Mutation	Risk for breast ca	Risk for prostate ca	Risk for pancreatic ca
No mutation	0.1%	14%	1%
BRCA1	1.2%	15 to 45%	3%
BRCA2	9%%	60%	5%

Key point: screening for those 3 cancer

Prostate screening annual PSA blood test starting at age 40. ESMO

Pancreatic screening starting at age 50, or 5–10 years before the earliest known pancreas cancer in the family.
Screening may be performed contrast- enhanced abdominal MRI and/or endoscopic ultrasound.
Recommend screening be carried out as part of a clinical trial. ESMO

Breast Screening breast awareness and self-exam teaching at age 35, annual clinical breast exams starting at age 35, and consideration of annual mammogram or ultrasound for BRCA2 PV carriers starting at age of 50, or 10 years before the age of the earliest male breast cancer diagnosis in the family. ESMO

Dott. Riccardo Bonomi Responsabile Senologia– ASO Santa Croce e Carle- Cuneo

In merito alla mastectomia profilattica bilaterale l'approccio cambia a seconda della Mutazione?

Dott. Massimiliano Bortolini
Breast Unit ASL Biella

	<i>BRCA1</i> mutation carriers		<i>BRCA2</i> mutation carriers	
	BRRM	Surveillance	BRRM	Surveillance
PYO	6647	11,782	3225	7808
All-cause mortality				
Deaths	10	52	4	29
All-cause mortality rate (95% CI) ^a	1.5 (0.8–2.8)	4.4 (3.4–5.8)	1.2 (0.4–3.3)	3.7 (2.6–5.3)
HR (95% CI) ^b	0.37 (0.19–0.73)		0.52 (0.18–1.50)	
HR (95% CI) ^c	0.40 (0.20–0.80)		0.45 (0.15–1.36)	
Breast cancer-specific mortality				
Deaths due to BC	1	20	0	7
BC-specific mortality rate (95% CI) ^a	0.2 (0.02–1.1)	1.7 (1.1–2.6)	0	0.9 (0.4–1.9)
HR (95% CI) ^b	0.08 (0.01–0.62)		NA	
HR (95% CI) ^c	0.06 (0.01–0.46)		NA	

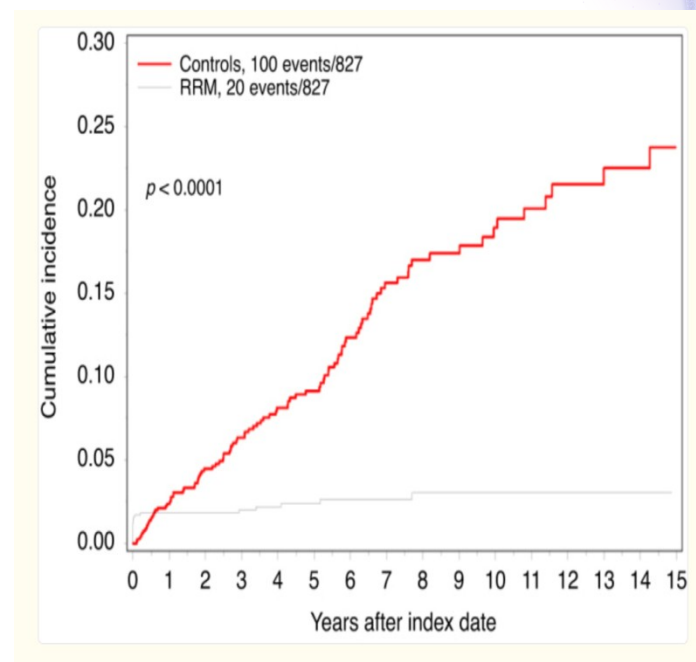
Breast Cancer Research and Treatment (2019) 177:723–733
<https://doi.org/10.1007/s10549-019-05345-2>

EPIDEMIOLOGY



Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers

Bernadette A. M. Heemskerk-Gerritsen¹ · Agnes Jager¹ · Linetta B. Koppert² · A. Inge-Marie Obdeijn³ · Margriet Collée⁴ · Hanne E. J. Meijers-Heijboer⁵ · Denise J. Jenner⁶ · Hester S. A. Oldenburg⁷ · Klaartje van Engelen⁸ · Jakob de Vries⁹ · Christi J. van Asperen¹⁰ · Peter Devilee¹¹ · Marinus J. Blok¹² · C. Marleen Kets¹³ · Margreet G. E. M. Ausems¹⁴ · Caroline Seynaeve¹ · Matti A. Rookus⁶ · Maartje J. Hoening¹



British Journal of Cancer

www.nature.com/bjc

ARTICLE

Epidemiology

Risk-reducing mastectomy and breast cancer mortality in women with a *BRCA1* or *BRCA2* pathogenic variant: an international analysis

Kelly Metcalfe^{1,2}, Tomasz Huzarski³, Jacek Gronwald³, Joanne Kotsopoulos^{1,4}, Raymond Kim⁵, Pal Moller⁶, Tuya Pal⁷, Amber Aeilts⁸, Andrea Eisen⁹, Beth Karlan¹⁰, Louise Bordeleau¹¹, Nadine Tung¹², Olufunmilayo Olopade¹³, Dana Zakalik¹⁴, Christian F. Singer¹⁵, William Foulkes¹⁶, Fergus Couch¹⁷, Susan L. Neuhausen¹⁸, Charis Eng¹⁹, Ping Sun¹, Jan Lubinski³, Steven A. Narod^{1,4,20} and the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group*

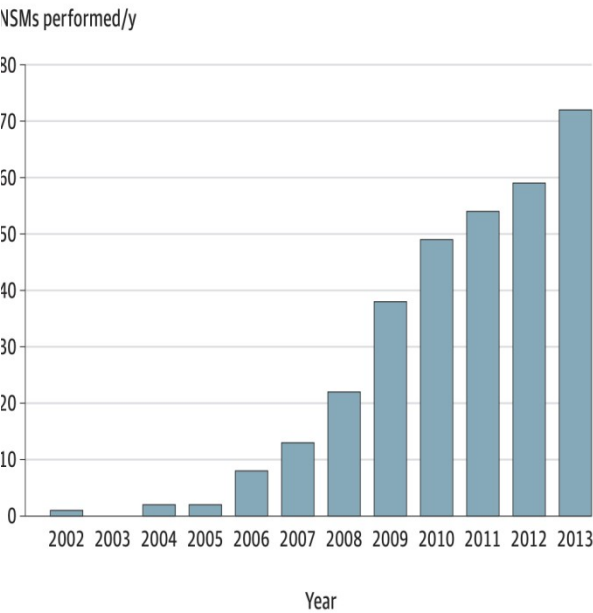


Come avviene l'intervento di chirurgia di riduzione del rischio?

JAMA Surgery | Original Investigation

Oncologic Safety of Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy in a Population With *BRCA* Mutations A Multi-institutional Study

James W. Jakub, MD; Anne Warren Peled, MD; Richard J. Gray, MD; Rachel A. Greenup, MD; John V. Kiluk, MD; Virgilio Sacchini, MD; Sarah A. McLaughlin, MD; Julia C. Tchou, MD, PhD; Robert A. Vierkant, MS; Amy C. Degnim, MD; Shawna Willey, MD



Key Points

Question Is prophylactic nipple-sparing mastectomy oncologically safe for patients with *BRCA* mutations?

Findings This review included a cohort of 346 patients from 9 institutions who underwent 548 risk-reducing nipple-sparing mastectomies. At a median and mean follow-up of 34 and 56 months, respectively, no breast cancers developed.

Meaning Nipple-sparing mastectomy is a highly effective breast cancer prevention strategy in patients with *BRCA* mutations, and nipple-sparing mastectomy should be offered as a risk-reducing approach.

Table 2 Patient and tumour characteristics among those who had a locoregional relapse and those who did not

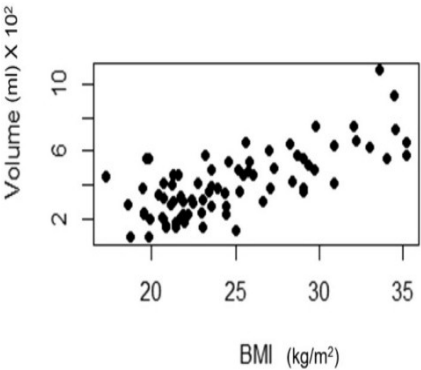
	Total		No locoregional recurrence		Locoregional recurrence		p
	N		N		N		
Median age at diagnosis in years (IQ range)	89	38.7 (34.2–44.6)	82	38.7 (34.5–44.9)	7	37.0 (28.9–40.7)	0.1476
BMI median (kg/m ²) (IQ range)	81	23.6 (21.3–27.3)	75	23.6 (21.3–27.3)	6	23.2 (20.8–32.2)	0.9281
Residual breast volume (ml) ^a median (IQ range)	89	368.4 (235.9–521.5)	82	373.4 (233.3–521.5)	7	348.6 (303.4–619.5)	0.5421
Diagnosis by Palpation N (%)	89	30 (33.7)	82	27 (32.9)	7	3 (42.9)	0.6370
Imaging N (%)	89	52 (58.4)	82	49 (59.8)	7	3 (42.9)	
Grade3 N (%)	89	63 (75.9)	77	59 (76.6)	6	4 (66.7)	0.5828
Triple-negative breast cancer N (%)	89	52 (59.8)	81	50 (61.7)	6	2 (33.3)	0.1711
Pregnant or lactation ^b N (%)	89	11 (12.4)	82	10 (12.2)	7	1 (14.3)	0.8718
Chemotherapy N (%)	89	60 (67.4)	82	58 (70.7)	7	2 (28.6)	0.0223
Radiation therapy N (%)	89	22 (24.7)	82	22 (26.8)	7	0 -	0.1142

Breast Cancer Research and Treatment (2024) 208:359–367
<https://doi.org/10.1007/s10549-024-07425-4>

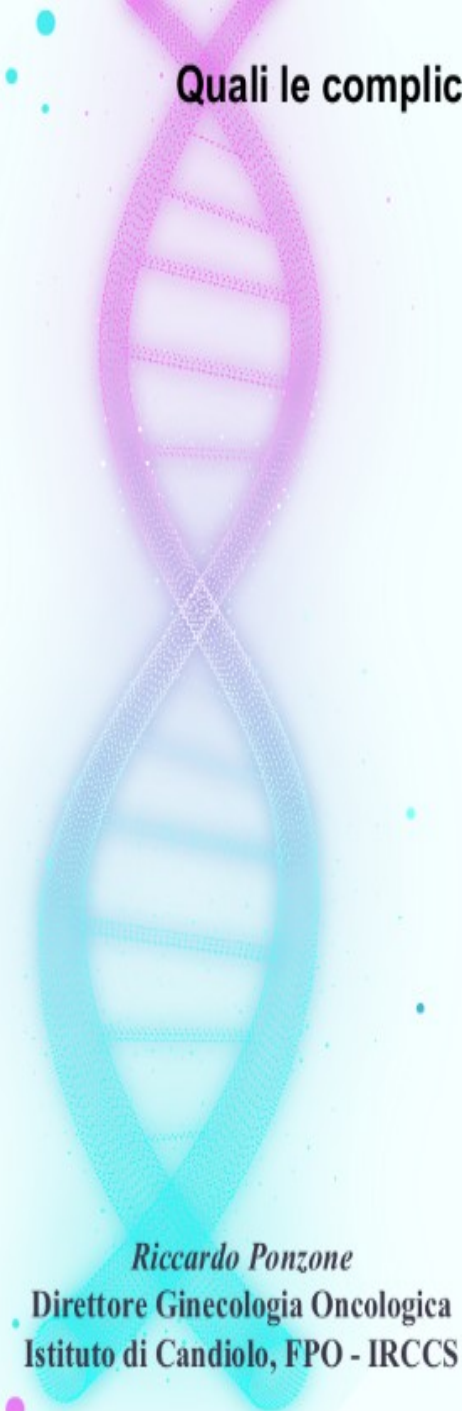
RESEARCH

A BRILLIANT-BRCA study: residual breast tissue after mastectomy and reconstruction

Orit Kaidar-Person^{1,2,3} · Renata Faermann^{1,4,5} · Dor Polikar⁵ · Kfir Cohen⁵ · Rinat Bernstein-Molho^{1,6,7} · Monica Morrow⁸ · Liesbeth Jorinne Boersma^{3,9} · Birgitte Vrou Offersen¹⁰ · Philip Poortmans^{11,12} · Miri Sklair-Levy^{1,4,5} · Debbie Anaby⁵



Dott. Massimiliano Bortolini *Breast Unit ASL Biella*



Quali le complicanze più frequenti e soprattutto abbiamo dei fattori di rischio che possono guidare la scelta?

Complicanze più frequenti della mastectomia nipple sparing

- Necrosi parziale/totale del complesso areola capezzolo
- Ischemia/necrosi dei lembi cutanei
- Ematoma
- Infezione
- Sieroma
- Contrattura capsulare

Quali le complicanze più frequenti e soprattutto abbiamo dei fattori di rischio che possono guidare la scelta?

