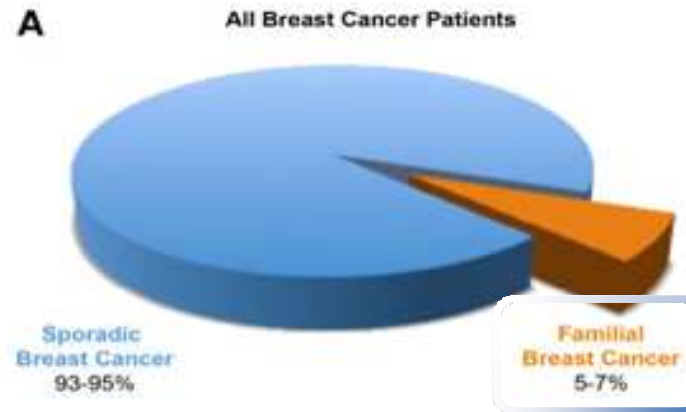


EREDITARIETÀ E TUMORE MAMMARIO

*Dott.ssa M.Neri
U.O. Genetica Medica
Responsabile Consulenza Oncogenetica*

*Prof.ssa A. Ferlini
Direttore U.O. Genetica Medica*

I TUMORI AL SENO EREDITARI : L'IMPORTANZA DELLA CONSULENZA ONCOGENETICA



DESTINATARI

LA CONSULENZA ONCOGENETICA E' RIVOLTA AD UNA/ PIU' PERSONE DI UNA FAMIGLIA IN CUI VI SIA RICORRENZA DI TUMORE

SCOPI

- VALUTARE IL RISCHIO GENETICO INDIVIDUALE DI TUMORE
- AIUTARE A COMPRENDERE LE BASI SCIENTIFICHE SU CUI SI FONDANO IL CALCOLO DEL RISCHIO E LE MISURE DI SORVEGLIANZA PROPOSTE
- OFFRIRE TEST GENETICI SPECIFICI, QUANDO DISPONIBILI
- PROGRAMMARE LE EVENTUALI MISURE DI SORVEGLIANZA CLINICA E STRUMENTALE

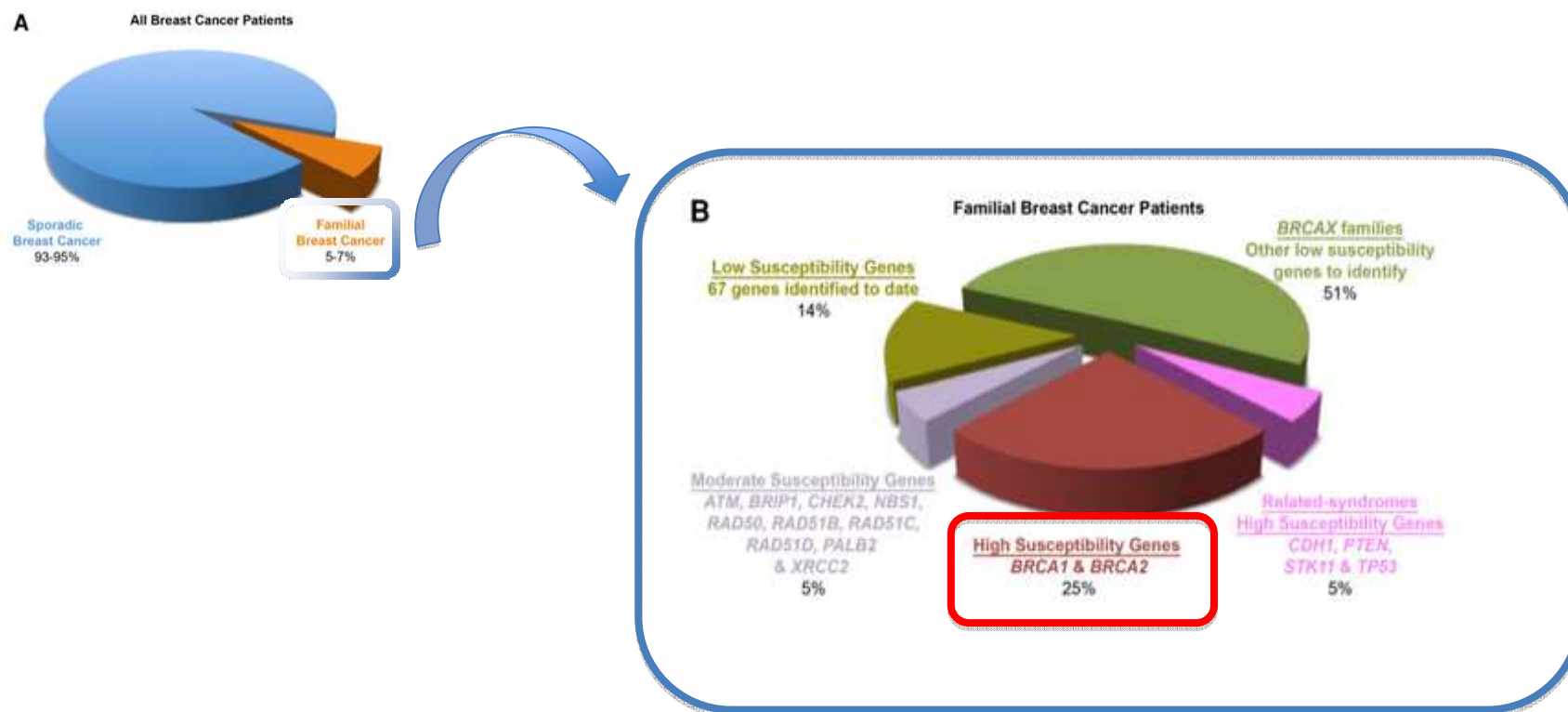
GENI NOTI E SINDROMI GENETICHE ASSOCIATE AD INCREMENTO DI RISCHIO DI TUMORE AL SENO

