# STORIA NATURALE DEL TUMORE MAMMARIO
## Focus sugli aspetti genetici

*Dott.ssa Silvia Tognazzo Specialista in Genetica Medica*
*Family Cancer Clinic*
*Istituto Oncologico Veneto-IOV-IRCCS-Padova*

# STORIA NATURALE DEL TUMORE MAMMARIO: focus sugli aspetti genetici

- Il tumore alla mammella fu scoperto in Egitto intorno al 1600 a.C.
- il celebre Papiro Edwin Smith descrive otto casi di tumori o ulcere della mammella che venivano trattate mediante cauterizzazione.
- Per secoli, i medici hanno descritto casi simili nella loro pratica concludendo che non vi fosse trattamento alcuno in grado di guarire da tale malattia.
- Nel XVII secolo fu stabilito un legame tra il carcinoma mammario e i linfonodi dell'ascella.
- I chirurghi francese Jean Louis Petit (1674-1750) e scozzese Benjamin Bell (1749-1806) furono i primi a rimuovere i linfonodi, il tessuto mammario e la parete muscolare.

Papiro Edwin Smith

- Il primo intervento chirurgico di mastectomia, eseguito nel 1882 da William Stewart Halsted; la "mastectomia radicale secondo Halsted" divenne così un metodo chirurgico almeno sino agli anni settanta.

# DATI EPIDEMIOLOGICI

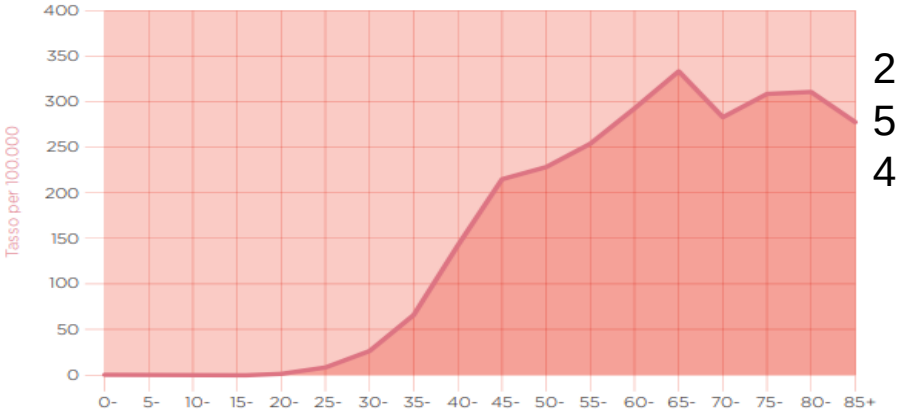
LINEE GUIDA 2020

| MAMMELLA | |
|---|---|
| Incidenza | Nel 2020, sono state stimate circa 55.000 nuove diagnosi nelle donne. Le stime per il 2021 non sono disponibili |
| Mortalità | Nel 2021, sono stimati 12.500 decessi **-1,4%/anno** |
| Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi | 88% |
| Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi | 91% |
| Prevalenza | Sono 834.200 le donne viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della mammella |

**43%di tutte le donne con una pregressa neoplasia**

## INCIDENZA ANNUA DEL TUMORE AL SENO PER CLASSI DI ETÀ[2]

| CLASSI ETÀ | CASI DI TUMORE AL SENO OGNI 100 MILA DONNE |
|---|---|
| • 20-24 | 1,51 |
| • 25-29 | 8,59 |
| • 30-34 | 26,54 |
| • 35-39 | 66,27 |
| • 40-44 | 142,75 |
| • 45-49 | 215,32 |
| • 50-54 | 228,79 |
| • 55-59 | 254,47 |
| • 60-64 | 293,22 |
| • 65-69 | 334 |
| • 70-74 | 283,55 |
| • 75-79 | 309,13 |
| • 80-84 | 311,30 |
| • 85+ | 278,17 |




2,3% fino ai 49 anni (1 su 45)
5,2% tra i 50 e i 69 anni (1 su 19)
4,4% tra i 70 e 84 anni (1 su 23)

1. Fonte: "I numeri del cancro in Italia 2015" Aiom-Airtum.
2. Fonte: Banca dati Airtum - Itacan (http://itacan.ispo.toscana.it/italian/itacan.htm), media annua per gli anni 2006-2009 su dati raccolti dai 38 Registri dei Tumori, che coprono circa il 40% della popolazione italiana.