Fattori correlati con il rischio di complicanze

Caratteristiche della paziente

- Diabete +++
- Mammelle voluminose ++
- Elevato BMI ++
- Fumo ++
- Età +

Tecnica chirurgica ed esperienza

- Piano di dissezione/spessore dei lembi ++
- Tipo di incisione ++
- Mastectomia nipple sparing vs skin sparing +
- Curva di apprendimento +
- Tecnica convenzionale vs miniinvasiva +/-

Tipo di ricostruzione

- Ad uno vs due stadi +
- Matrice dermica acellulata (ADM) vs no +
- Prepettorale vs subpettorale +/-
- Immediata vs ritardata +/-

Altri fattori correlati al trattamento

- Radioterapia vs no ++
- Mastectomia profilattica vs terapeutica +
- Precedenti interventi vs no +/-
- Chemioterapia vs no +/-

Riccardo Ponzone

Direttore Ginecologia Oncologica
Istituto di Candiolo, FPO - IRCCS

Zhong T et al. Postmastectomy Breast Reconstruction in Patients with Non-Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review. Curr. Oncol. 2025, 32, 231

Perchè dopo mastectomia profilattica bilaterale, in presenza di mutazione BRCA, le LG raccomandano di continuare la sorveglianza clinica e strumentale?

An international survey of surveillance schemes for unaffected *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers

- Following RRM most centers surveyed propose breast exam either as a monthly self-exam (e.g., Sweden, UK, the Netherlands) or a semi-annual or annual physician/health professional guided CBE (e.g., Poland, Germany, Hong Kong, Belgium, three US centers, both Australian centers, and Catalonia).
- In Austria and Israel, post RRM surveillance scheme includes annual MRI and ultrasound (US) with no upper age limit, while an annual MRI is suggested by the Catalan group until age 50 years if nipple preservation has been performed.
- In Germany, Korea, and Los Angeles a post-surgical MRI is performed to assess how much residual breast tissue is remaining, especially when nipple sparing mastectomy is performed. Use of annual MRI surveillance is then individualized in these centers and complemented by breast US, if necessary.

Madorsky-Feldman D et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2016; 157(2):319-327.

Highlights and Perspectives from the Society of Surgical Oncology's Statements on Bilateral and Contralateral Risk-Reducing Mastectomy

- For women who have undergone BRRM or CM, there are no standardized routine surveillance recommendations.
- Breast imaging after mastectomy shows little benefit in terms of improving outcomes and is therefore not supported unless there are palpable abnormalities or concern for a significant amount of residual breast tissue

Showalter SL, et al. *Ann Surg Oncol.* 2025 Jun;32(6):3857-3860

Riccardo Ponzone

Direttore Ginecologia Oncologica
Istituto di Candiolo, FPO - IRCCS

Perchè dopo mastectomia profilattica bilaterale, in presenza di mutazione BRCA, le LG raccomandano di continuare la sorveglianza clinica e strumentale?

- Risk-reducing mastectomy (RRM) results in a remaining breast cancer risk lower than that of average risk women with natural breasts.
- Routine intensified screening is not indicated following RRM
- Baseline MRI in the first year after RRM to evaluate the amount of residual breast tissue is reasonable and further decisions on whether any imaging screening is mandated should be made on a case-by-case basis.
- Although there is no available evidence on adopting this approach, it is suggested in order to compensate for the variable surgical styles with which skin-sparing and nipple-sparing RRM is carried out.
- Of note, there are no validated tools for measuring and quantifying residual breast tissue or for defining the amount of residual tissue that justifies or requires continued surveillance - this is an important area for research.

Riccardo Ponzone
Direttore Ginecologia Oncologica
Istituto di Candiolo, FPO - IRCCS

Sessa C, et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. Ann Oncol. 2023 Jan;34(1):33-47

In presenza di variante patogenetica BRCA quali fattori dobbiamo considerare nell'annessiectomia bilaterale come chirurgia di riduzione del rischio?

Counseling con la donna in merito a:

- desiderio di fertilità
- rischio cumulativo di tumore ovarico entro 70 aa BRCA1m circa 48%, BRCA 2m 20%
- protezione dopo chirurgia profilattica (RRSO riduce il rischio di OC dell'80-85 %)
- sintomi menopausali, ev terapia sostitutiva e implicazioni cliniche
- aspetti psicosociali e qualità di vita correlati all'annessiectomia profilattica

Raccomandare RRSO tra i 35-40 aa nelle donne BRCA1 mutate, al completamento del desiderio riproduttivo

Considerando che il rischio di insorgenza di tumore ovarico nelle donne BRCA 2 mutate, è ritardato di 8-10 aa rispetto alle BRCA1 mut, si può ragionevolmente ritardare RRSO all'età di 40-45 aa, a meno che la storia familiare sia suggestiva per insorgenza precoce di malattia

RRSO deve comprendere annesiectomia bilaterale

Alcuni studi preliminari hanno dimostrato una riduzione del rischio di tumore sieroso dell'endometrio nella donne BRCA 1 mut sottoposte anche ad isterectomia durante l'annessiectomia profilattica, quindi i benefici e rischi di questa opzione chirurgica devono essere discussi con la donna

NCCN Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021

J Natl Compr Canc Netw 2021;19(1):77–102 doi: 10.6004/jnccn.2021.0001

Dott.ssa Elisa Peano SC Ostetricia e Ginecologia – ASO Santa Croce e Carle- Cuneo

In presenza della mutazione BRCA ci sono delle situazioni in cui si prende in considerazione l'isterectomia come chirurgia di riduzione del rischio?

JAMA Oncology | Original Investigation multicenter prospective cohort study Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations

C.A.Shu et al, 2016

n

OXFORD

JNCI J Natl Cancer Inst (2021) 113(9): djab036

doi: 10.1093/jnci/djab036
First published online March 12, 2021
Article

Endometrial Cancer Risk in Women With Germline BRCA1 or BRCA2 Mutations: Multicenter Cohort Study

M. de Jonge et al., 2021

n 8451 no BRCA vs 5980 BRCA 1/2 +



Contents lists available at ScienceDirect

Gynecologic Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ygyno



Review Article

Should the risk for uterine cancer influence decision making for prophylactic hysterectomy in BRCA1/2 mutated patients- a systematic review and meta-analysis

C. Nahshon et al, 2021



n 13098



Contents lists available at ScienceDirect

Gynecologic Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ygyno

ARTICLE INFO

Article history:
Received 15 May 2024
Received in revised form 29 July 2024
Accepted 31 July 2024
Available online 21 August 2024

Incidence of endometrial cancer in BRCA mutation carriers

J.Kotosopoulos et al, 2024



n 4959

EC increased in BRCA1/2
higher evidence for
Serous/serous like



National Comprehensive
Cancer Network®

Genetic/Familial High-Risk Assessment:
Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate

Version 1.2026 — July 10, 2025

Considerations
for
hysterectomy

- Limited data suggest that there may be a slightly increased risk of serous uterine cancer among individuals with a BRCA1/2 P/LP variant. The clinical significance of these findings is unclear. Further evaluation of the risk of serous uterine cancer in the BRCA population is ongoing. The provider and patient should discuss the risks and benefits of concurrent hysterectomy at the time of RRSO for individuals with a BRCA1/2 P/LP variant prior to surgery.¹⁷
- Individuals who undergo hysterectomy at the time of RRSO are candidates for estrogen-alone HRT, which is associated with a decreased risk of breast cancer compared to combined estrogen and progesterone, which would be required when the uterus is left in situ.^{11,18,19}
- Risk of pelvic floor dysfunction or urinary incontinence after hysterectomy is influenced by factors other than hysterectomy alone; if no preceding pelvic organ prolapse, long-term follow up studies indicate risks are <5%.^{20,21}

Fertility sparing : come cambia l'approccio in presenza di sindrome genetica?

	Mutazione BRCA1/2	Sindrome di Lynch
Quando considerare FSS	Stadio IA (anche invasivi alto grado), IC1-2 istologia basso grado con malattia monolaterale , borderline, non epiteliale Stesse indicazioni rispetto a pz BRCAwt Maggior rischio nell'istologia clear cell per cui non è raccomandata chirurgia FS	AEH/EIN o EC G1 (G2 casi selezionati) senza invasione miometriale escludere neoplasia sincrona

SEMPRE IN CENTRI SELEZIONATI, AD ALTO VOLUME CON ADEGUATA EXPERTISE CHIRURGICA, ONCOLOGICA ED ANATOMOPATOLOGICA

	Mutazione BRCA1/2	Sindrome di Lynch
Approccio raccomandato	Staging completo, conservazione utero ed annesso controlaterale	Resezione isteroscopica + progestinico, biopsie ogni 3–6 mesi, isterectomia se progressione
PROBLEMATICHE	Riserva ovarica ridotta (BRCA1): preservazione precoce consigliata	Rischio recidiva/progressione elevato RISPOSTA COMPLETA 66.7-79.7% TASSO DI RECIDIVA 19% - 34%
Dopo gravidanza	RRSO a 35–40a (BRCA1), 40–45a (BRCA2) ± valutare isterectomia (BRCA1 mut, patologie concomitanti)	Isterectomia totale + BSO entro 45 aa

ESGO/ESHRE/ESGE fertility-sparing in endometrial cancer (2023)

ESMO CPG: risk reduction & screening in hereditary breast-ovarian cancer (2023)

ESMO/ESGO/ESP ovarian cancer guidance (2023–2024)

NCCN (ovarian cancer 2025)

Dott.ssa Elena Olearo SC Ostetricia e Ginecologia – ASO Santa Croce e Carle- Cuneo

Nella sindrome di Lynch il tipo di mutazione genetica correla con l'età di insorgenza: possiamo parlare di approccio chirurgico personalizzato in merito all'isterectomia e all'annessiectomia profilattica?



National Comprehensive Cancer Network

Endometrial Cancer can often be detected early based on symptoms: patients should be educated regarding the importance of prompt reporting and evaluation of any abnormal uterine bleeding or postmenopausal bleeding

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric

Version 1.7 (2023) - June 10, 2023

MLH1 LYNCH SYNDROME: CANCER RISKS^{a,b}

Site	Estimated Average Age of Presentation	Cumulative Risk for Diagnosis Through Age 80 y ^c	Cumulative Risk for Diagnosis Through Lifetime for General Population ^d
Colorectal	44 years	46%-81% ^e	4.0%
Endometrial	49 years	34%-54%	3.1%
Ovarian	48 years	4%-20%	1.1%

MSH2 AND EPCAM LYNCH SYNDROME: CANCER RISKS^{a,b}

Site	Estimated Average Age of Presentation	Cumulative Risk for Diagnosis Through Age 80 y ^c	Cumulative Risk for Diagnosis Through Lifetime for General Population ^d
Colorectal	44 years	33%-52% ^e	4.0%
Endometrial	47-48 years	21%-57%	3.1%
Ovarian	43 years	8%-38%	1.1%

MSH6 LYNCH SYNDROME: CANCER RISKS^{a,b}

Site	Estimated Average Age of Presentation	Cumulative Risk for Diagnosis Through Age 80 y ^{c,d}	Cumulative Risk for Diagnosis Through Lifetime for General Population ^d
Colorectal	42-55 years	10%-44% ^e	4.0%
Endometrial	51-55 years	16%-49%	3.1%
Ovarian	48 years	≤1%-13%	1.1%

PMS2 LYNCH SYNDROME: CANCER RISKS^{a,b}

Site	Estimated Average Age of Presentation	Cumulative Risk for Diagnosis Through Age 80 y ^c	Cumulative Risk for Diagnosis Through Lifetime for General Population ^d
Colorectal	61-80 years	8.7%-20%	4.0%
Endometrial	49-50 years	13%-25%	3.1%

Total hysterectomy do not reduce EC mortality, but can reduce the incidence of EC

Hysterectomy is a risk-reducing option that can be considered

Timing of total hysterectomy/BSO individualized based on whether childbearing is complete

Bilateral salpingo-oophorectomy (BSO) may reduce the incidence of ovarian cancer

Hysterectomy with BSO may be considered starting at age 40 y

Pts requiring colorectal surgery (CRC resection) → risk-reducing gynecologic surgery

Hysterectomy with opportunistic bilateral salpingectomy considered at 40 y

Delayed bilateral oophorectomy starting at age 50 y

- Timing of total hysterectomy can be individualized based on whether childbearing is complete, comorbidities, family history, and LS gene, as risks
- Insufficient data to provide risk reduction recommendations for CRC and EC

PMS2 carriers appear to be at only a modestly increased risk of EC in contrast to MLH1, MSH2, and MSH6

ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025

MLH1
MSH2
MSH6

TLH BSO preferably before age 40y

PMS2

Recommended at the time of menopause

Minimally Invasive Surgery



Nella sindrome di Lynch abbiamo una chirurgia del tratto colo-rettale da proporre? Se sì quando e a chi?

“Chirurgia preventiva”
Colectomia segmentaria
Colectomia totale/subtotale

?