Hum Genet
DOI 10.1007/s00439-013-1299-y

REVIEW PAPER

The complex genetic landscape of familial breast cancer

Lorenzo Melchor · Javier Benítez



SINDROMI EREDITARIE CON AUMENTATA PREDISPOSIZIONE PER IL TUMORE AL SENO: CIRCA IL 10% DEI CASI

Table 1 Breast cancer-associated cancer predisposition syndromes

<i>Syndrome^a</i>	<i>Gene</i>	<i>Name</i>	<i>Location</i>	<i>Syndrome prevalence^b</i>	<i>Estimated breast cancer risk</i>
Cowden syndrome	<i>PTEN</i>	Phosphatase and tensin homologue	10q23.3	1–9/1 000 000	30–50% risk by the age of 70 years ¹⁵
Hereditary diffuse gastric cancer/familial lobular breast cancer	<i>CDH1</i>	Cadherin 1, E-cadherin	16q22.1	—	52% risk by the age of 75 years for 2398delC ¹⁶
Li–Fraumeni syndrome 1	<i>TP53</i>	Transformation-related protein 53	17p13.1	1–9/100 000	50–60% risk by the age of 45 years ²
Neurofibromatosis type I	<i>NF1</i>	Neurofibromin	17q11.2	1–5/10 000	SIR: 3.5 ¹⁷
Nijmegen breakage syndrome	<i>NBN^c</i>	Nibrin	8q21–24	Exceptional	OR: 2.8 for 657del5 ¹⁸
Peutz–Jeghers syndrome	<i>STK11^d</i>	Serine/threonine protein kinase 11	19p13.3	1–9/100 000	45% risk by the age of 70 years ¹⁹

OR, odds ratio; SIR, standardized incidence ratio.

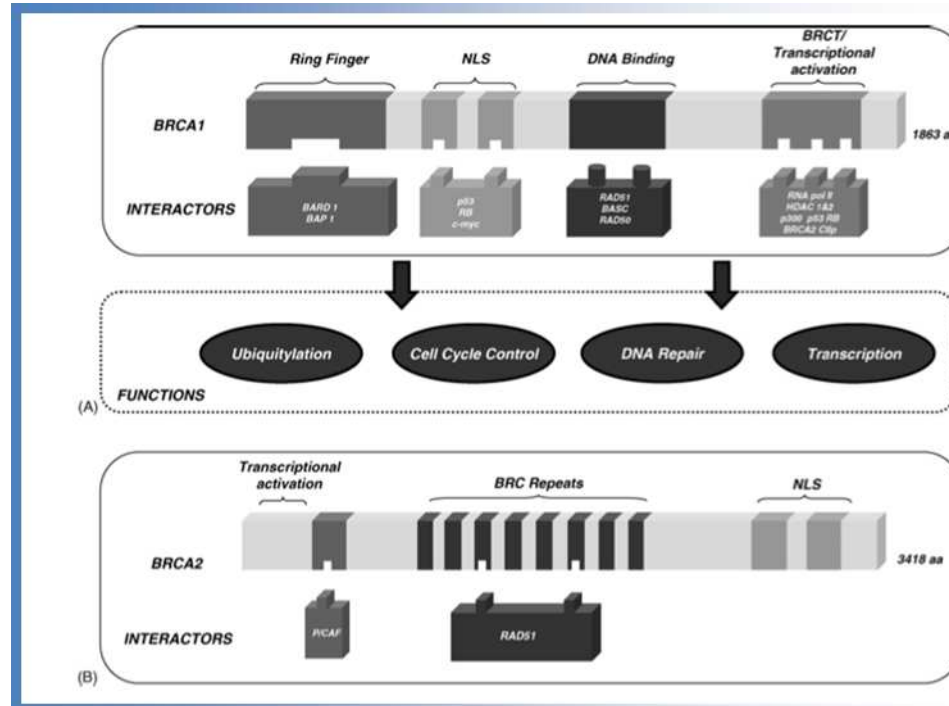
^aAlphabetical order.

^bAccording to Orphanet (www.orpha.net, 28 June 2008).

^cFormerly known as *NBS1*.

^dFormerly known as *LKB1*.

BRCA1 E 2 : MUTATI NEL 25% DEI CASI FAMILIARI DI TUMORE AL SENO



VIENE EREDITATA *UNA COPIA* MUTATA DEL GENE (TRASMISSIONE AUTOSOMICA DOMINANTE)
MA

NON SI SVILUPPA IL TUMORE FINO A QUANDO NON SI VERIFICA UNA MUTAZIONE A CARICO
DELLA COPIA NON MUTATA (“SECOND HIT”)

MUTAZIONI GERMINALI DI BRCA1 O BRCA2 COMPORTANO UN RISCHIO CUMULATIVO DI
TUMORE AL SENO A 70 ANNI PARI A 65 % (BRCA1) E 39% (BRCA2) ED UN RISCHIO DI **TUMORE
ALL’OVAIO** DEL 40% (BRCA1) O 11 % (BRCA2)

ANAMNESI FAMILIARE: ALMENO TRE GENERAZIONI PER UN CORRETTO CALCOLO DEL RISCHIO

L'ACCURATEZZA E LA COMPLETEZZA DELLA ANAMNESI FAMILIARE SONO IMPORTANTI PER IL CALCOLO DEL RISCHIO

LIMITI ALLA INFORMATIVITA': FAMIGLIE DI PICCOLE DIMENSIONI O EVENTI DI MORTI PREMATURE
E' IMPORTANTE INTERROGARE NON SOLO PER TUMORE AL SENO MA ANCHE SU CASI DI TUMORE AD ENDOMETRIO, OVAIO, PANCREAS, STOMACO, PROSTATA, MELANOMA.....