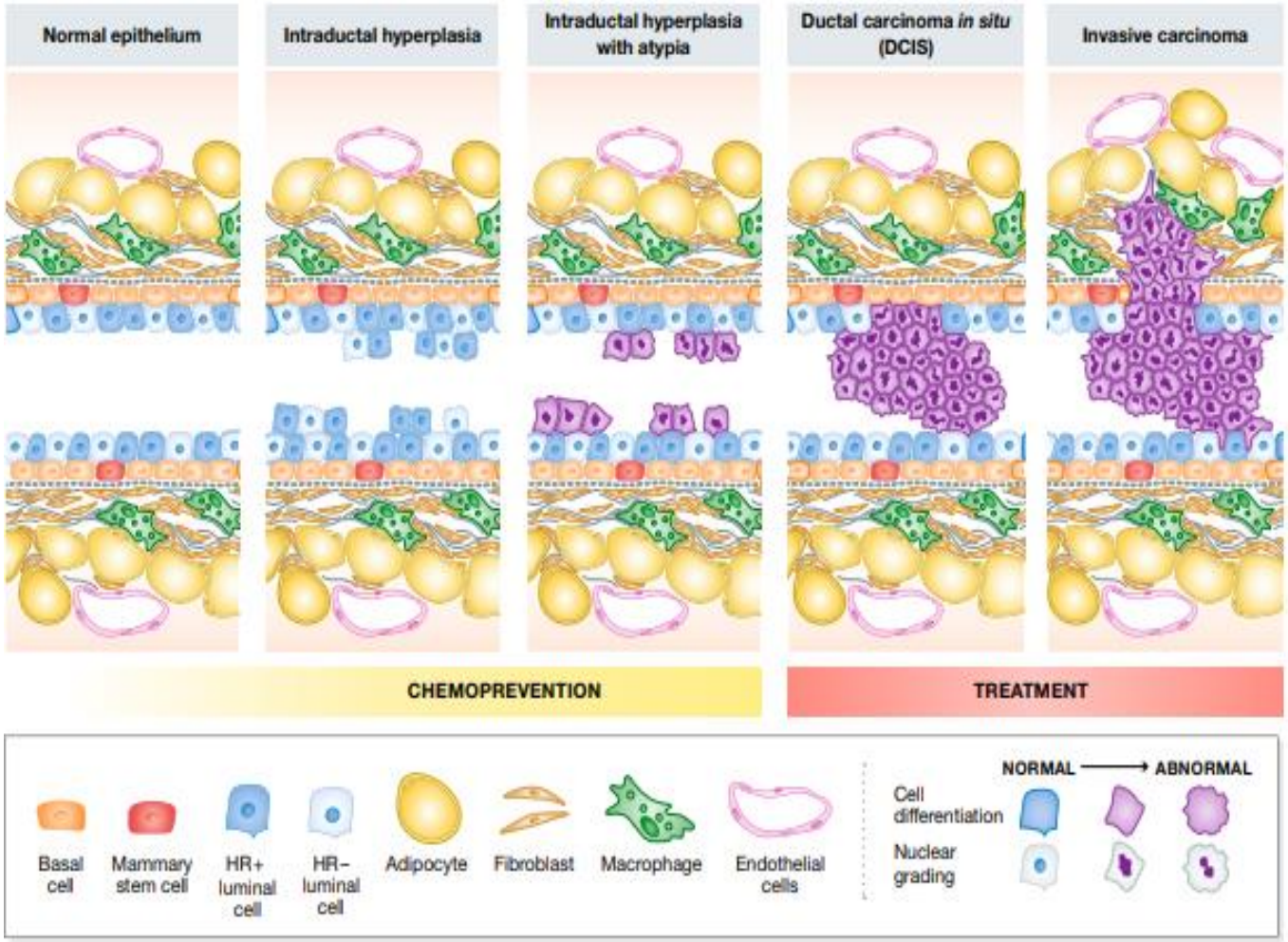
# MULTIFASICITA' DELLA TRASFORMAZIONE NEOPLATICA