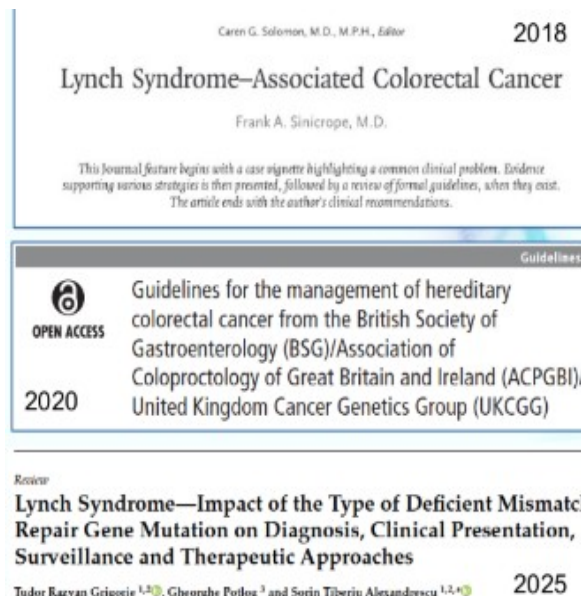
Genes	Risk of Colon Cancer	Prophylactic Colectomy
MLH 1	+++	+++
MSH 2	+++	+++
MSH 6	+	+
PMS 2	+	+

La chirurgia preventiva è indicata solo in pazienti affetti da sindrome di Lynch con lesioni coliche con displasia di alto grado o non asportabili endoscopicamente

“Chirurgia curativa”
Colectomia segmentaria
Colectomia totale/subtotale

Applicare stessi standards oncologici previsti per i casi di tumore non-ereditario

Si predilige la **colectomia sub-totale** (rispetto alla resezione segmentaria) poiché riduce al minimo il rischio di lesioni metacrone



Quando: la tempistica dell'intervento chirurgico deve essere personalizzata in base alle comorbidità, alla storia familiare, e al gene LS
A chi: soggetti con lesioni accertate o con difficoltà oggettive a condurre sorveglianza

perfezionare i criteri di sorveglianza e intervento per garantire che i pazienti ricevano cure personalizzate in base ai loro profili genetici e alle loro circostanze personali

Nella sindrome di Lynch abbiamo una chirurgia gastrica da proporre? Se sì quando e a chi?

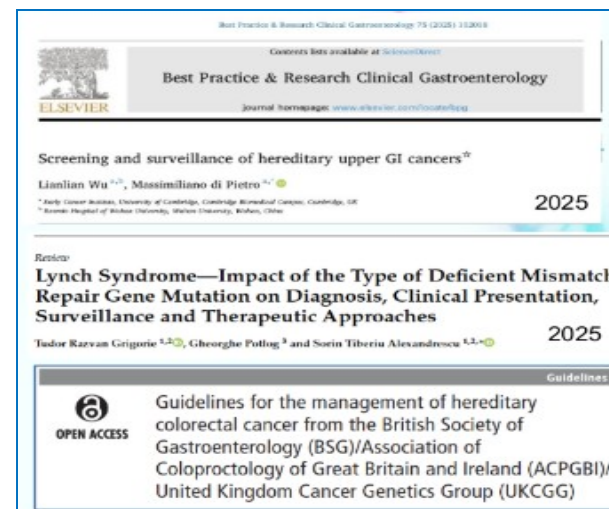
L'incidenza del **cancro gastrico** nei pazienti affetti da sindrome di Lynch varia dal 6 al 13% e circa il 70% sono di tipo intestinale

La sorveglianza endoscopica è indicata a partire dai 30-35 anni con un intervallo variabile tra 1 e 5 anni a seconda del rischio mutazionale

La diagnosi precoce consente una gestione non chirurgica ma solo il trattamento endoscopico per le lesioni in stadio iniziale. Non vi è indicazione alla chirurgia profilattica resettiva

La gastrectomia trova indicazione in caso di lesioni non asportabili endoscopicamente o diagnosticate in stadio avanzato

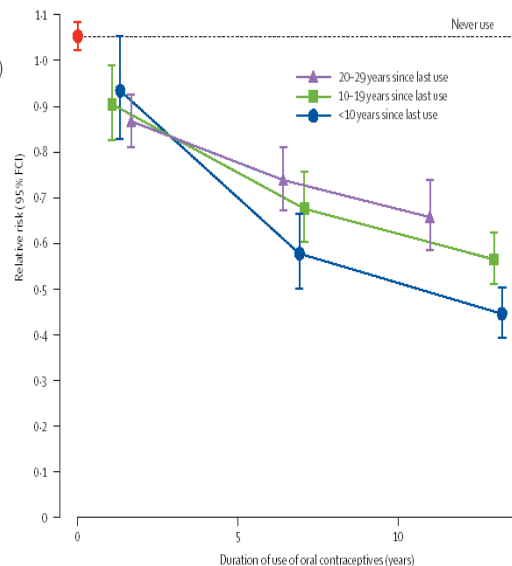
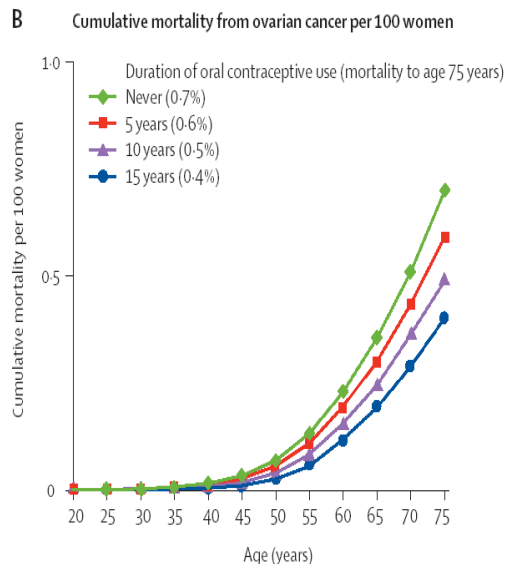
La gastrectomia totale ha indicazioni legate alla sede della neoplasia e a casi avanzati



Chemioprevenzione BRCA 1/2

OVAIO → contraccettivi EP o Pg, qualsiasi formulazione (blocco ovulazione)

- **Riduzione significativa del rischio**
 - in **popolazione generale** → **R = 0.73** (95% CI 0.70-0.76). *Lancet 2008*
 - in **pazienti con mutazione BRCA** → **RR 0.58** (95% CI 0.46-0.73). *Moorman et al 2013*
- **Tempo dipendente**
- **Effetto perdura dopo la sospensione**



PILLOLA E BRCA...

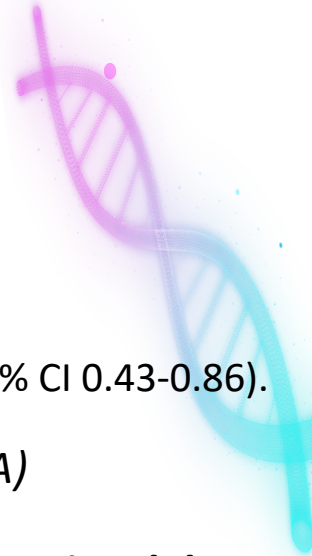
MAI sconsigliare la pillola a ragazza con mutazione BRCA che chiede contraccezione

A chi proporla in chemioprevenzione

- Ragazza giovane, prima delle gravidanza (dai 20 ai 25-30 anni)
- Donna che ha completato il desiderio riproduttivo, prima della menopausa /**annessiectomia** (dai ? ai 40-45-50 anni)

Dott.ssa Marta D'Alonzo *Ginecologa, S CDU
Ginecologica e Ostetricia Ospedale Mauriziano
Ambulatorio Eredo-familiare Ospedale Mauriziano*

Chemioprevenzione BRCA2/2)



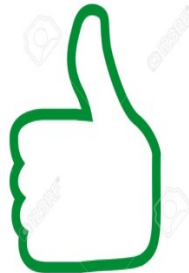
MAMMELLA → Tamoxifene 20 mg, 1 co/die per 5 anni

- **Riduzione significativa del rischio**, prevalentemente tumori HR+ → **RR = 0.61** (95% CI 0.43-0.86).
Cuzick, British Journal of Cancer, 2018
- Studi su **pazienti ad alto rischio mammario** (*pochissime pz effettivamente BRCA*)
- Effetto **perdura dopo la sospensione** (*a differenza degli inibitori dell'aromatasi*)
- **AIFA 2017** ha inserito il Tamoxifene nell'elenco dei medicinali erogabili a **totale carico del SSN** per il trattamento preventivo del carcinoma mammario in donne ad alto rischio

2025

NCCN

National Comprehensive
Cancer Network®



Effetti collaterali

- Rischio trombotico
 - Rischio endometriale (*soprattutto BRCA1?*)
- 1) attenzione a fdr cardiovascolari/obesità
 - 2) monitoraggio eco TV e AUB



TAMOXIFENE E BRCA...

A chi proporlo in chemioprevenzione

- Donna con mutazione **BRCA2** (*BC HR+, no dati su BRCA2 e ca endometrio*), senza fdr cardiovascolare, non obesa, che rifiuta la **mastectomia profilattica**. Dopo la menopausa (rischio teratogeno).

PROPOSTA: Baby Tam 5 mg, 1 co/die per 5 anni

Dott.ssa Marta D'Alonzo *Ginecologa, S CDU*
Ginecologica e Ostetricia Ospedale Mauriziano
Ambulatorio Eredo-familiare Ospedale Mauriziano

Chemioprevenzione S. Lynch (1/1)

OVAIO → contraccettivi EP o Pg, qualsiasi formulazione

ENDOMETRIO → contraccettivi orali e HRT (EP)

COLON (CCR) → Aspirina

Riduzione significativa del rischio

- in **popolazione generale** → **HR 0.66** (IC 95% 0.56 – 0.77) *Petrelli et al. Public Healt 2025*
- in pazienti **alto rischio** *Burn et al. Lancet 2020*
 - S. Lynch, *Studio CAPP2 (2020)* dose 600 mg 1 co/die per 2 anni → **HR 0.56** (IC 95% 0.34–0.91)
 - S. Lynch, *Studio CAPP3 (2025)* non inferiorità del basso dosaggio 100 o 300 mg 1co/die

➡ **Isteroannessiectomia profilattica**
40 anni (?)

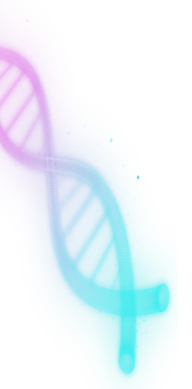
AIOM 2022 (*tumori ereditari colon*), **2024**
(*tumori colon*):

- Rinvio alla decisione **dell'oncologo curante**, proponibile in base alle **caratteristiche** e alla **volontà del paziente**
- Prudente attesa dei risultati del **CAPP3** per una raccomandazione definitiva

2025 **Lynch Syndrome**
NCCN **National Comprehensive Cancer Network®**

- Considerare uso di **aspirina giornaliero**
- **Non** chiare indicazioni su dosaggio e durata (?)
- Adattamento paziente-specifico: **escludere** anziani/proctocolectomizzati/donne incinte/pazienti portatori di H.pylori/allergici

Dott.ssa Marta D'Alonzo *Ginecologa,*
SCDU Ginecologica e Ostetricia Ospedale Mauriziano
Ambulatorio Eredo-familiare Ospedale Mauriziano



LA GESTIONE DEI TUMORI EREDO FAMILIARI

UN'OPPORTUNITA' PER TUTTI

HO UNA MUTAZIONE GENETICA: UN PERCORSO DIFFICILE

8 OTTOBRE 2025

Rappresentazione grafica di un pedigree

I SIMBOLI



Probando

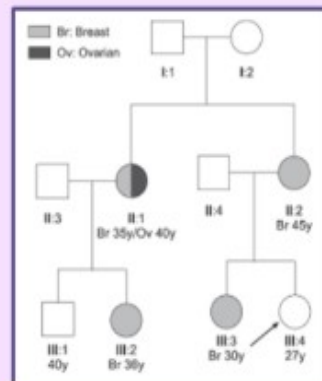
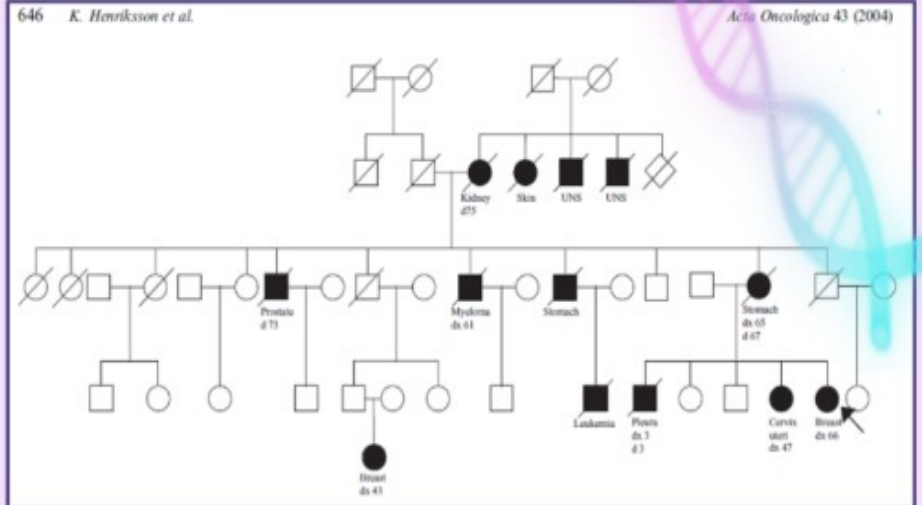
Accurata raccolta delle informazioni:

- Dati personali
- Età alla diagnosi di tumore
- Sede della o delle neoplasie
- Referto istologico
- Esami strumentali eseguiti
- Intervento chirurgico
- Patologie associate