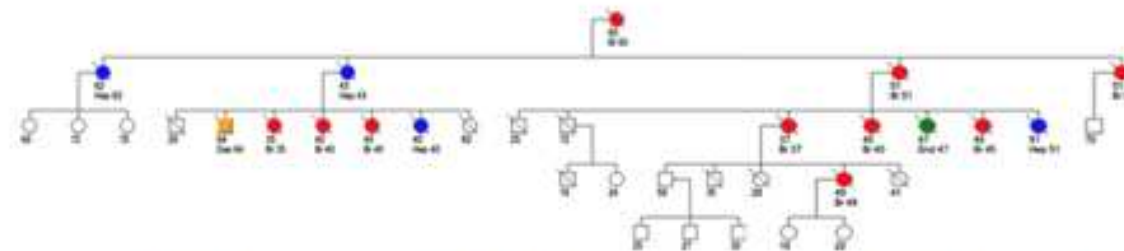


Fig. 1. A hereditary breast cancer family described by Paul Broca in 1866.⁷ Red circles denote women diagnosed with breast cancer, blue is liver cancer, orange gastric cancer, and green endometrial cancer. Pedigree drawn with CaGene6. (Data from Euhus DM. Cancer Gene 2012. Available at: <http://www4.utsouthwestern.edu/breasthealth/cagene>. Accessed February 1, 2013.)

MODELLI DI PREDIZIONE DEL RISCHIO BOADICEA

**SEARCH**

Boadicea

Centre for Cancer Genetic Epidemiology

[CCGE Home](#)[Boadicea Home](#)

March 20, 2013

You are here: [Centre for Cancer Genetic Epidemiology](#) / [Home](#) / [Boadicea model](#)

Boadicea model

BOADICEA (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm, Antoniou *et al.*, 2004, 2008) is a risk model for familial breast and ovarian cancer. The model can be used to compute BRCA1 and BRCA2 mutation carrier probabilities and age specific risks for breast and ovarian cancer. BOADICEA was developed using complex segregation analysis of breast and ovarian cancer based on a combination of families identified through population based studies of breast cancer, and families with multiple affected individuals who had been screened for BRCA1 and BRCA2 mutations. The latest version of the model was based on 2785 families, of which 537 segregate BRCA1 or BRCA2 mutations. BOADICEA models the simultaneous effects of BRCA1 and BRCA2 mutations and assumes that the residual familial clustering of breast cancer is explained by a polygenic component – that is a large number of genes each of small effect – with a variance that decreases linearly with age. Individuals are assumed to follow calendar period and cohort specific incidence rates for breast and ovarian cancer.

The model is implemented in the pedigree analysis software [MENDEL](#) and can be used on families of an arbitrary size and structure. The model can incorporate mutation screening data in any combination of individuals and allows for the effects of reduced sensitivity of the BRCA1 and BRCA2 mutation testing techniques.

The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) recommends using BOADICEA in the assessment of breast cancer patients to determine eligibility for MRI screening (see [NICE CG41 Familial breast cancer – Full guideline](#)).

1.0 Input pedigree

1.1 Input pedigree summary table

The input pedigree is summarised in the table(s) that follow. The index (the subject of the BOADICEA calculation) has the label 'T' in the Tgt column.

Name	Tgt	IndivID	FathID	MothID	Sex	Twin	Status	Age	Yob	1BrCa	2BrCa	OvCa	ProCa	PanCa	Gtest	Mutn	Ashkn
1luigia	T	1	2	3	F		alive	55	1956	51	53						
2PIA		3			F		dead	91	1918								
3PIO		2	4	5	M		dead	76	1915								
4gino		4			M		dead	80	1896								
5gina		5			F		dead	90	1900								
6luigi		6	4	5	M		dead	56	1927				55				
7lia		7			F		alive	90	1921								
8giusy		8	6	7	F		alive	46	1966	37							
9giuly		9	6	7	F		dead	48	1959	41							

2.0 BOADICEA risk calculation results

Index or subject of the BOADICEA calculation

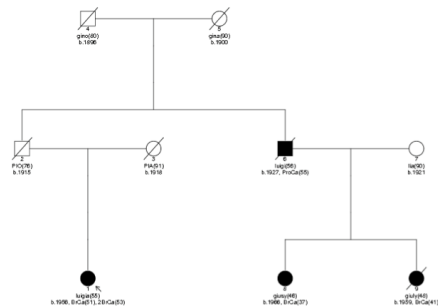
Firstname/identifier of index: ██████████

Unique identifier of index: 1

The BOADICEA model predicts the following BRCA1/BRCA2 mutation carrier probabilities and breast/ovarian cancer risks for this individual:

Genetic status	Mutation carrier probabilities
No mutation	0.3874
BRCA1	0.1995
BRCA2	0.4130

Cancer risks have not been computed



Model parameters	
Family member	luigia (1)
Mutation frequencies	UK BRCA1: 6.394d-4 BRCA2: 0.00102
Mutation search sensitivities	Default BRCA1: 0.7 BRCA2: 0.8

duplicaz p. Pro634 Gin fs*3
esone 11 BRCA1

MODELLI DI PREDIZIONE DEL RISCHIO BRCA PRO

BRCAPRO is a statistical model, with associated software, for assessing the probability that an individual carries a germline deleterious mutation of the BRCA1 and BRCA2 genes, based on family history of breast and ovarian cancer, based on his or her family's history of breast and ovarian cancer, including male breast cancer and bilateral synchronous and asynchronous diagnoses. BRCAPRO uses a Mendelian approach that assumes autosomal dominant inheritance. This assumption is supported extensively by previous linkage analyses. Age-dependent penetrances and prevalences are based on a systematic review of the literature. BRCAPRO was originally developed as part of the Duke SPORE in breast cancer from 1995 to 1999, with Don Berry and Giovanni Parmigiani as project leaders. It is currently distributed free of charge for research and counseling use, either as stand-alone software or via the BayesMendel R library, or via the genetic counseling package CaGene, by David Euhus at UTSW. The latter has been licensed to over one thousand sites, including most high risk clinics within large academic medical centers, who are using the model in both counseling and research.