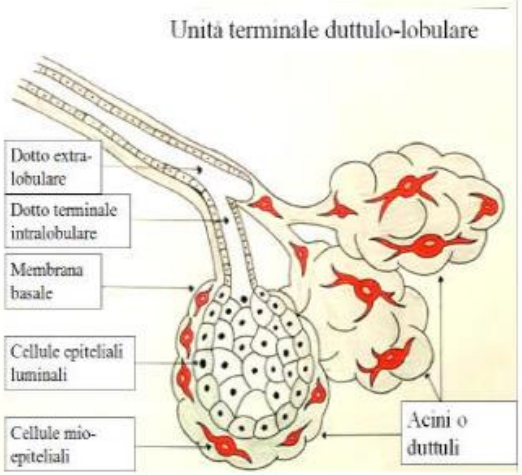
*1. Multifasicità della trasformazione neoplastica*

| | effetto | causa |
|---|---|---|
| **iniziazione** | alterazione iniziale con svincolo dal controllo di replicazione e apoptosi | agente iniziante, cancerogeno primario, causa genetica |
| **promozione** | induzione alla proliferazione | co-cancerogeno |
| **progressione** | eterogeneità e selezione progressiva di cloni meglio adattati, più maligni | instabilità genetica |

# TUMORIGENESI

*The EMBO J 2019 Review*




Schematica sezione unità terminale duttulo-lobulare (TDLU), sito di origine della maggior numero di tumori alla mammella

Schematica rappresentazione della progressione del tumore alla mammella epitelio normale a iperplasia, ad atipia a carcinoma duttale in situ e infine invasivo (stimolo microambiente)

# CANCER: A GENETIC DISEASE

## The clonal evolution theory

Il tumore ha un origine clonale, essendo il suo sviluppo innescato da un alterazione genetica in una singola cellula – **MUTAZIONI DRIVER-MUTAZIONI PILOTA**

E' l accumulo di alterazioni genetiche(almeno 7-8 eventi consecutivi) in una singola cellula e nel clone che ne deriva che produce gli effetti fenotipici caratteristici del termine malignità .

La cellula tumorale è una cellula altamente competente con delle abilità/capacità peculiari che  hanno permesso nel tempo di essere oggetto di studio per lo sviluppo di terapie mirate .

**tumor formation**

*Hanahan e Weinberg 2000*

# CANCER A GENETIC DISEASE
# Cancer stem cell hypothesis

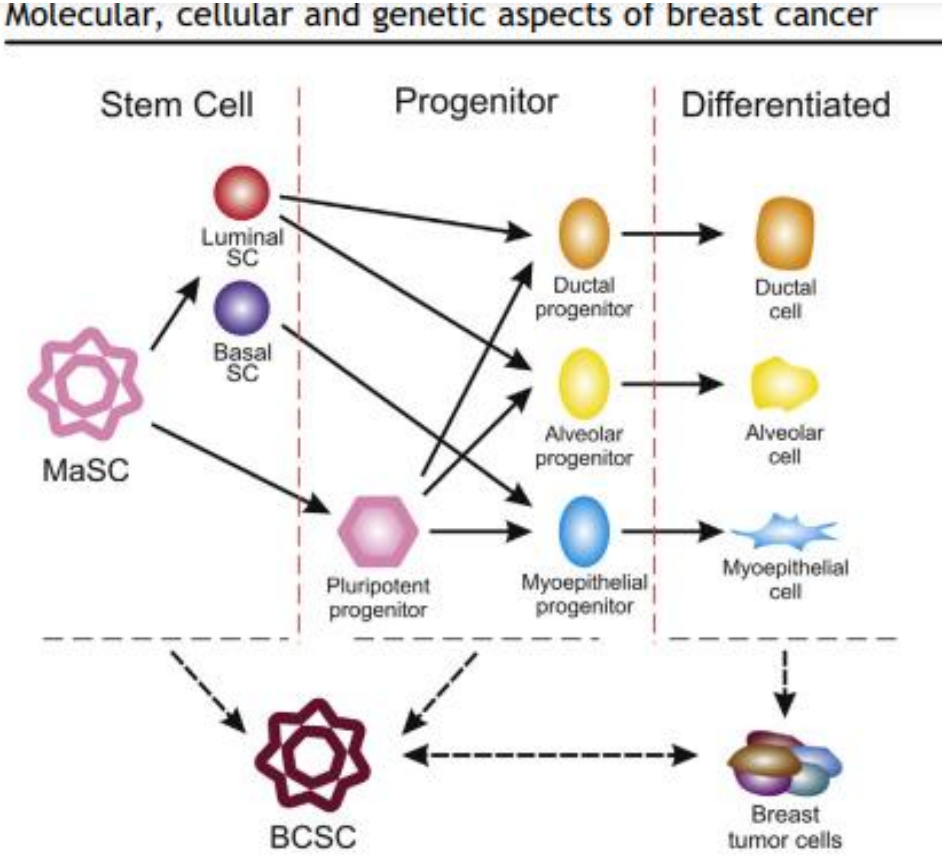



**Figure 2 Mammary cell hierarchy and breast cancer stem cells.** Mammary stem cells (MaSCs) are multipotent self-renewing cells of great importance in the development and replenishment of mammary glands, as well as having implications in cellular origin of breast cancer stem cells (BCSCs), which has been extensively traced using various methods using human and mice samples. Two models have been established to define the relationship between MaSCs and breast cancer.