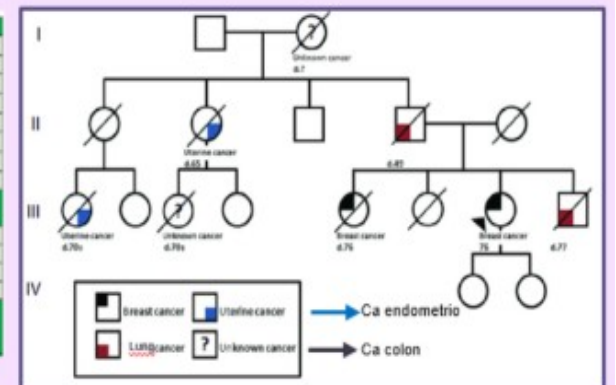
I SOFTWARE



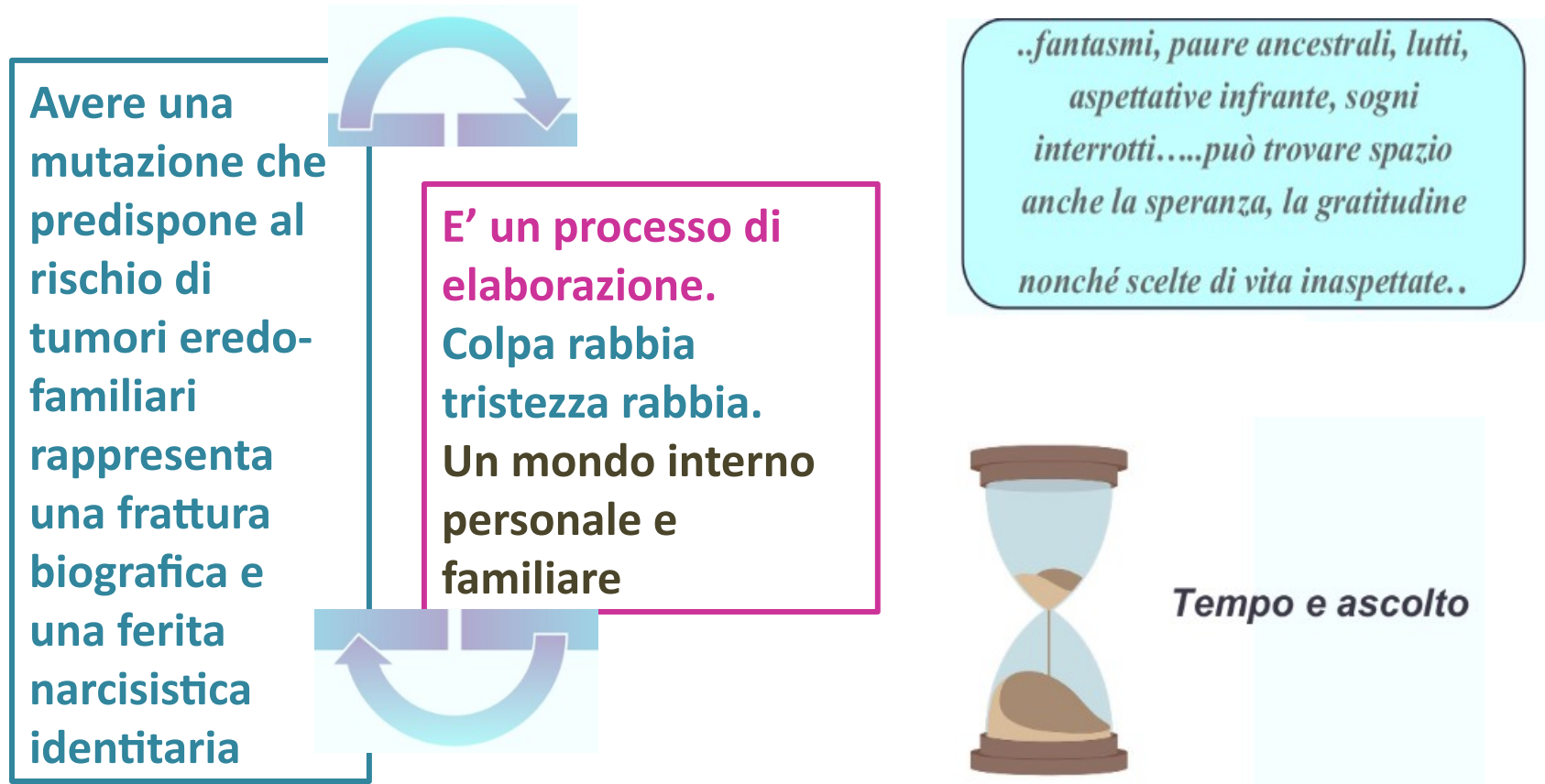
LE FAMIGLIE



Nota personale di:	
1. Cancro mammario maschile	
2. Danno con cancro mammario e cancro ovarico	
3. Danno con cancro mammario - 30 anni	
4. Danno con cancro mammario triplo negativo - 60 anni	
5. Danno con cancro mammario bilaterale - 50 anni	
6. Danno con cancro ovarico con tumore e hereditario a qualsiasi età	
7. Associazione pancreatica metastatica	
8. Cancro prostatico metastatico	
Nota personale di carcinoma mammario - 30 anni	
- Cancro mammario - 30 anni	
- Cancro ovarico con tumore e hereditario a qualsiasi età	
- Cancro mammario bilaterale	
- Cancro mammario maschile	
Nota personale di carcinoma mammario - 50 anni	
- Danno per carcinoma mammario, ovarico e 1 o più parenti a primo grado (o più) in linea (il cui sia il primo grado o il 2°)	



Gestire la diagnosi di sindrome genetica in un soggetto sano



Meiser B. Psychological impact of genetic testing for cancer susceptibility: An update of the literature. Psychooncology, 2005; 14, 1060–1074.

Willis AM, Smith SK, Meiser B et al. Sociodemographic, psychosocial and clinical factors associated with uptake of genetic counselling for hereditary cancer: a systematic review. Clin Genet 2017; 92: 121–133.

Luci e ombre della delibera regionale relativa all'esenzione D99

rispetto ad altre regioni la esenzione in Piemonte D99 (come in Lombardia)
non è stata preceduta dalla approvazione di un PDTA Regionale,
per cui non è formalizzato il processo di presa in carico e
di ciò soffrono in modo particolare i portatori sani

(quelli malati vengono comunque gestiti, anche se non sempre come portatori di una sindrome ereditaria)

Visita plastica

Visita infertilità

Visita Psicooncologo

Ecografia addome

ColangioRMN

Visita dermatologica

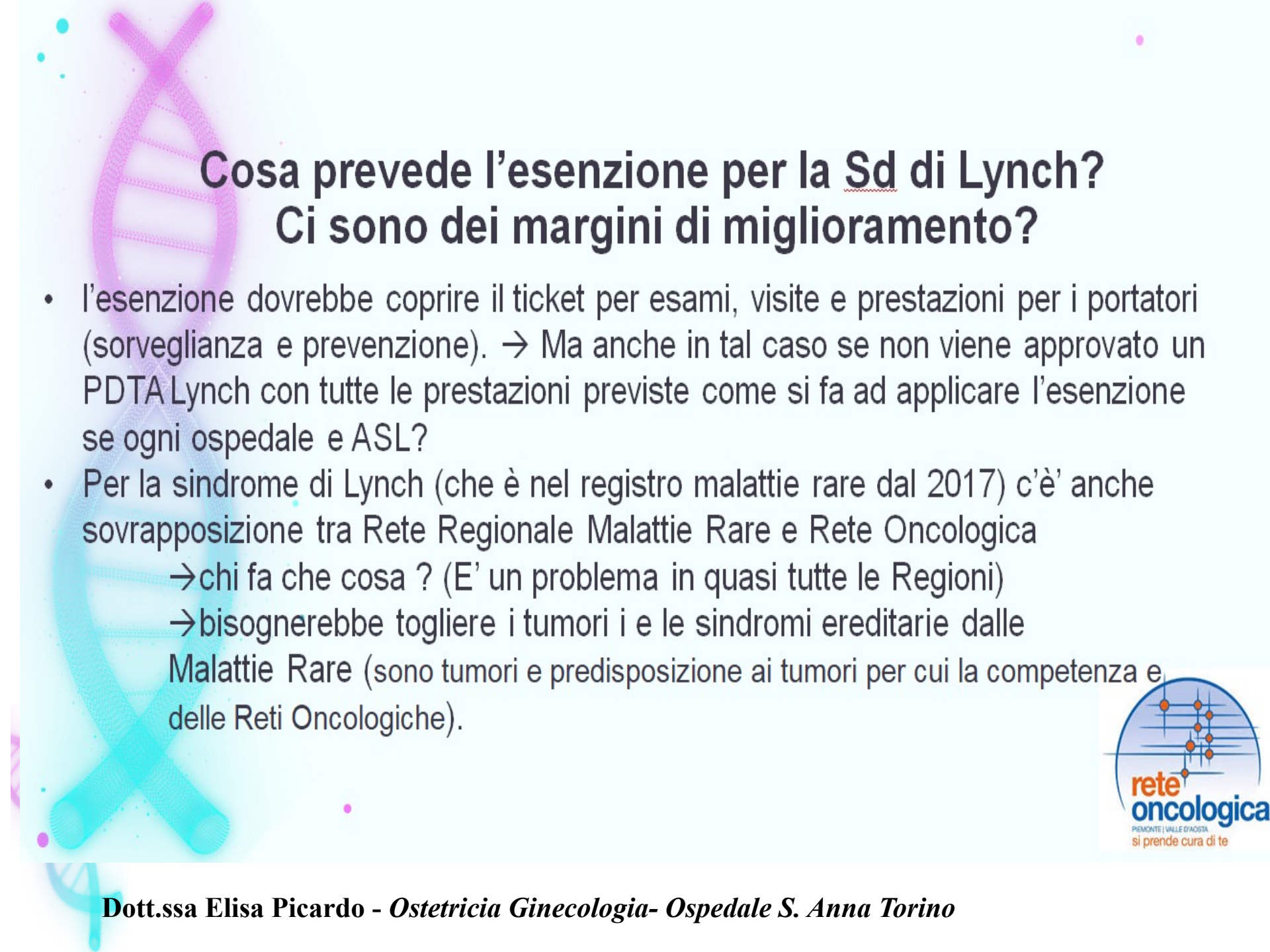
Visita urologica

Psa e ca15.3

SOLO PRIME VISITE

CLINICHE PRIVATE NON RICONOSCONO





Cosa prevede l'esenzione per la Sd di Lynch? Ci sono dei margini di miglioramento?

- l'esenzione dovrebbe coprire il ticket per esami, visite e prestazioni per i portatori (sorveglianza e prevenzione). → Ma anche in tal caso se non viene approvato un PDTA Lynch con tutte le prestazioni previste come si fa ad applicare l'esenzione se ogni ospedale e ASL?
- Per la sindrome di Lynch (che è nel registro malattie rare dal 2017) c'è anche sovrapposizione tra Rete Regionale Malattie Rare e Rete Oncologica
 - chi fa che cosa ? (E' un problema in quasi tutte le Regioni)
 - bisognerebbe togliere i tumori e le sindromi ereditarie dalle Malattie Rare (sono tumori e predisposizione ai tumori per cui la competenza è delle Reti Oncologiche).



Paziente con neoplasia ovarica BRCA mutata: mastectomia bilaterale profilattica è sempre proponibile?

Rischio di carcinoma mammario dopo diagnosi di carcinoma ovarico: ~2–6% nei primi 5 anni; ~10% a 10 anni; progressivo aumento >10 anni (in particolare BRCA1)

Mandatorio il **test germinale** successivamente al test somatico

- **Mastectomia bilaterale profilattica (RMM):** riduce l'incidenza di tumore mammario di ≥90–95% ma non garantisce un vantaggio di OS nelle pazienti con storia di ovarico, incremento di mesi di vita atteso modesto nei primi anni dopo la diagnosi di carcinoma ovarico
- **Sorveglianza ad alto rischio:** RM mammaria annuale ± Rx mammografia e visita clinica ogni 6/12 mesi

Considerare la RRM (dopo counselling multidisciplinare):

- BRCA1/2 germinale
- Età <50 anni alla diagnosi di ovarico
- Stadio iniziale o prognosi favorevole (attesa di vita > 10 anni)
- Remissione stabile ≥5 anni (competing risk)
- Forte ansia/valori personali verso la massima riduzione del rischio

Considerare la sorveglianza (e rinviare/evitare la RRM):

- Diagnosi/recidiva recente (<5 anni)
- Prognosi limitata
- Variante solo somatica (mandatorio il test germinale)
- Comorbidità e rischi chirurgici elevati
- Volontà della paziente

La RRM **non è raccomandata di routine** nelle donne con carcinoma ovarico BRCA-mutato. Raccomandata **la discussione caso per caso** in relazione alla prospettiva di sopravvivenza, all'età, alla storia familiare e **dopo approfondito counselling con la paziente** (Linee Guida ESMO/ASCO/ASTRO/NCCN)

Caso clinico: 55 anni, nessuna comorbidità

Chirurgia 2017 carcinoma ovarico bilaterale sieroso papillare G3 sottoposto a isterectomia + ovariectomia **FIGO IIIC**

Piano terapeutico: Chemioterapia con CBDCA + paclitaxel per 6 cicli e mantenimento con Olaparib per 2 anni

Follow up: negativo a 5 anni

Consulto multidisciplinare e counselling con la paziente: **Mastectomia bilaterale profilattica**

Dr.ssa Gloria Borra, Dirigente Medico, SCDU Oncologia, AOU Maggiore della Carità, Novara

Paziente malata di neoplasia del colon nell'ambito della sindrome di Lynch: istero-annessiectomia profilattica è sempre proponibile?