NEWS: Recent updates to the BRCAPRO software include:

- Pedigrees of any size with relatives of all degrees can be included
- Competing risks for developing non-breast and non-ovarian cancers are included in the carrier probability calculation.
- Updated penetrance estimates for breast and ovarian cancers
- Oophorectomy history can be included in the model
- Molecular marker information can be included in the model



Gene5.1

Proband 50

Genitourinary	Hepatobiliary	Common Cancers	BayesMendel Cancers
Cervical	Bile duct	DCIS	Invasive Breast
Fallopian Tube	Gallbladder	Prostate	Ovarian
Germ Cell	Hepatocellular	Lung	Colorectal
Testicular	Nervous System	Bladder	Endometrial
Ureter/Renal pelvis	Acoustic neuroma	Skin - Basal	Pancreas
	Schwannoma	Skin - Squamous	Melanoma
Gastrointestinal	Other CNS	Lymphoma-NH	
Anal	Pediatric	Lymphoma-H	
Duodenum	Hepatoblastoma	Kidney	
Esophagus	Neuroblastoma	Leukemia	
Gastric	Retinoblastoma	Thyroid - Medullary	
Small Bowel	Wilm's Tumor	Thyroid - other	
	Other	Head and Neck	
Endocrine	Carcinoid		
Adrenal Cortical	APUDoma		
Pancreatic (islet)	Desmoid		
Parathyroid	Sarcoma		
Pheochromocytoma	Sebaceous Gland		
Pituitary	Other - specify		

Done

Italian Cagene

22/11/2010

Modelli di probabilità per le mutazioni nei geni BRCA

Stampa
Esci

BRCA1	Probabilità del Probando
Couch (U. Penn)	0.050
Shattuck-Eidens (Myriad I)	0.230
BRCAPRO	0.031

BRCA2	Probabilità del Probando
BRCAPRO	0.963

BRCA1 o 2	Probabilità del Probando
NCI CART	Nessuna
Myriad.com (MyriadII)	0.180
BRCAPRO	0.991

MODELLO ITALIANO: Si

Informazioni sulla famiglia
 Numero dei membri: 12
 Affetti da tumore alla mammella: 4
 Affetti da tumore all'ovaio: 0
 Affetti da tumore alla mammella&Ovaio: 0
 Affetti da tumore alla mammella bilaterale: 2

Ontario FHAT: 26

I valori sono espressi come probabilità
 "nessuna" significa che non è possibile effettuare alcun calcolo

CancerGene Versione 3.4b
 Myriad.com table Luglio 2003

Copyright © The University of Texas, 1998-2004. All rights reserved.

Output Manager Modello di Claus BRCAPRO BRCA Prob. Modello di Gail

Trp2629X esone 17 BRCA2

CRITERI ADOTTATI PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO FAMILIARE

Profilo 1 - Familiarità con rischio assimilabile alla popolazione generale:

- 1 familiare di primo grado diagnosticato dopo i 40 anni
- 2 familiari di primo grado diagnosticati dopo i 60 anni
- senza alcuna delle condizioni che seguono

Profilo 2 - Familiarità con rischio moderatamente più elevato rispetto alla popolazione generale:

- 2 familiari di primo grado con diagnosi tra i 50-59 anni
- 2 familiari di secondo grado del ramo materno con diagnosi di cancro mammario a < 50 anni
- 1 familiare di primo o secondo grado con diagnosi di cancro mammario 50-59 anni + 1 familiare di primo o secondo grado con diagnosi di cancro ovarico ad ogni età
- senza alcuna delle condizioni che seguono.

Profilo 3 - Familiarità con rischio molto elevato e relativi criteri per considerare l'invio alla consulenza genetica

Storia personale o familiare di:

- Maschio con carcinoma mammario
- Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico
- Donna con carcinoma mammario con le seguenti caratteristiche:
 - < 36 anni, con o senza storia familiare
 - < 50 anni con carcinoma bilaterale, con o senza storia familiare
 - < 50 anni e 1 o più parenti di primo grado con:
 - carcinoma mammario < 50 anni
 - carcinoma ovarico a qualsiasi età
 - carcinoma mammario bilaterale
 - carcinoma mammario maschile
 - >50 anni solo se storia familiare di carcinoma mammario o ovarico in 2 o più parenti in primo grado tra loro (di cui uno in primo grado con lei)
- Donna con carcinoma ovarico e un parente di primo grado con:
 - carcinoma mammario < 50 anni
 - carcinoma ovarico a qualsiasi età
 - carcinoma mammario bilaterale
 - carcinoma mammario maschile
- storia familiare di carcinoma mammario o ovarico in > 2 parenti di primo grado (di cui uno in primo grado con lei)
- Mutazione nota di BRCA1, BRCA2, P53.

Nota: -Familiare di 1° grado = madre, sorella, figlia, nonna paterna, zia paterna.