Le cellule staminali della mammella MaSC sono multipotenti e possono dare origine a c.precursori, popolazioni di c.progenitrici intermedie, che poi differenziano ed evolvono in tumore della mammella in seguito a modificazioni genetiche ed epigenetiche

MaSC possono generare le BCSC cellule staminali del tumore alla mammella, che in seguito a stimolo daranno origine al tumore primario

*Genes & Disease 2018 Review*

**Le cellule staminali normali hanno:**

Capacità di auto rinnovamento

Potenzialità di dare origine a linee cellulari diverse

Grande capacità auto replicativa

**Le cellule staminali neoplastiche hanno:**

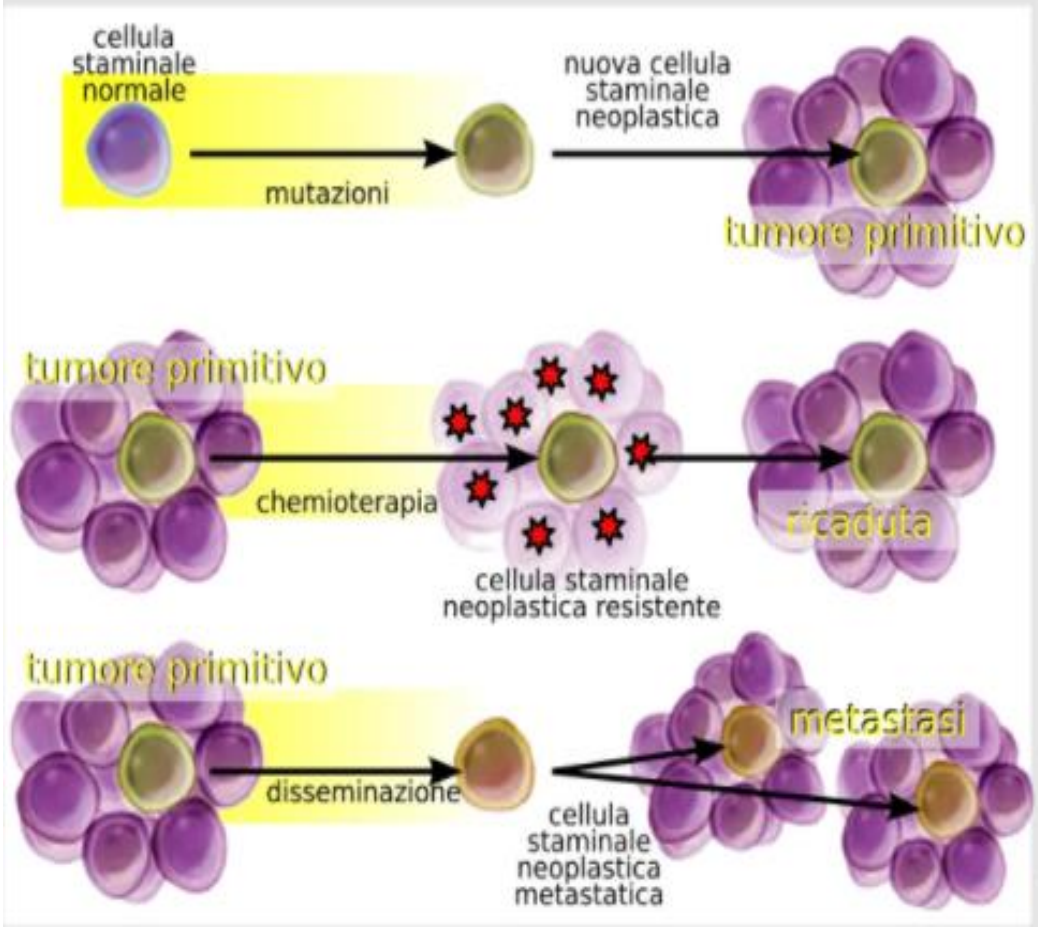
Capacità di autorinnovarsi

Dare origine a popolazioni eterogenee di cellule figlie

Proliferare estensivamente

**Per bloccare la crescita neoplastica**
**è necessario bloccare le cellule staminali del tumore**
**Eliminare le cellule differenziate non porta a blocco**