CASO CLINICO: Ca colon metastatico in sindrome di Lynch (perdita espressione MSH-2)

53 anni, no comorbidità di rilievo

2013 (41 aa): emicolectomia sn LPT per Ca colon pT4a N2a G3

CT adiuvante sec. schema XELOX per 6 mesi

Luglio 2014: localizzazioni linfonodali sovra e sotto-diaframmatiche e mts polmonari

CT di prima linea FOLFIRI + Bevacizumab → PD dopo 6 somministrazioni

Ottobre 2014 avvia Nivolumab all'interno di protocollo clinico, con raggiungimento di RC strumentale

Prosegue Nivolumab fino al 2020

RC mantenuta ai successivi follow-up clinico-strumentali

2025 Visita Ginecologica:

indagini strumentali/biochimiche del programma di sorveglianza per la sindromi di

Lynch: nella norma e persistenza RC

assenza di sintomi sospetti per la patologia neoplastica in anamnesi e per tumori Lynch-correlati

DISCUSSIONE MULTIDISCIPLINARE: “considerata la storia oncologica di neoplasia al colon in RC strumentale dopo immunoterapia, proponibile istero-annessiectomia profilattica bilaterale”

2025 istero-annessiectomia profilattica bilaterale (EI negativo per neoplasia)

Dr.ssa Giulia Gallizzi *Oncologo medico AUO SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo Alessandria*

Nelle donne BRCA mutate in età pre-menopausale possiamo proporre l'annessiectomia bilaterale e rimandare l'ovariectomia in un secondo tempo?

LINEE GUIDA

La SOB dovrebbe essere effettuata all'età di 35-40 anni.

Tra le portatrici di BRCA1, l'incidenza di carcinoma ovarico occulto al momento della SOB era dell'1,9% prima dei 40 anni e del 3,8% per le persone di età compresa tra 40 e 49 anni.
Tra le portatrici di BRCA2, il rischio di cancro ovarico prima dei 50 anni è solo dell'1%.



Poiché l'insorgenza del carcinoma ovarico nelle pazienti con mutazioni BRCA2 è in media 8-10 anni più tardi rispetto alle pazienti con mutazioni BRCA1, è **ragionevole ritardare la RRSO fino all'età di 40-45 anni** nelle pazienti con mutazioni BRCA2, a meno che l'età alla diagnosi nella famiglia non giustifichi un'età più precoce per prendere in considerazione la chirurgia profilattica.

NCCN

Alle portatrici di varianti patogenetiche del gene BRCA1 dovrebbe essere offerta la SOB profilattica a partire dai 35 ai 40 anni. (Grado B, LoE: III)

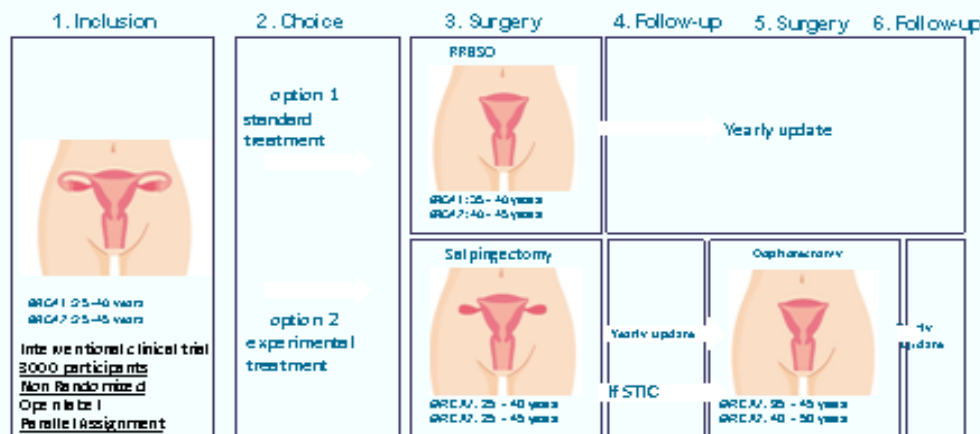
Alle portatrici di varianti patogenetiche del gene BRCA2 dovrebbe essere offerta la SOB profilattica a partire dai 40 e 45 anni. (Grado B, LoE: III)

ESGO
Prevention

RISPSOTA : NO

PROSPETTIVE FUTURE

TUBectomy With Delayed Oophorectomy as alternative for risk-reducing salpingo-oophorectomy in Brca-Women to assess the Safety of Prevention (TUBA-WISP-II)



ONGOING

Primary Outcome:
HGSO
incidence
(≤45 for
BRCA1 and
≤50 for
BRCA2 pts)

Trial registration number: [NCT04294927](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04294927)

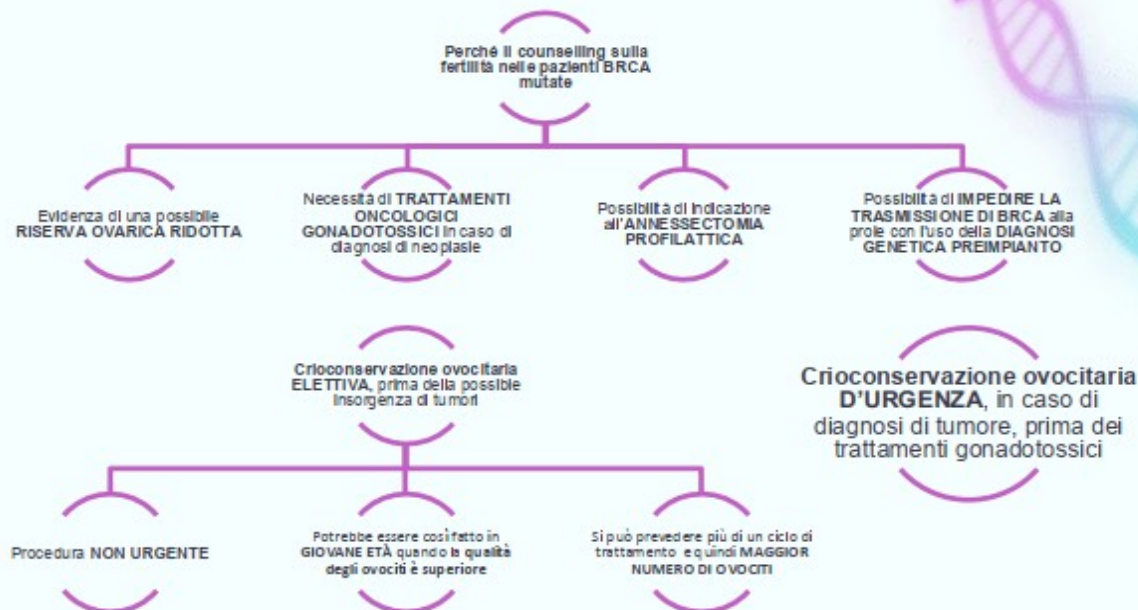
Dott. Luigi Carlo Turco **OVARIAN CANCER CENTER Istituto di Candiolo IRCCS**
Fondazione del Piemonte per l'Oncologia

Vorrei donare gli organi e faccio parte del registro donatori di midollo osseo, ma ho scoperto di avere una mutazione genetica

- ✓ Diagnosi genetica ≠ esclusione automatica
- ✓ Se si è già iscritti al registro donatori, il primo passo è **comunicare** al registro la presenza di una diagnosi genetica, possibilmente fornendo il referto genetico
- ✓ Se ci si vuole iscrivere è sufficiente compilare il questionario di iscrizione che ha una voce dedicata
- ✓ A questo segue una valutazione e un **(ri)esame dell'idoneità del donatore**
- ✓ In generali vengono esclusi pazienti con **patologie ereditarie di tipo ematologico** e con **predisposizioni germinali a neoplasia ematologiche**.
- ✓ La predisposizione germinale a neoplasia non ematologiche viene valutata caso per caso: per esempio mutazioni in BRCA NON sono di per sé bloccanti

Lancet Haematol 2022 Aug;9(8):e605-e614

Le donne BRCA mutate possono avere una minor fertilità, come ci comportiamo di fronte alla volontà di prole?



Per ovviare al problema dell' **ORMONO- SENSIBILITÀ TUMORALE** sono stati sviluppati **PROTOCOLLI DI STIMOLAZIONE CON LETROZOLO O TAMOXIFENE** per ridurre i potenziali rischi legati all'esposizione a elevati livelli estrogenici

STESSO NUMERO DI OVOCITI OTTENUTI, TASSO DI FERTILIZZAZIONE E PREGNANCY RATE RISPETTO ALLA STIMOLAZIONE CON SOLE GONADOTROPINE

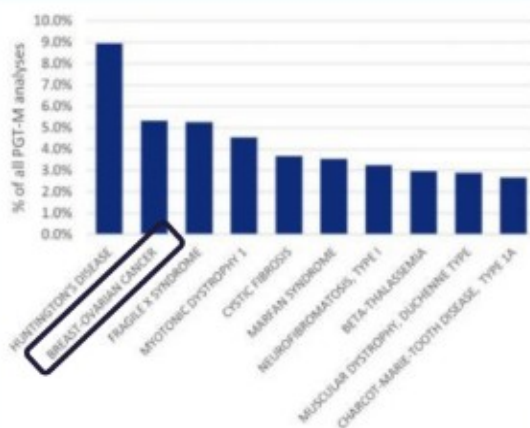


La diagnosi pre-impianto?



Dal 2003 l'ESHRE ha ritenuto accettabile la PGT per condizioni come il cancro ereditario della mammella e delle ovaie

Nel 2008 è stato descritto il primo nato vivo dopo PGT-M per mutazione BRCA



Top 10 of the indications for which PGT-M was applied in 2018
PGT-M: preimplantation genetic testing for monogenic/single gene defects
ESHRE 2023

La PGT non è una terapia per l'infertilità di per sé, poiché **seleziona esclusivamente embrioni non affetti dalla mutazione**. Come con qualsiasi altra tecnica ART, la sua **efficacia è correlata all'età** della donna e al numero di ovociti disponibili. Per questo è comunque consigliabile che la **crioconservazione** degli ovociti venga effettuata in **giovane età**, possibilmente prima dei 30 anni



TOS nelle donne mutate: quali criteri consideriamo?

- ✓ Impatto negativo sulla salute della menopausa precoce → **TOS dopo RRSO fino all'età della menopausa fisiologica** (51 anni) non aumenta il rischio di carcinoma mammario e non nega la protezione dell'annessiectomia bilaterale sul rischio di carcinoma mammario
- ✓ Escludere controindicazioni: pregresso carcinoma mammario, pregresso IMA/TEP/TVP, trombofilie
- ✓ **WINDOW OF OPPORTUNITY**: inizio precoce dopo RRSO
- ✓ Modulare dosi, via di somministrazione in base a fattori di rischio personali (via transdermica se ipertesa/obesa)
- ✓ Considerare se già sottoposta a **BPM** o a **isterectomia contestuale** a RRSO

SI

Rischio
mammario
minimo/nullo

NO

- Evitare Pg derivati dal TT
- Preferire formulazioni cicliche
- CEE/TSEC (BZA)
- Tibolone

solo E (minor impatto su
mammella)

-Rebbecket TR et al, The PROSE Study Group, JCO 2005
-Marchetti C et al, Crit Rev Oncol Hematol 2018
-Gordhandas S et al, Gynecol Oncol 2019



UNIVERSITÀ
DI TORINO



barbara.pasini@unito.it
Dipartimento di Scienze Mediche

SC Genetica Medica U

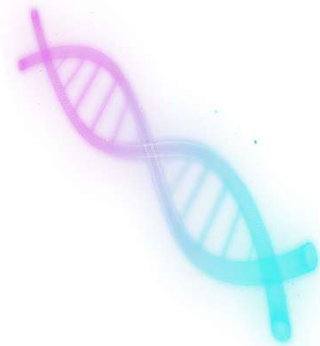
L'ATTIVITA' DEL MEDICO GENETISTA E DEL BIOLOGO MOLECOLARE NELLA RETE ONCOLOGICA DEL PIEMONTE E DELLA VALLE D'AOSTA

8 OTTOBRE 2025



La rete delle *cancer family clinics*

- **consulenza genetica** per pazienti oncologici e familiari a rischio
- **diagnosi molecolare** dei tumori ereditari e delle sindromi con rischio oncologico
- **supporto interpretativo** dei test somatici rispetto alla *germline conversion*
- **indirizzo sulla gestione clinica basata sul rischio**