Familiare di 2° grado = nipote, nonna materna, zia materna

DIAGNOSI MOLECOLARE DI BRCA1 E 2 NEGLI AFFETTI

-RISCHIO =/ > 10% IN BASE AI SOFTWARE DI PREDIZIONE

-PROFILO 3 “FAMILIARITA’ CON RISCHIO MOLTO ELEVATO”

IN PARTICOLARE:

ETA’ < 36 ANNI

DUE O PIU’ PARENTI DI I GRADO CON CA MAMMARIO < 50 ANNI

CA MAMMARIO BILATERALE

CA MAMMARIO E OVARICO

**DIAGNOSI MOLECOLARE DI BRCA1 E 2
NEI NON AFFETTI**

RICERCA DI MUTAZIONE FAMILIARE NOTA DI BRCA1/2

-DIAGNOSI PRESINTOMATICA IN SOGGETTI SANI

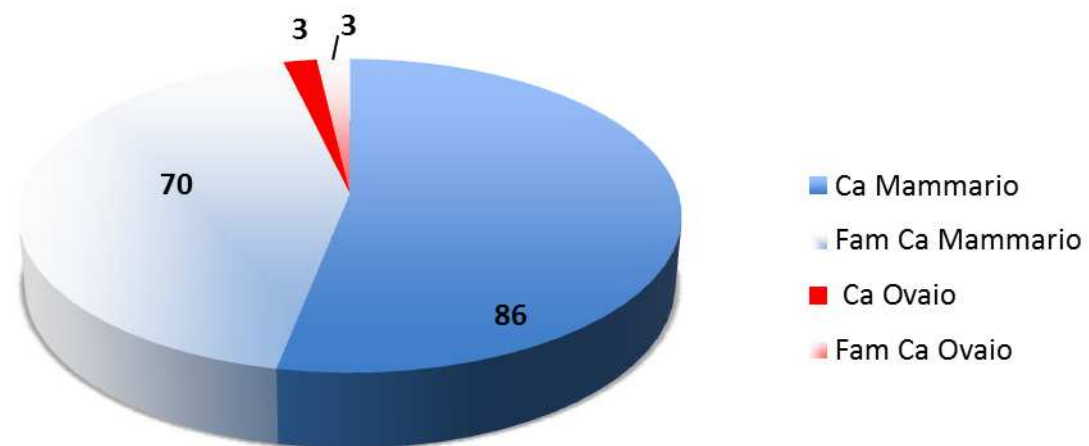
**-PERCORSO DI CONSULENZA PRE TEST E POST TEST
INTEGRATO DALLA CONSULENZA PSICOLOGICA**

**CALCOLO DEL RISCHIO
NEI NON AFFETTI**

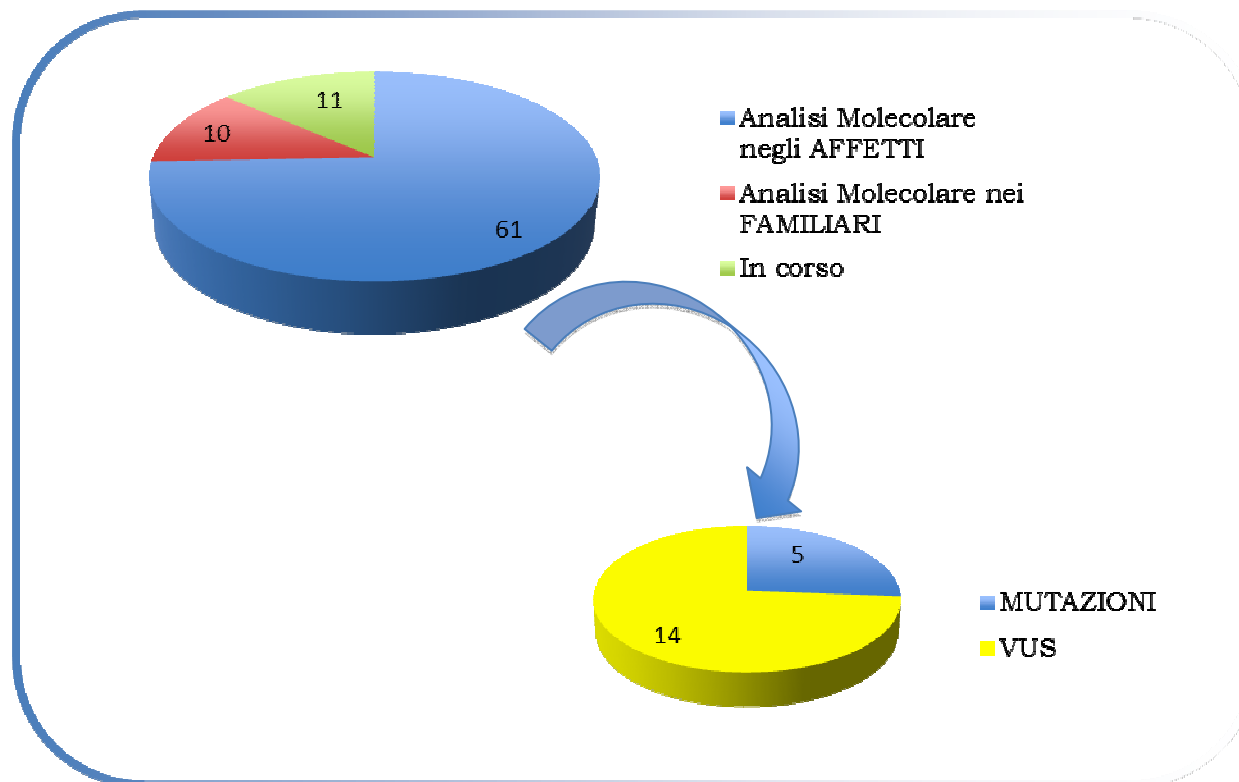


**SE >25% INCLUSIONE NEL
PROGRAMMA DI SCREENING MEDIANTE RMN
(DR CORCIONE)**

162 CONSULENZE ONCOGENETICHE EFFETTUATE DAL NOSTRO SERVIZIO 2010-OGGI



ANALISI MOLECOLARE BRCA1 E 2 EFFETTUATA NELL' 80% CASI



**10 FAMILIARI HANNO INTRAPRESO IL
PERCORSO PRESINTOMATICO:
CONSULENZA GENETICA, PSICOLOGICA E
RICERCA DELLA MUTAZIONE FAMILIARE**