# CELLULE STAMINALI NEOPLASTICHE RESISTENZA E METASTASI




Nella storia naturale di una neoplasia le cellule staminali neoplastiche possono essere all'origine di almeno tre scenari:

- la mutazione di una cellula staminale normale può creare una cellula staminale neoplastica che a sua volta genera un tumore primitivo
- durante il trattamento con chemioterapia la maggior parte delle cellule di un tumore primario può venire distrutta, ma se non vengono eradicate le cellule staminali neoplastiche, il tumore darà origine ad una recidiva
- cellule staminali neoplastiche di un tumore primitivo possono migrare a distanza e dare origine a metastasi

*Figura 23.2. Scenari coinvolgenti le cellule staminali neoplastiche. Liberamente tratto da Jordan (2006)*

# MECCANISMI DI INVASIONE NEOPLASTICA E METASTATIZZAZIONE

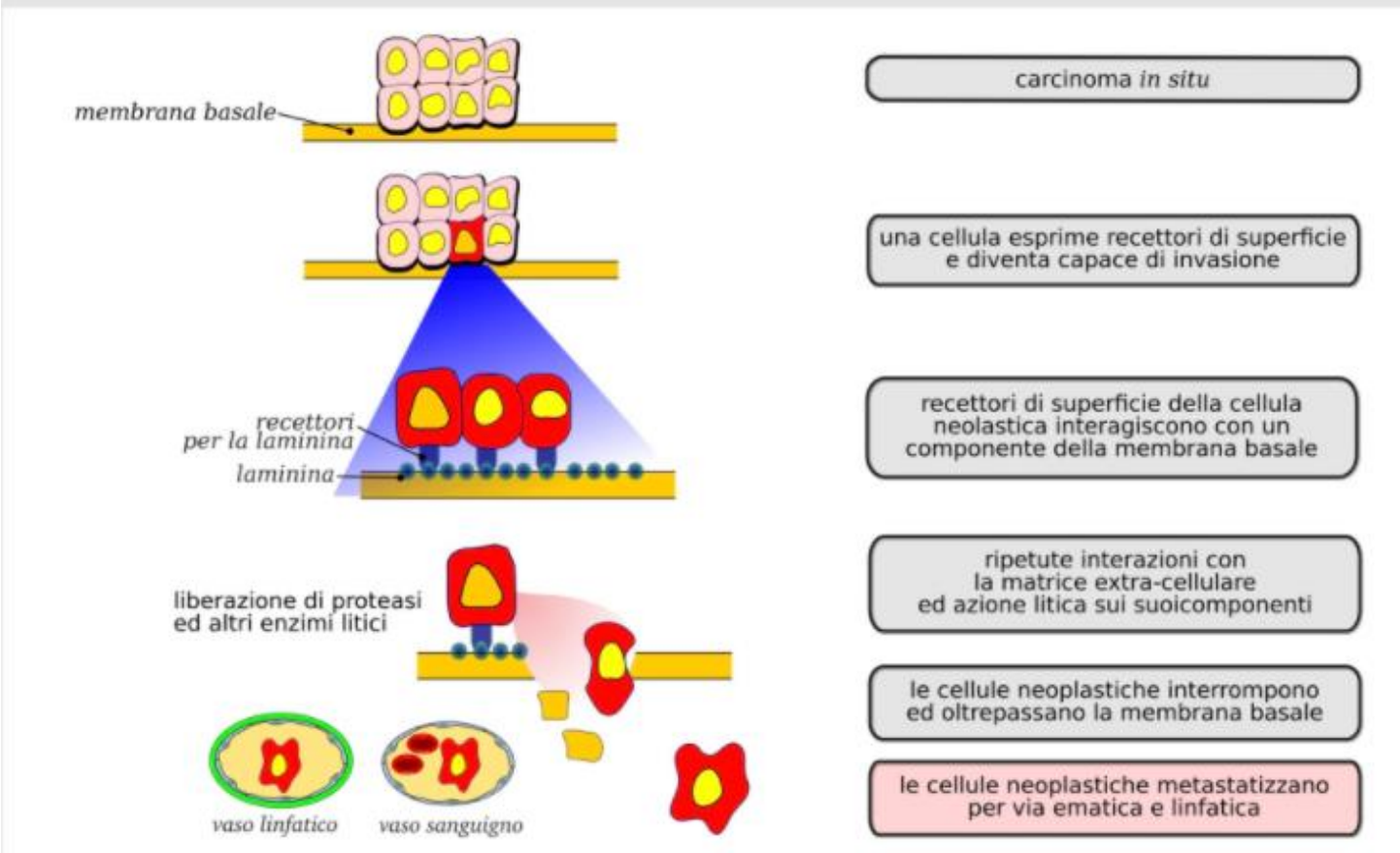



*Figura 23.4. Metastatizzazione: processo di invasione e disseminazione. Liberamente tratto da Rubin (1994)*