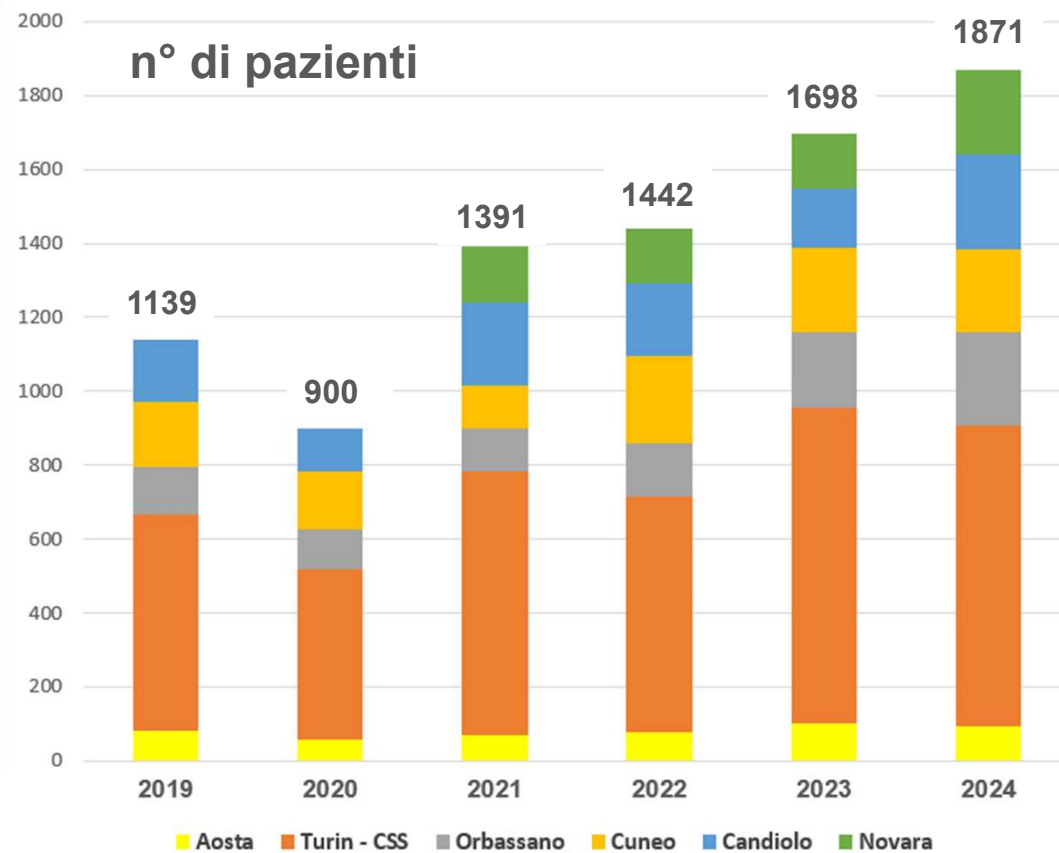
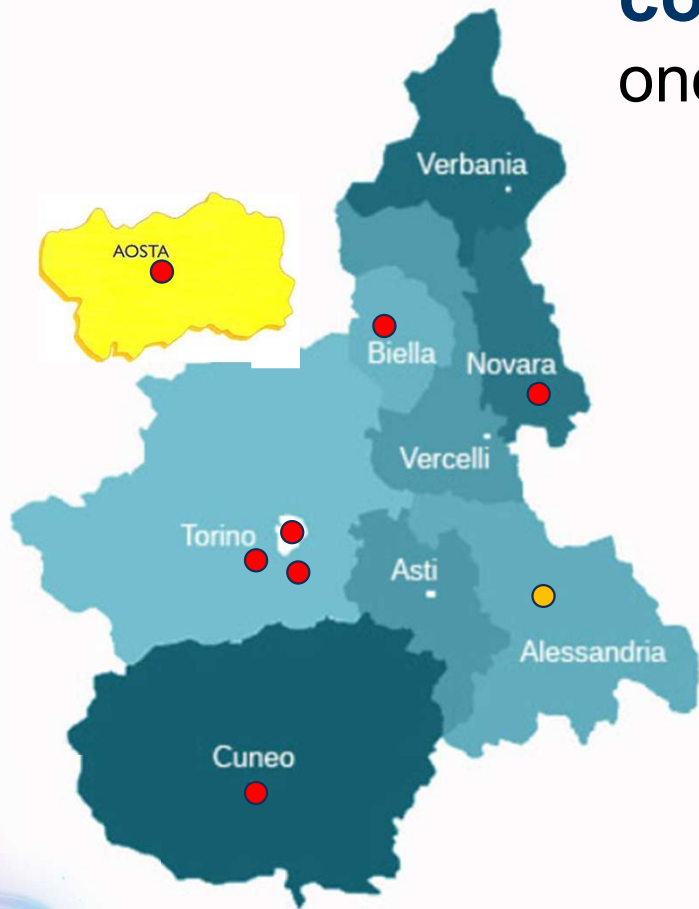


consulenza genetica per pazienti oncologici e familiari a rischio



- **Torino** (AOU Città della Salute e della Scienza)
- **Candiolo** (IRCCS-FPO)
- **Orbassano** (AOU San Luigi Gonzaga)
- **Cuneo** (AO Santa Croce e Carle)
- **Novara** (AOU Maggiore della Carità)
- **Biella** (PO Infermi – Fondazione E&E Tempia)
- **Alessandria** (AO Santi Antonio e Biagio e C. Arrigo, televisita da AOU Città della Salute e della Scienza)

consulenza genetica per pazienti oncologici e familiari a rischio

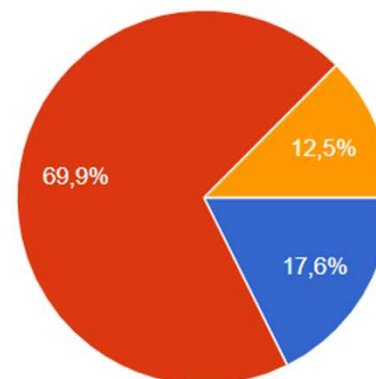
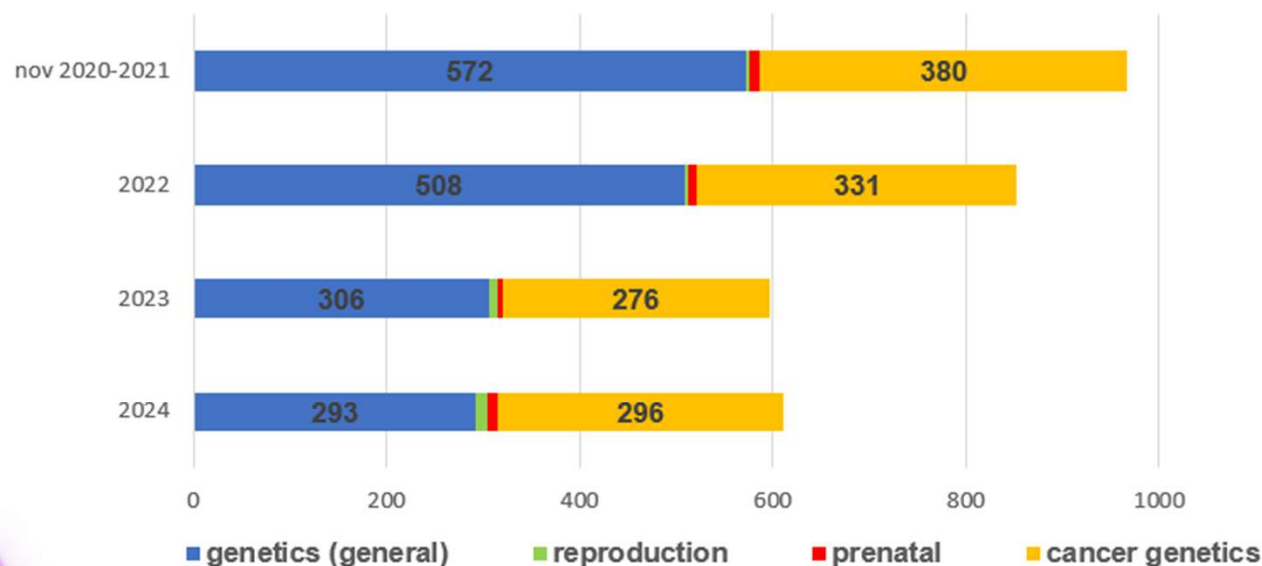


consulenza genetica da remoto durante e dopo la pandemia

da AOU Città della Salute e della Scienza
di Torino (**42% genetica oncologica**)

Al termine dello stato di emergenza per la pandemia da Covid-19, ritiene che la "televisita" debba rappresentare un'alternativa stabile alla visita in presenza ?

737 risposte



- Sì, ma solo per visite specialistiche come la consulenza genetica
- Sì, per tutte le visite mediche che possono essere eseguite anche da remoto
- No, è sempre preferibile un rapporto in presenza tra medico e paziente

diagnosi molecolare dei tumori ereditari e delle sindromi con rischio oncologico



test germinali e somatici

- **Torino** (AOU Città della Salute e della Scienza)
- **Novara** (AOU Maggiore della Carità)
- **Biella** (PO Infermi – Fondazione E&E Tempia)

test somatico BRCA1-2

- **Candiolo** (IRCCS-FPO)
- **Orbassano** (AOU San Luigi Gonzaga)
- **Alessandria** (AO Santi Antonio e Biagio e C. Arrigo)

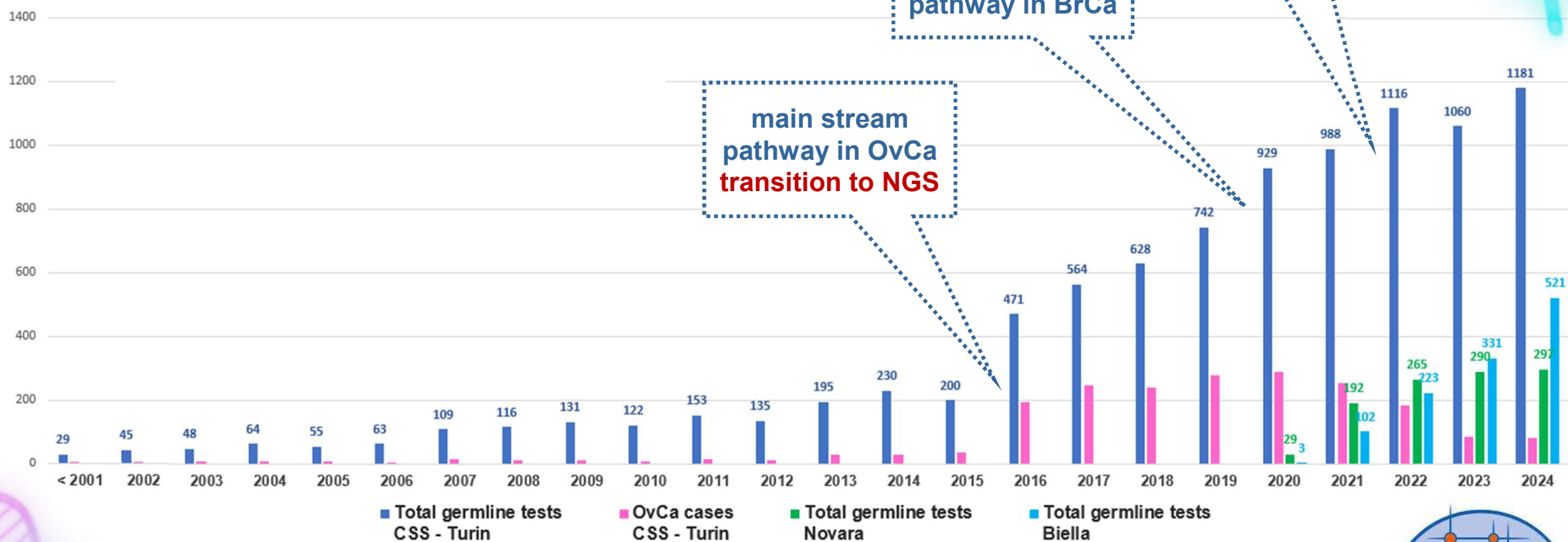
screening universale per il difetto di MMR

(tumori del colon e dell'endometrio con IHC nei servizi di Anatomia Patologica)



test germinale BRCA1-BRCA2 in Piemonte

~ 11.627 casi indice analizzati



test a cascata BRCA1-BRCA2 nei parenti dei casi indice mutati (rischio di trasmissione del 50%)