**RISULTATI TUTTI NON PORTATORI TRANNE UNA
PAZIENTE**

**VARIAZIONI IDENTIFICATE:
MUTAZIONI PATOGENETICHE E VUS
(VARIANTS OF UNCERTAIN
SIGNIFICANCE)**

MUTAZIONI PATOGENETICHE

**BRCA1 duplicaz p. Pro634 Gin fs*3
esone 11**

**BRCA2
Trp2629X esone 17
IN DUE SORELLE**

**c.202_204 delA esone 3
IN DUE PAZIENTI NON CORRELATI**

**C.10099 delT fs*3312 esone 27
IN UNA PAZIENTE**

c.432delA fs*79 esone 3

VUS

**IN CIRCA IL 10% DELLE ANALISI IL
RISULTATO E' UNA VUS : VARIAZIONE
IL CUI SIGNIFICATO PATOGENETICO,
CIOE' LA CORRELAZIONE CON LA
PATOLOGIA, NON E' NOTO**

**BRCA1 E BRCA2 SONO GENI GRANDI
NON CI SONO STUDI DI POPOLAZIONE
AD OGGI**

VUS: VARIANTS OF UNCERTAIN SIGNIFICANCE

ENIGMA

(Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles)

[Home](#) | [Eligibility](#) | [Working Groups](#) | [Steering Committee](#) | [Members](#) | [Meetings](#) | [Publications](#) | [Useful Links](#) | [Contacts](#)

ENIGMA is a consortium of investigators focused on determining the involvement of all unclassified variants (UV), also called variants of uncertain significance (VUS), in the BRCA1 and BRCA2 tumor suppressor genes, in predisposition to breast and ovarian cancer.

The purpose of this research-based Consortium is to facilitate classification of variants through collaborative large-scale projects by sharing data and improving classification methods.

Co-ordination of ENIGMA has received funding from: The National Institutes of Health Recovery Act supplement award (CA116167Z) [2010-2012]
A Breast Cancer Specialized Program of Research Excellence (SPORE) at the Mayo Clinic (P50 CA116201) [2009-Present]

[ENIGMA Variant Submission Guidelines](#)

[ENIGMA Proposal Form](#)



REVIEW

A Guide for Functional Analysis of *BRCA1* Variants of Uncertain Significance

Gaël A. Millot,¹¹ Marcelo A. Carvalho,^{2,3†} Sandrine M. Caputo,⁴ Maaïke P.G. Vreeswijk,⁵ Melissa A. Brown,⁵ Michelle Webb,⁷ Etienne Rouleau,⁴ Susan L. Neuhausen,⁹ Thomas v. O. Hansen,⁹ Alvaro Galli,¹⁰ Rita D. Brandão,¹¹ Marinus J. Blok,¹¹ Aneliya Velkova,¹² Fergus J. Couch,¹³ and Alvaro N.A. Monteiro^{12,*} on behalf of the ENIGMA (Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles) Consortium Functional Assay Working Group

Human Mutation

OFFICIAL JOURNAL
HGVS
HUMAN GENOME
VARIATION SOCIETY
www.hgvs.org

CORRELAZIONE TRA ISTOTIPO E MUTAZIONI IN BRCA1 E 2

-BRCA1 E IL TRIPLO NEGATIVO BASAL LIKE

- ETEROGENEITA' NEI CASI DA BRCA2 E NON CORRELATI A BRCA

Table 1 Association of *BRCA1*-, *BRCA2*-, non-*BRCA1/2*- or *BRCAX*-associated cancers with the molecular/immunohistochemical breast cancer subtypes

Familial breast cancer class	Breast cancer subtype <i>n</i> (%)						Number of analysed tumours	Classification tool	Reference
	Basal-like	HER2-enriched	Luminal B	Luminal A	Normal-like	Not-classified ^a			
<i>BRCA1</i>	11 (61.1)	–	4 (22.2)	1 (5.6)	–	2 (11.1)	18	IHC ^b	Melchor et al. (2008)
	14 (73.6)	–	3 (15.8)	1 (5.3)	1 (5.3)	–	19	Hu centroids	Waddell et al. (2010a)
	29 (85.4)	–	1 (2.9)	1 (2.9)	3 (8.8)	–	34	PAM50	Jonsson et al. (2012)
<i>BRCA2</i>	3 (18.8)	–	6 (37.5)	2 (12.5)	–	5 (31.2)	16	IHC ^b	Melchor et al. (2008)
	5 (16.7)	1 (3.3)	12 (40.0)	10 (33.3)	2 (6.7)	–	30	Hu centroids	Waddell et al. (2010a)
	5 (12.8)	2 (5.1)	22 (56.4)	9 (23.1)	1 (2.6)	–	39	PAM50	Jonsson et al. (2012)
<i>BRCAX</i>	7 (14.0)	9 (18.0)	7 (14.0)	18 (36.0)	–	9 (18.0)	50	IHC ^b	Honrado et al. (2007)
	2 (7.1)	4 (14.3)	7 (25.0)	13 (46.5)	–	2 (7.1)	28	IHC ^b	Melchor et al. (2008)
	5 (20.0)	4 (16.0)	2 (8.0)	13 (52.0)	1 (4.0)	–	25	Hu centroids	Waddell et al. (2010a)
	33 (16.9)	30 (15.4)	34 (17.4)	59 (30.2)	21 (10.8)	18 (9.2)	195	PAM50	Jonsson et al. (2012)