# WHAT ARE BREAST CANCER'S MAJOR RISK FACTORS?

| | |
|---|---|
| **Age:** The older you are, the greater your risk for breast cancer. | **Alcohol:** Drinking alcohol – in any form – raises breast cancer risk. |
| **Weight:** Carrying excess body fat increases risk for post-menopausal breast cancer. | **Inactivity:** A sedentary lifestyle makes post-menopausal breast cancer more likely. |
| **Family History:** Inheriting BRCA-1 or other "cancer genes" does increase risk, but these inherted genetic factors are responsible for only about 5 to 10 percent of all breast cancers. | **Breastfeeding:** If you give birth, breastfeeding your baby lowers your risk of both pre- and post-menopausal breast cancers. Learn more about breastfeeding and cancer |

American Institute for Cancer Research

# LE BASI MOLECOLARI DELLA CANCEROGENESI

## Le alterazioni genetiche: oncogeni e oncosoppressori

Geni implicati nel controllo del ciclo cellulare

*gate-keeper*

*care-taker*

In condizioni normali la regolazione del ciclo cellulare e della proliferazione dipende dall'equilibrio tra i pathways cellulari regolati dai proto-onogeni e quelli regolati dagli oncosoppressori

**Proto-oncogeni**:
**stimolano la proliferazione cellulare**
possono essere attivati in modo **monoallelico** ad **oncogeni** con meccanismo di «gain of function».
Mutazioni: traslocazioni, amplificazioni geniche, mutazioni puntiformi

**Geni onco-soppressori**
**inibiscono la proliferazione cellulare**
**L'inattivazione è bi-allelica** con meccanismo di «loss of function».
Mutazioni: grosse delezioni, mutazioni troncanti e meccanismi epigenetici di silenziamento genico

**Geni che regolano la stabilità genomica**
**assicurano** un'accurata **replicazione e riparo del DNA**
**L'inattivazione è bi-allelica** con meccanismo di «loss of function».
Mutazioni: grosse delezioni, mutazioni troncanti e meccanismi epigenetici di silenziamento genico

# Proto-oncogeni e onco-soppressori

| | PROTO-ONCOGENI | ONCO-SOPPRESSORI |
|---|---|---|
| **Funzione** | ➢ Progressione ciclo cellulare<br>➢ Proliferazione cellulare | ➢ Blocco ciclo cellulare<br>➢ Apoptosi<br>➢ Riparo del danno al DNA |
| **Attività** | ➢ Proneoplastica | ➢ Antitumorale |
| **Mutazione** | ➢ Dominante | ➢ Recessiva |
| **Meccanismo di attivazione** | ➢ Acquisto di funzione | ➢ Perdita di funzione |
| **Alterazione** | ➢ Amplificazione genica<br>➢ Alterazione regolazione trascrizionale | ➢ Delezione<br>➢ Mutazioni inattivanti<br>➢ Ipermetilazione |
| | **CyclinD, CyclinE, FGF3, BRAF, NRAS, Bcl-2, erbB2……** | **TGFβ, NF1, APC, MMR, BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN** |

**BRCA1, BRCA2: SINDROME EREDITARIA MAMMELLA/OVAIO**
**TP53: SINDROME DI LI-FRAUMENI**
**PTEN: SINDROME DI COWDEN**

# RUOLO DEI GENI NEI TUMORI EREDITARI:

## BRCA1/2 -sindrome ereditaria mammella/ ovaio

### RUOLO NELLA STABILITA' GENOMICA

- **BRCA(GENI ONCOSOPPRESSORI)**

**mantengono l'integrità e la stabilita'genomica, essendo coinvolti nei meccanismi del riparo del danno al DNA tramite ricombinazione omologa (HR)**

- **Regolano lo stress ossidativo cellulare**
- **Regolano la progressione del ciclo cellulare**
- **Regolano l'espressione genica attraverso il rimodellamento della cromatina**