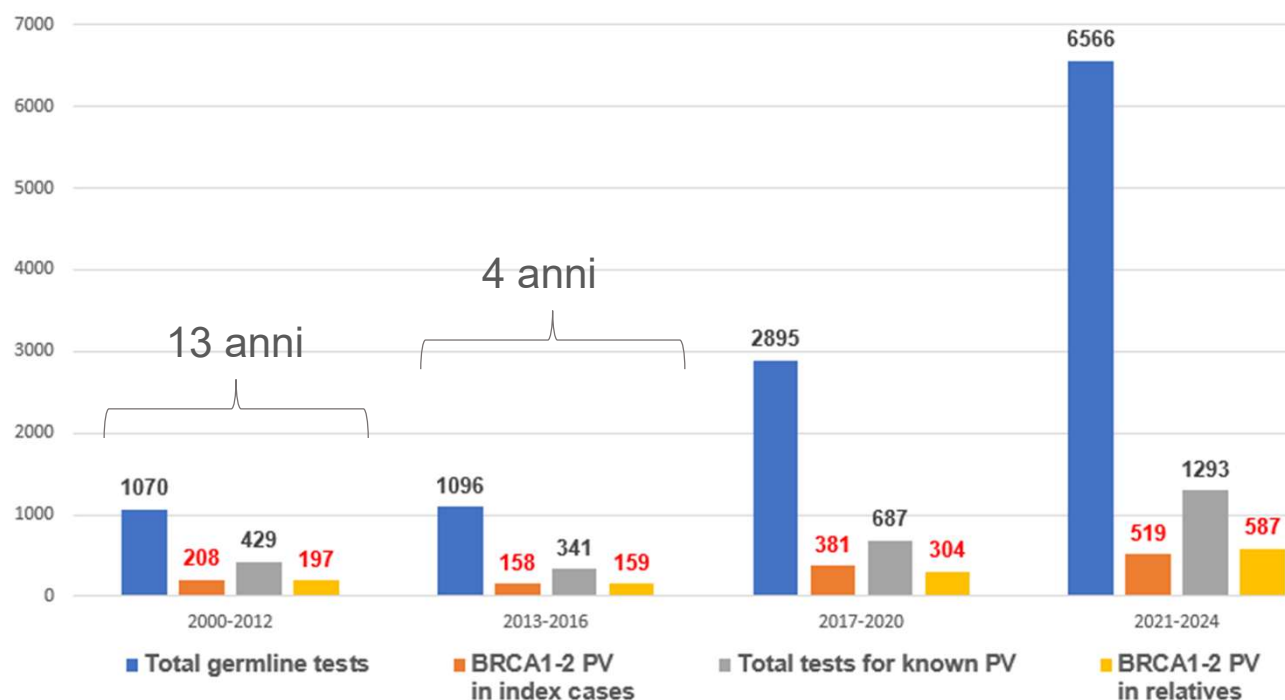
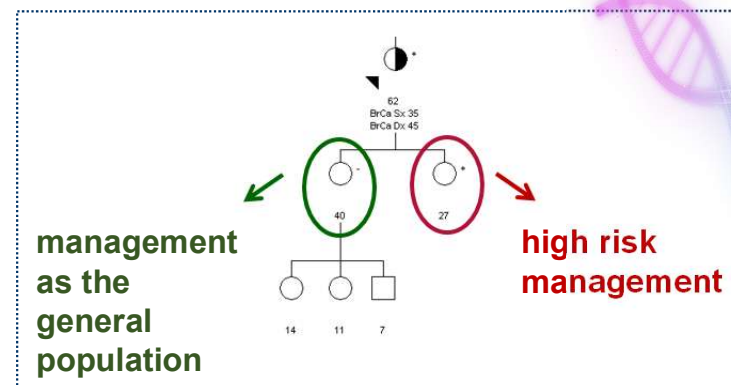
~ 1.266 famiglie con varianti patogenetiche

(2000-2024: CSS di Torino, 2020-2024 Novara, Biella)

~ 2.750 familiari a rischio analizzati

(2000-2024: CSS di Torino, 2020-2024 Novara, Biella)

in media 2 parenti analizzati
per ogni variante patogenetica
identificata
(2,9 anno 2024)



oltre BRCA1-2

**pannello
custom di 77
geni**

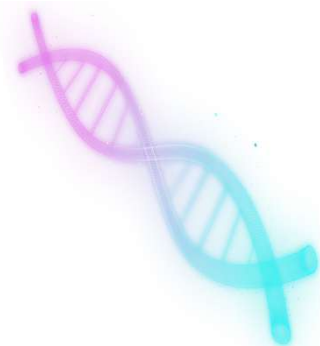
- copertura 100%
- rilevazione CNVs

**test per condizioni
meno frequenti**

**esoma
clinico
(5219 geni)**

- copertura 100%
- rilevazione CNVs

**test per condizioni
rare**



77 cancer genes panel

ACD, AIP, APC, ATM, AXIN2, BAP1, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDC73, CDH1, CDK4 (*exon 2*), CDKN1A, CDKN1B, CDKN2A, CDKN2B, CDKN2C, CHEK2, CTR9, DICER1, DLST, DNMT3A (*exon 8*), EPCAM, FH, FLCN, LZTR1, MAX, MC1R, MDH2, MEN1, MET (*exons 16 - 19*), MITF (*exon 9*), MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, NF1, NF2, NTHL1, PALB2, PMS2, POLD1 (*exons 8 - 13*), POLE (*exons 9 -15*), POLE2 (*exons 10 - 17*), POT1, PRKAR1A, PTCH1, PTCH2, PTEN, PTPN11, RAD51C, RAD51D, REST, RET, RPS20, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SLC25A11, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SPRED1, STK11, SUFU, TERF2IP, TERT (*promoter*), TMEM127, TP53, TRIM28, VHL, WT1



codici prescrizione LEA Piemonte

☐ geni BRCA1-BRCA2 (Tumore ereditario mammella/ovaio)	G102.P125
☐ altri geni di predisposizione ai tumori della mammella-ovaio (ATM, PALB2, CHEK2, BARD1, BRIP1, RAD51C, RAD51D): esame da richiedere solo in caso di test BRCA1-2 negativo previa consulenza genetica	G107.P126
☐ gene CDH1 (tumore gastrico diffuso e lobulare della mammella)	G101.P124
☐ gene TP53 (sindrome di Li-Fraumeni)	G101.P588
☐ gene PTEN (sindrome di Cowden ^A o Bannayan-Riley-Ruvalcaba ^B)	G101.P216 G101.P108
☐ gene STK11 (sindrome di Peutz-Jeghers)	G101.P921
☐ geni di predisposizione al melanoma: CDKN2A, CDK4, MITF (1° livello) TERT, POT1, TERF2IP, ACD, MC1R, BAP1 (2° livello)	G103.P683 G104.P684
☐ geni MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM (sindrome di Lynch)	G105.P607
☐ gene APC (poliposi adenomatosa familiare)	G101.P798
☐ altri geni di predisposizione ai tumori colo-rettali (incluse altre poliposi adenomatose, amartomatose e altri tumori ereditari del colon: AXIN2, MUTYH, POLE, POLD1, MSH3, NTHL1, PTEN, SMAD4, BMPR1A, RPS20, CHEK2)	G1.20
☐ geni di predisposizione allo sviluppo di tumori cerebrali e renali dell'adulto e del bambino: MET, FH, FLCN, VHL, CDC73, BAP1, MITF, CDKN2B, PTEN, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, DLST, SLC25A11, TP53, BRCA1, BRCA2, PALB2, DICER1, WT1, REST, CTR9, TRIM28, PTCH1, SUFU, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, APC, POLE, POLD1, PTPN11	G1.34



77 cancer genes panel

ACD, AIP, APC, ATM, AXIN2, BAP1, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDC73, CDH1, CDK4 (*exon 2*), CDKN1A, CDKN1B, CDKN2A, CDKN2B, CDKN2C, CHEK2, CTR9, DICER1, DLST, DNMT3A (*exon 8*), EPCAM, FH, FLCN, LZTR1, MAX, MC1R, MDH2, MEN1, MET (*exons 16 - 19*), MITF (*exon 9*), MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, NF1, NF2, NTHL1, PALB2, PMS2, POLD1 (*exons 8 - 13*), POLE (*exons 9 - 15*), POLE2 (*exons 10 - 17*), POT1, PRKAR1A, PTCH1, PTCH2, PTEN, PTPN11, RAD51C, RAD51D, REST, RET, RPS20, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SLC25A11, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SPRED1, STK11, SUFU, TERF2IP, TERT (*promoter*), TMEM127, TP53, TRIM28, VHL, WT1



esoma clinico

codici prescrizione LEA Piemonte

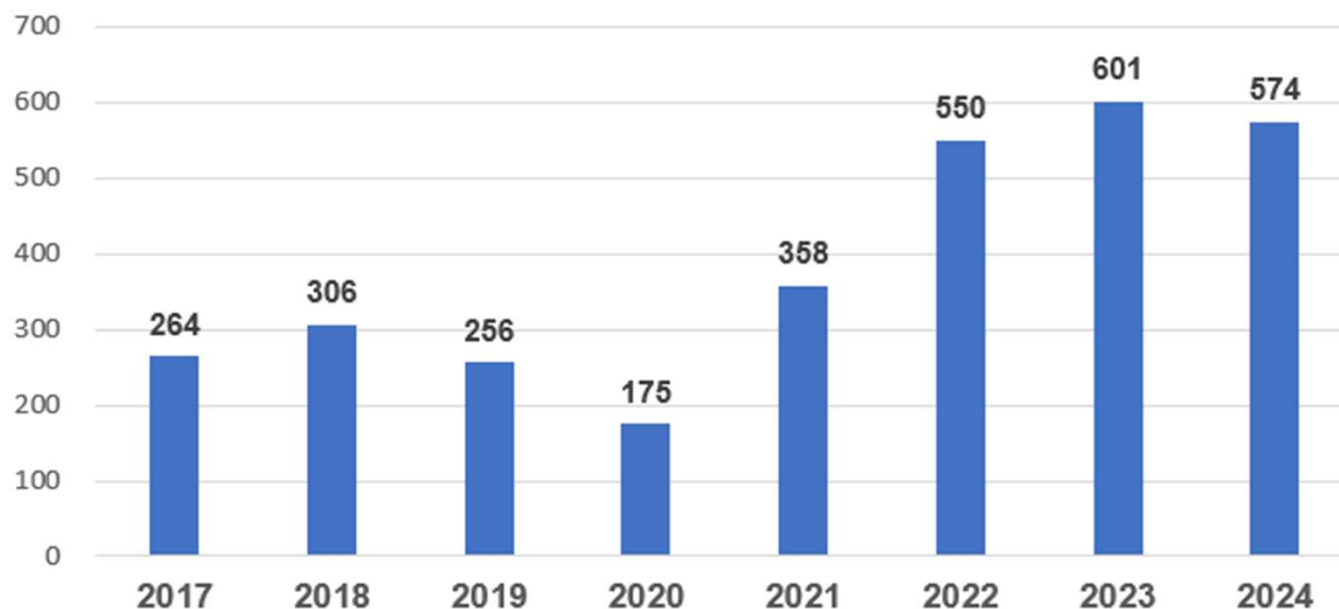
☐ gene PRKAR1 (complesso di Carney)	G101.P133
☐ gene FLCN (sindrome di Birt-Hogg-Dubé)	G101.P114
☐ gene MEN1 (+ AIP , altro gene di predisposizione agli adenomi ipofisari)	G101.P724
☐ gene CDKN1B (MEN4) (+ CDC73 , altro gene di predisposizione agli adenomi delle paratiroidi)	G101.P726
☐ gene RET (ca. midollare della tiroide ^A , neoplasie endocrine multiple tipo 2: MEN2A e MEN2B ^B , analisi intera regione codificante)	G101.P127 G101.P725
☐ gene VHL (sindrome di von Hippel-Lindau)	G101.P995
☐ geni di predisposizione ai paragangliomi - feocromocitomi: SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2 (1° livello) DLST, FH, MAX, SDHA, SLC25A11, TMEM127 (2° livello)	G104.P463 G106.P462
☐ gene NF1 (neurofibromatosi tipo 1 ^A , neurofibromatosi spinale ^B)	G101.P730 G101.P729
☐ gene SPRED1 (sindrome di Legius) (+ PTPN11 Noonan con lentiggini)	G101.P576
☐ geni LZTR1, SMARCB1. SMARCA4 (schwannomatosi / tumori rabdoidi)	G103.P836
☐ gene NF2 (neurofibromatosi tipo 2)	G101.P731
☐ geni PTCH1 e SUFU (sindrome di Gorlin)	G103.P479
☐ gene RB1 (retinoblastoma familiare, <i>test eseguito con esoma clinico</i>)	G101.P826
☐ geni EXT1 e EXT2 (esostosi multiple, <i>test eseguito con esoma clinico</i>)	G102.P456
☐ geni TSC1 e TSC2 (Sclerosi tuberosa, <i>test eseguito con esoma clinico</i>)	G102.P840

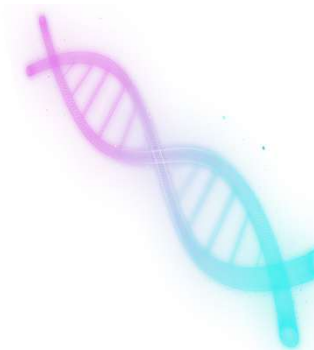


77 cancer genes panel

ACD, AIP, APC, ATM, AXIN2, BAP1, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDC73, CDH1, CDK4 (*exon 2*), CDKN1A, CDKN1B, CDKN2A, CDKN2B, CDKN2C, CHEK2, CTR9, DICER1, DLST, DNMT3A (*exon 8*), EPCAM, FH, FLCN, LZTR1, MAX, MC1R, MDH2, MEN1, MET (*exons 16 - 19*), MITF (*exon 9*), MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, NF1, NF2, NTHL1, PALB2, PMS2, POLD1 (*exons 8 - 13*), POLE (*exons 9 - 15*), POLE2 (*exons 10 - 17*), POT1, PRKAR1A, PTCH1, PTCH2, PTEN, PTPN11, RAD51C, RAD51D, REST, RET, RPS20, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SLC25A11, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SPRED1, STK11, SUFU, TERF2IP, TERT (*promoter*), TMEM127, TP53, TRIM28, VHL, WT1