Bold values represent the predominant molecular/immunohistochemical subtype within a familial breast cancer class

BRCA COME BIOMARKER PER LA RISPOSTA ALLA TERAPIA

ALTHOUGH SEVERAL STUDIES HAVE REPORTED A PROFOUND HYPERSENSITIVITY TO APOPTOSIS IN BRCA1- AND/OR BRCA2-DEFICIENT BREAST CANCER CELL LINES WHEN TREATED WITH POTENT INHIBITORS OF THE ENZYME POLY (ADP-RIBOSE) POLYMERASE,12-14 MITOXANTRONE, ETOPOSIDE, CISPLATIN, AND DOXORUBICIN,15-18

UNFORTUNATELY THERE IS NO CONSENSUS REGARDING THE MOST EFFECTIVE CHEMOTHERAPY REGIMEN IN BRCA MUTATION CARRIERS.

RICERCA DI BIOMARKERS PER LA RISPOSTA ALLA TERAPIA

**ANALISI DI POLIMORFISMI IN GENI ASSOCIATI ALLA FARMACOGENETICA DEI TAXANI
MEDIANTE SNP GENOTYPING REAL-TIME PCR**

POPOLAZIONE: 95 SOGGETTI CON CARCINOMA MAMMARIO DIAGNOSTICATO ISTOLOGICAMENTE IN TERAPIA
CON TAXANI

PROGRAMMA DI RICERCA REGIONE UNIVERSITÀ 2007-2009 AREA 1A "INNOVATIVE RESEARCH"

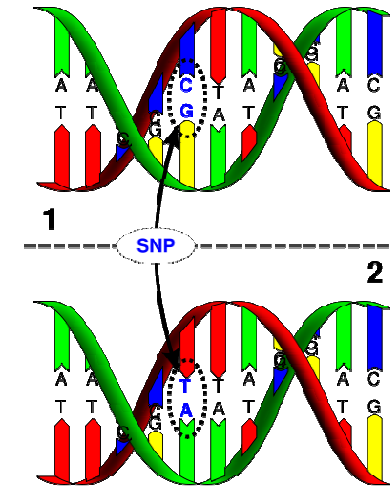
**"THE CONTRIBUTION OF NOVEL TECHNOLOGIES TO THE IMPROVEMENT OF DIAGNOSIS/THERAPIES
IN BREAST CANCER BY EXPLORATING SUSCEPTIBILITY GENES/FACTORS"**

RESPONSABILE SCIENTIFICO
PROF. ALESSANDRA FERLINI

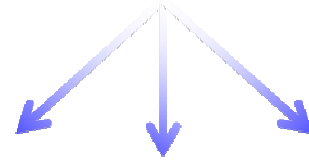
SNP: SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM

GENOMA UMANO : 3X 10⁶ SNPS

60.000 NELLE REGIONI CODIFICANTI



**METABOLISMO DEI
FARMACI**



**TRASPORTO DEI
FARMACI**

**BERSAGLI
MOLECOLARI DEI
FARMACI**

Che cosa comporta un SNP

...GG**T**AACTG...

...GG**C**AACTG...

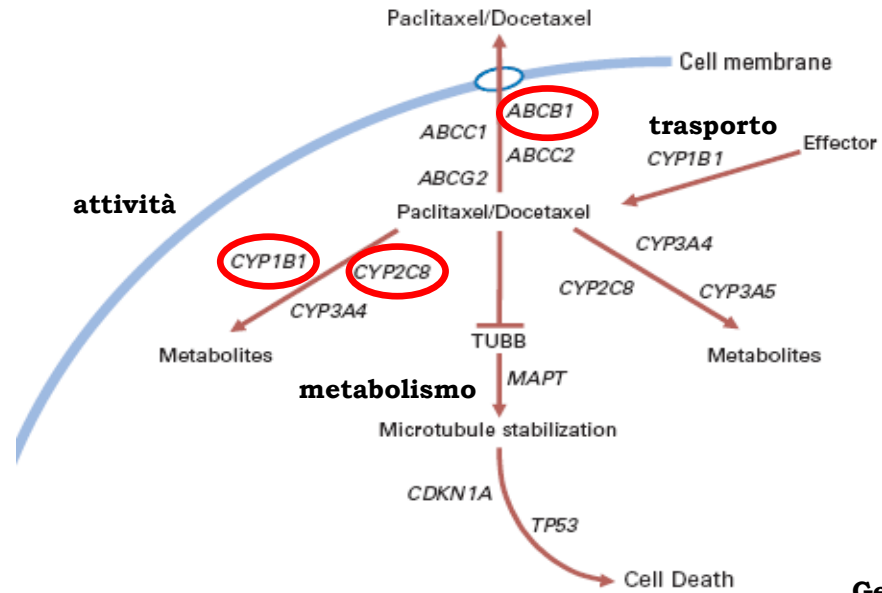


La produzione di una proteina diversa
dalla proteina *wild type*



- Meno efficacia nel trattamento farmacologico
- Tossicità maggiore

TURNOVER DEI TAXANI



Gene	Funzione	SNP	Effetto
ABCB1/M DR1	Transporto	3435 C>T 1236 C>T 2677 G>T/A	Riduzione attività
CYP2C8	DME	*3 (416 G>A; 1196 A>G) *4 (792 C>G) *2 (805 A>T)	Riduzione attività
CYP1B1	DME	*3 (4326 C>G)	Riduzione attività