### MANTENIMENTO INTEGRITA' GENOMICA

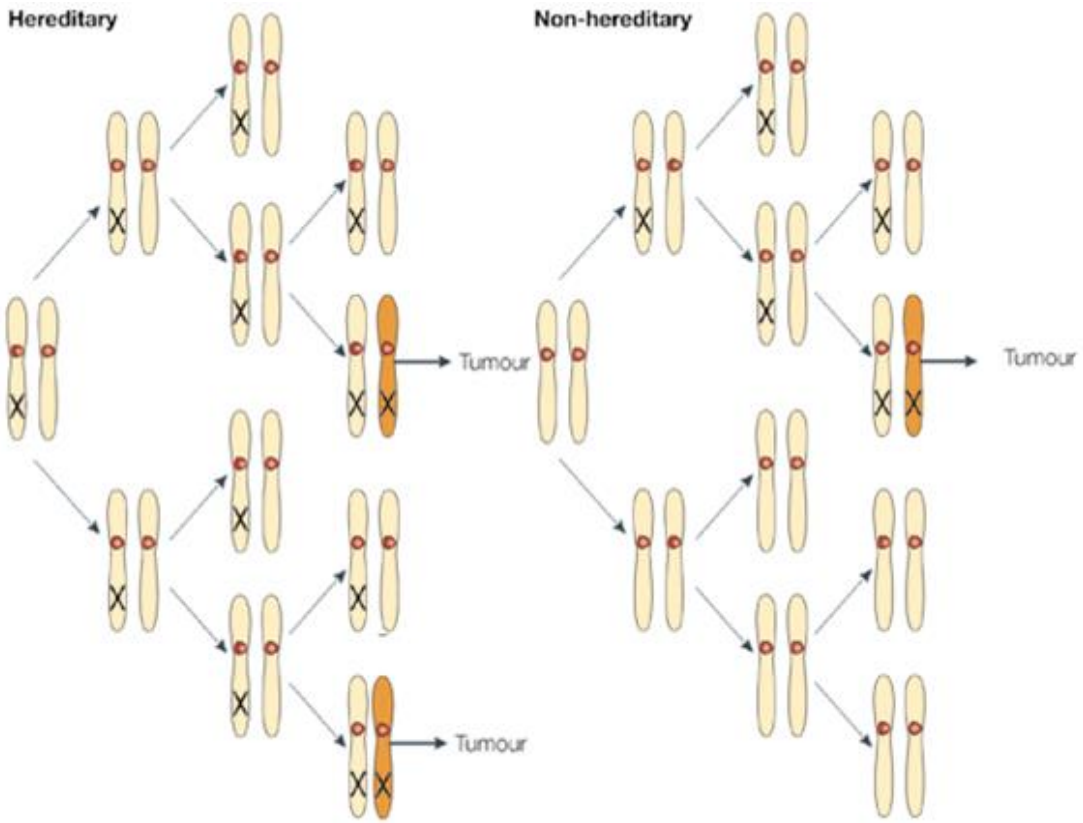
**MUTAZIONI GERMINALI nei geni BRCA1 e BRCA2 causano perdita di funzione dei geni:**

- **Incapacità di riparare i danni al DNA:INSTABILITA' GENOMICA, ACCUMULO DI MUTAZIONI**

**Innesco della cancerogenesi in cellule che iniziano il processo di trasformazione, progressione e evoluzione ma……**

# A.G Knudson two-hits hypothesis

*Nature Review Cancer 1,2001*




**The theory provided the first explanation for the influence of "heredity" on the development of specific cancers and, at the same time, it represented a conceptual framework for the identification of other tumor suppressor genes and understanding of their mechanisms of inactivation**

# Principali geni ad alto rischio di predisposizione al tumore mammario---------dai geni alla clinica

| TABLE 1. Breast Cancer risk | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cancer site | BRCA1 Mutation | BRCA2 Mutation | TP53 | PALB2 | CDH1 | pTEN |
| **Female BC** | **50%-80%** | **40%-70%** | **>50 %** | **40-50%** | **30-40% Lobular** | **>20%** |
| Ovarian | **20-40%** | **10-20%** | | | | |
| Prostate | **<30%** | **<39%** | | | | |
| Pancreatic | **1.3%-3.2%** | **2.3%-7%** | // | | // | // |
| Second primary BC | **35-43% to 10-20y** | idem | idem | | | |
| Controlateral | **20-30% to 10-20y** | idem | idem | | | |
| Male BC | **5-7%** | idem | | >10% | | |
| Gastric cancer | // | | | | >50% | colon |