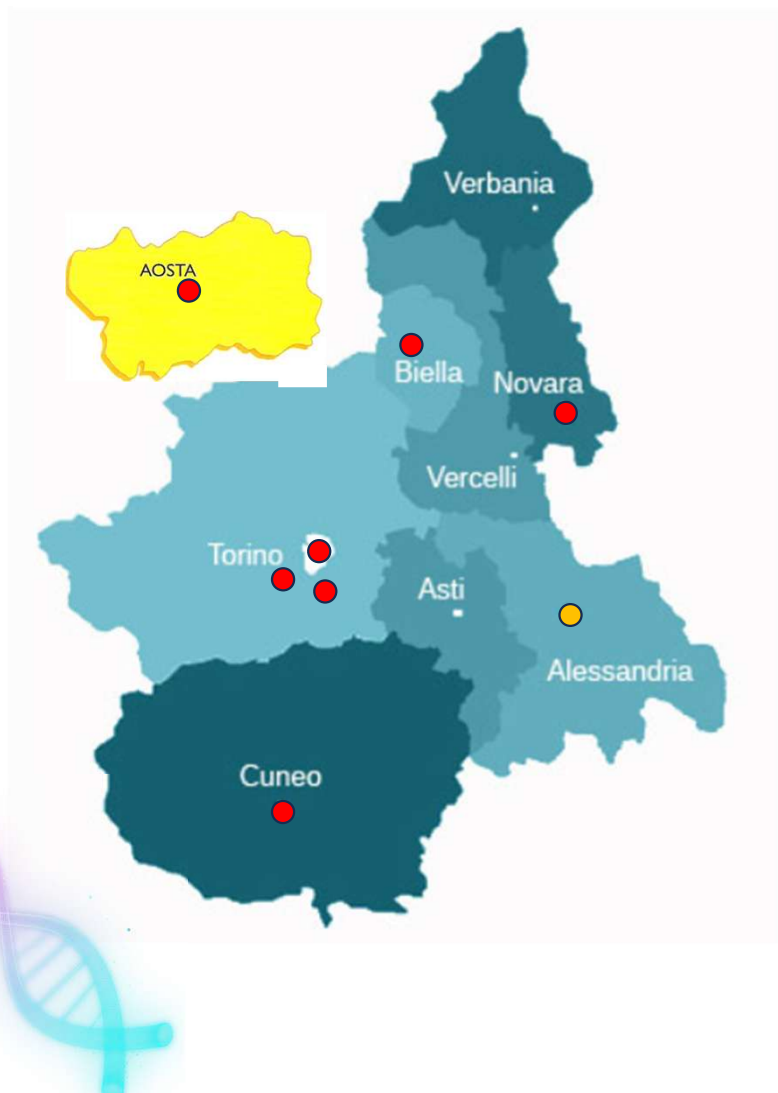
n° di casi indice analizzati





La rete delle *cancer family clinics* obiettivi di miglioramento

- liste di attesa
- tempi di refertazione dei test
- documento appropriatezza prescrittiva
- biobanca con dati clinici
- studi di coorte
- *polygenic risk score*
-





FONDAZIONE onlus
EDO ed ELVO TEMPIA
per la lotta contro i tumori

LOM
Laboratorio
Oncologia Molecolare

L'ATTIVITA' DEL MEDICO GENETISTA E DEL **BIOLOGO MOLECOLARE** NELLA RETE ONCOLOGICA DEL PIEMONTE E DELLA VALLE D'AOSTA

8 OTTOBRE 2025

Maria Scatolini, PhD

Direttore Laboratorio Oncologia Molecolare
Fondazione Edo ed Elvo Tempia, Biella



Implementazione in clinica del test BRCA1/2 a scopo predittivo

2019

BRCA **somatico** per carcinoma ovarico (HGSOC)

2019*

BRCA **germinale** per adenocarcinoma pancreatico

2020

BRCA **somatico** per adenocarcinoma prostatico (mCRPC)

2021

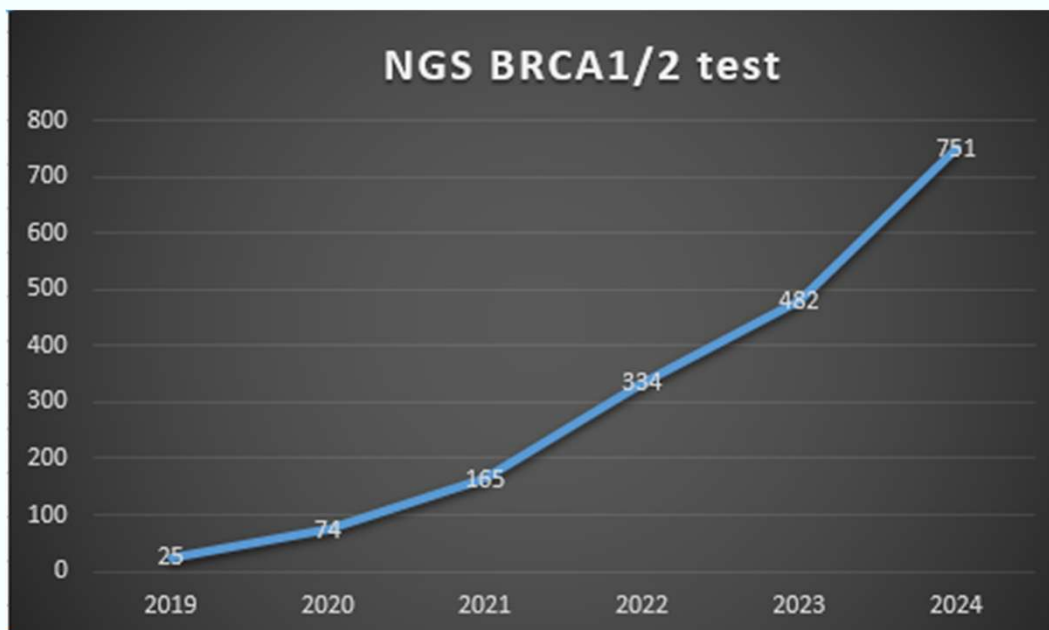
BRCA **germinale** per carcinoma mammario HER2neg

	Cancer Type	Somatic BRCA1-2 mutations	Germline BRCA1-2 mutations	FDA and EMA approved drugs
Ovarian Cancer		~7%	~14%	Olaparib, Rucaparib, Niraparib
Breast Cancer		~4%	~6%	Olaparib, Rucaparib
Prostate Cancer		~3%	~5%	Olaparib, Talazoparib, Niraparib
Pancreatic Cancer		~2%	~6%	Olaparib

*20/06/2022 AIFA suspended reimbursement of PARP inhibitors for pancreatic cancer

Laboratorio di Oncologia Molecolare Fondazione Tempia - Biella

NGS BRCA1/2 test



NB: da novembre 2022 ad oggi, circa **360** casi di HGSOc sono stati analizzati con il test HRD (inclusi BRCA1/2)

- Nato nel 2011, LOM è un **Medical laboratory** accreditato **ISO 15189:2024** da Accredia nella disciplina Genetica Medica

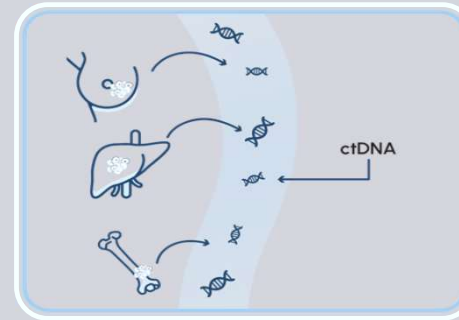
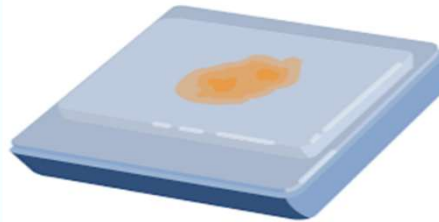
La nostra casistica: 2.212 NGS BRCA1/2 test



FONDAZIONE onlus
EDO ed ELVO TEMPIA
per la lotta contro i tumori



Test BRCA: differenti contesti clinici, differenti matrici da analizzare



Test GERMINALE

(sangue in EDTA)

Breast cancer
Pancreatic cancer
(PARPi e HBOC)

Ovarian Cancer
(HBOC)

Test SOMATICO

(tessuto fissato, FFPE)

Prostate cancer
Ovarian cancer*

(PARPi)

Test SOMATICO in Biopsia liquida (cfDNA)

Prostate cancer°

(PARPi)

°se tessuto inadeguato

*per il carcinoma ovarico è preferibile un test HRD upfront per predizione

Myriapod CANCER PANEL DNA (analisi somatica 50 geni)

AKT1; ALK; AR; BRAF; CDK4; **CDKN2A**; CTNNB1 ; DDR2; EGFR; ERBB2; ERBB3;
ERBB4; ESR1; FGFR1; FGFR2; FGFR3; FGFR4; GNA11; GNAQ; GNAS; HRAS; IDH1;
IDH2; KEAP1; **KIT**; KRAS; MAP2K1 (MEK1); MET; MTOR; **NF1**; NRAS; NRG1; NTRK1;
NTRK2; NTRK3; **PDGFRA**; PIK3CA; **POLE**; PPARG; **PTEN**; RAF1; **RB1**; **RET**; ROS1;
SMAD4; SMO; **STK11**; TERT (promoter); **TP53**; TSC1.

Kuzbari et al 2023 ESMO

Box 1. Recommendations for genes for inclusion for germline-focused analysis and follow-up				
CSG actionability class	All ages			Age <30
Most	BRCA1 BRCA2	MLH1 MSH2	MSH6 PALB2 RET	
High	BRIP1 MUTYH ^c PMS2 RAD51C	RAD51D SDHAF2 ^d SDHB SDHC ^d	SDHD ^d TMEM127 ^d TSC2 ^f VHL ^a	APC PTEN ^{d,f} RB1 TP53 ^{b,f}
Standard	ATM BAP1 ^f BARD1 CHEK2 DICER1	FH FLCN NF1 ^f PTCH1 ^e POLD1	POLE SDHA SMAD3 ^e SMARCB1 ^{e,f} SUFU ^e	CDKN2A SMARCA4

Sophia HRD panel (28 geni inclusi HRR e BRCA1/2)

AKT1*; CDK12; FGFR1*; PPP2R2A; **ATM**; CHEK1; FGFR2*; RAD51B;
 BARD1; CHEK2; FGFR3*; **RAD51C**; **BRCA1**; ESR1*; MRE11; **RAD51D**;
BRCA2; FANCA; NBN; RAD54L; **BRIP1**; FANCD2; **PALB2**; **TP53**;
 CCNE1; FANCL; PIK3CA*; **PTEN**

Kuzbari et al 2023 ESMO

Box 1. Recommendations for genes for inclusion for germline-focused analysis and follow-up				
CSG actionability class	All ages			Age <30
Most	BRCA1 BRCA2	MLH1 MSH2	MSH6 PALB2 RET	
High	BRIP1 MUTYH ^c PMS2 RAD51C	RAD51D SDHAF2 ^d SDHB SDHC ^d	SDHD ^d TMEM127 ^d TSC2 ^f VHL ^a	APC PTEN ^{d,f} RB1 TP53 ^{b,f}
Standard	ATM BAP1 ^f BARD1 CHEK2 DICER1	FH FLCN NF1 ^f PTCH1 ^e POLD1	POLE SDHA SMAD3 ^e SMARCB1 ^{e,f} SUFU ^e	CDKN2A SMARCA4

Take home messages

- Il **biologo molecolare**, che si occupa prevalentemente di eseguire test NGS (somatici e germinali) per predizione risposta farmaco deve:
- Ricordarsi sempre il contesto in cui si trova (es. patologia analizzata, test germinale vs somatico, età paziente, etc..)
- Sapere quali fra i geni analizzati possono avere un risvolto di tipo **ereditario**
- Essere competente nell'**interpretazioni delle varianti** geniche riscontrate (patogenetiche/VUS)
- Saper allertare il clinico circa la necessità, in un contesto appropriato, di eseguire **approfondimenti di tipo germinale** a partire da un test somatico positivo (es. variante BRCA patogenetica)
- Saper dare indicazione di quali pazienti necessitano di una **consulenza genetica oncologica**

L'esecuzione di un test predittivo somatico può essere l'unica opportunità che abbiamo per identificare una famiglia ad aumentato rischio oncologico!

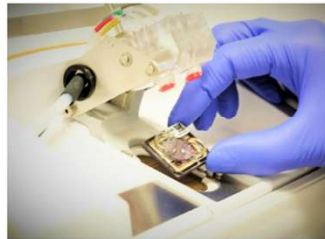


Maria Scatolini, PhD

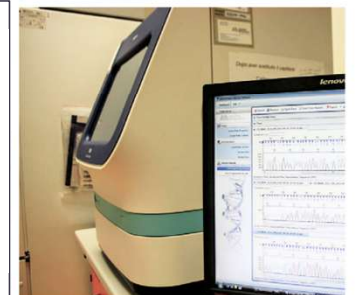
Direttore Laboratorio Oncologia Molecolare

Fondazione Edo ed Elvo Tempia- Biella

maria.scatolini@fondazionetempia.org



***Thank you for
your attention!***



Sp Adobe Spark