Association of *CYP1B1* with hypersensitivity induced by Taxane therapy in breast cancer patients

Roberta Rizzo · Federica Spaggiari ·
Monica Indelli · Giorgio Lelli · Olavio R. Baricordi ·
Paola Rimessi · Alessandra Ferlini

Table 1 Baseline patients characteristics

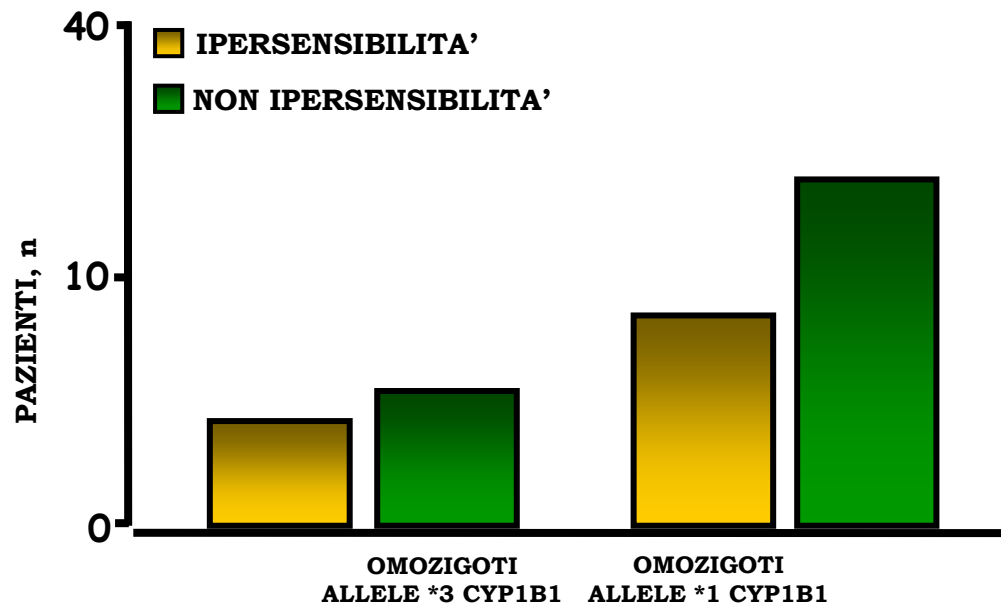
Characteristics	Patients (95) N (%)
Mean age ± SD (years)	57 ± 10
Sex	94 females, 1 male
Histotype	
Ductal	62 (65%)
Lobular	14 (15%)
Mixed	8 (9%)
Apocrine	6 (6%)
Medullary	1 (1%)
Micropapillary	2 (2%)
Metaplastic	1 (1%)
Poorly differentiated adenocarcinoma	1 (1%)
Taxane-based chemotherapy	
Paclitaxel	25 (26%)
Adjuvant	2 (2%)
Locally advanced disease	2 (2%)
Metastatic disease	21 (22%)
Docetaxel	70 (74%)
Adjuvant	50 (53%)
Locally advanced disease	6 (6%)
Metastatic disease	14 (15%)

Table 2 The Taxane-dependent toxicities

Toxicity	Patients N (%)
Haematologic toxicity (NCI)	86
Neutropenia grade	
3	12 (14%)
4	19 (22%)
Neurotoxicity (NCI)	86
Sensory neuropathy grade	
1	1 (1%)
2	6 (7%)
3	0
4	0
Hypersensitivity reaction	95
Present	23 (24%)
Absent	72 (76%)

Toxicity was evaluated accordingly to National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria, version 3.0 [20]

IPERSENSIBILITA'



IN 95 SOGGETTI ANALIZZATI È STATO OSSERVATO UN INCREMENTO CLINICAMENTE RILEVANTE DI REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ (OR:7.4) NEI PAZIENTI OMOZIGOTI PER LA VARIANTE DELL'ALLELE *1 CYP1B1. L'OMOZIGOSI PER LA VARIANTE DELL'ALLELE *3 CYP1B1 AL CONTRARIO PROTEGGE DALLA REAZIONE DI IPERSENSIBILITÀ (OR:0.13)

CONCLUSIONI

- ✓ POSSIBILE ASSOCIAZIONE TRA LA VARIANTE ALLELICA *3 DEL GENE CYP1B1 E LA PROTEZIONE DALL' IPERSENSIBILITÀ
- ✓ CYP1B1 COME BIOMARKER UTILE NELLA DEFINIZIONE A PRIORI DEI SOGGETTI CON RISCHIO DI SVILUPPARE TOSSICITÀ IN SEGUITO A TRATTAMENTO CON TAXANI

RINGRAZIAMENTI



Dott.ssa R. Rizzo
Dott.ssa F. Spaggiari

U.O. GENETICA MEDICA

Prof.ssa A. Ferlini

Dott.ssa F. Gualandi

Dott.ssa S. Bigoni

Dott. S. Fini

Dott.ssa G. Parmeggiani

Dott.ssa E. Italyankina

Dott.ssa A. Armaroli

Dott.ssa A. Ravani

Dott.ssa P. Rimessi

Dott.ssa A. Venturoli

Dott.ssa C. Trabanelli

***I COLLEGHI DELLE U.O. DI SENOLOGIA, CHIRURGIA,
ANATOMIA PATOLOGICA E ONCOLOGIA***