# Sindromi ereditarie di predisposizione al tumore mammario

- TRASMISSIONE AD: al 50% la predisposizione passa ai figli(sia maschi che femmine)
- ↑ rischio di sviluppare tumore mammario nel corso della vita e di altri tumori organo-specifici in base al gene coinvolto
- Hanno un pattern tipico di tumori nello stesso ramo parentale e in piu' generazioni (precoce eta' di insorgenza e bilateralità, carcinoma mammella maschile
- L'identificazione avviene attraverso il processo del counselling oncogenetico e il test genetico:

↓

**Identificazione di soggetti ad alto rischio (con mutazioni germinali) permette:**

**una diagnosi precoce di malattia (ECO-RM,RMN,BIOPSIA…)**
**trattamento personalizzato di cura (sorveglianza o chirurgia)**
**terapie mirate**

**mutazione identificata: test predittivo sui familiari**

# ALTO RISCHIO DI TUMORE MAMMARIO/CARRIER: la sorveglianza

**CONCETTO DI PREVENZIONE**:

- ✓ **PRIMARIA**: ogni provvedimento atto a ridurre al minimo la possibilità di insorgenza di un determinato evento patologico

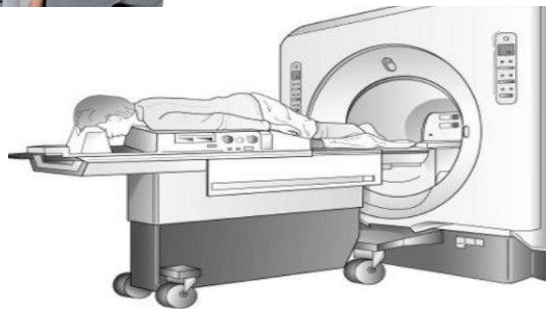
- ✓ **SECONDARIA**: ogni provvedimento atto a identificare precocemente un evento patologico in modo da poterne intervenire precocemente e limitare al massimo le possibili conseguenze

Dai 25 anni (o 5-10 anni prima del primo caso ammalato) ai 35 anni, annualmente:
-vis senologica
-RM con mdc

Dai 35 anni ai 55 anni, annualmente:
-vis senologica
-eco mammelle, mammografia a bassa dose
-RM mammelle con mdc (da proseguire oltre i 55 se mammella densa/su indicazione radiologo)

Dai 55 anni ai 70 anni, annualmente:
-vis senologica
-eco mammelle, mammografia a bassa dose

-Dopo i 70 anni:
-mammografia annuale o biennale a seconda della struttura mammaria



**NB: insegnare autopalpazione (da eseguire ogni 3-4 mesi)**

# SOGGETTO SANO: «PRESA IN CARICO» DEI SOGGETTI A RISCHIO (CARRIER DI MUTAZIONE)

**Deve prevedere un percorso strutturato e completo (sani ed affetti) con particolare riferimento alle procedure di prevenzione e sorveglianza.**

**Popolazione target carriers ≠ popolazione di screening: Richiede esperienza e accuratezza e un occhio critico**

Deve prevedere tutte le seguenti **figure professionali**:

- Case manager
- Specialista in genetica medica
- Psicologo (con specifica formazione/esperienza)
- **Chirurgo senologo /Chirurgo generale**
- Oncologo
- **Radiologo senologo per la sorveglianza del rischio eredo-familiare**
- Ginecologo
- **Chirurgo plastico**
- **Clinico dedicato** alla programmazione periodica e coordinamento delle attività di prevenzione primaria e secondaria dei tumori della mammella/ovaio.

# Concludendo……

**La conoscenza della biologia e della genetica del cancro della mammella ha permesso:**

-di comprenderne i complessi pathways molecolari dall'evoluzione, alla progressione, alla metastatizzazione del tumore

-di caratterizzare marcatori molecolari che possono essere potenziali fattori prognostici

-di sviluppare terapie a bersaglio molecolare in presenza di mutazioni germinali e/o somatiche (BRCA carrier /PARP-I)

-l'identificazione delle mutazioni nei geni predisponenti rappresenta un OBIETTIVO SANITARIO di primaria importanza al fine di adottare percorsi clinico-strumentali mirati ad una riduzione del rischio (*prevenzione primaria*) e/o ad una diagnosi precoce di malattia (*prevenzione secondaria)*

***L'integrazione delle specifiche competenze professionali migliora la conoscenza e il percorso di cura del paziente***