

Rischio eredo - familiare per il carcinoma della mammella

Premessa

A seguito di quanto indicato nella delibera di Giunta Regionale n. 1035/2009 “Strategia regionale per il miglioramento dell’accesso ai servizi di specialistica ambulatoriale in applicazione della DGR 1532/2006”, che contiene, fra gli altri, provvedimenti relativi all’allargamento delle fasce di età dello screening della mammella e al rischio eredo-familiare, è stato costituito il gruppo di lavoro “Rischio eredo-familiare per il carcinoma della mammella”, Determinazione del Direttore Generale Sanità e Politiche sociali della Regione Emilia-Romagna n. 8295 del 31/08/2009, con gli obiettivi di:

- 1) condivisione dei criteri per l’identificazione di donne a rischio eredo-familiare per il tumore della mammella definendo strumenti da adottare per la valutazione dei livelli di rischio incrementale.
- 2) definizione ed identificazione dei percorsi diagnostico-terapeutici e di sorveglianza delle donne così identificate.
- 3) definizione dei compiti e dei ruoli dei centri screening, dei centri Spoke diagnostico-terapeutici e dei centri specialistici Hub di genetica.
- 4) identificazione dei criteri per la definizione di centro Hub e di centro Spoke.

Fattori di rischio e metodi per la valutazione del rischio di neoplasia mammaria

Studi epidemiologici di prevalenza hanno rilevato che circa 5-10% delle donne ha una sorella o la madre con neoplasia mammaria e circa il doppio di queste ha un familiare di primo o secondo grado con neoplasia mammaria. Il rischio conferito dalla familiarità è stato valutato in molteplici studi epidemiologici con evidenza di risultati in generale coerenti. In una analisi di 38 studi il rischio relativo di sviluppare un carcinoma mammario conferito dalla presenza di un familiare di primo grado era di 2,1 e tale rischio aumentava con il numero di parenti affetti e con il diminuire dell’età alla diagnosi. Tuttavia è bene considerare che quando si impiega la storia familiare per valutare il rischio di neoplasia mammaria deve esserne presa in considerazione l’accuratezza e la completezza. Infatti può accadere che la storia familiare sia riportata in modo errato o che la persona non sia correttamente a conoscenza di familiari con neoplasia mammaria. Inoltre può succedere che famiglie di piccole dimensioni o eventi di morti premature limitino l’informazione ottenibile dalla storia familiare stessa. Ancora casi di neoplasia mammaria od ovarica sul versante paterno della famiglia generalmente coinvolgono parenti più lontani rispetto a quanto accade sul versante materno e ciò può rappresentare un’informazione più difficile da acquisire.

Come è noto oltre alla familiarità vi sono diversi altri fattori di rischio e pertanto al fine di valutare il rischio complessivo di cancro al seno, nel corso del tempo, nel modo più accurato possibile, devono essere valutati tutti i fattori di rischio noti. Di seguito sono riportati i fattori di rischio di neoplasia mammaria ad oggi noti.

Fattori di rischio

Storia familiare di cancro al seno nei parenti

- età di insorgenza di cancro al seno
- bilateralità della malattia
- grado di parentela (primo o superiore)
- più casi in famiglia (in particolare su un lato)
- altri tumori correlati ad esordio precoce (per esempio, ovaio)
- numero di individui sani (grandi famiglie con molti parenti non affetti avranno una probabilità minore di essere portatori di mutazione genica).

Fattori di rischio riproduttivo ed ormonali

- esposizione prolungata agli estrogeni endogeni (menarca precoce e menopausa tardiva aumentano il rischio di cancro del seno)
- terapia ormonale sostitutiva (>5 anni) dopo la menopausa è associata ad un significativo aumento del rischio. In una meta-analisi di grandi dimensioni il rischio sembra aumentare cumulativamente del 1-2% per anno, fino a scomparire entro 5 anni dalla cessazione. Un'altra meta-analisi ha, addirittura, suggerito ci possa essere un incremento del 24% del rischio di cancro al seno sia durante l'uso corrente del contraccettivo orale che 10 anni dopo. L'età alla prima gravidanza influenza il rischio relativo di cancro al seno, dal momento che una prima gravidanza in età precoce offre una certa protezione, mentre le donne che hanno il primo figlio ad un'età superiore a 30 anni presentano un rischio doppio delle donne che partoriscono ad un'età inferiore ai 20 anni.

Altri fattori di rischio

- obesità, dieta e carenza di esercizio fisico sono probabilmente interconnessi
- la densità mammografica è forse il fattore di rischio unico più importante valutabile, ma può avere una sostanziale componente ereditaria.
- altri fattori di rischio quale l'assunzione di alcool hanno un effetto piuttosto piccolo.

Pertanto vi sono fondamentalmente due tipi di domande relativamente al rischio di sviluppare una neoplasia mammaria:

- qual è la probabilità di sviluppare il carcinoma mammario in un dato arco temporale, comprendendo l'arco temporale della vita?
- qual è la probabilità di essere portatore di una mutazione ad alto rischio nota, quale BRCA1 o BRCA2?

Al fine di rispondere alle suddette domande sono stati sviluppati diversi modelli di predizione del rischio. Mentre alcuni modelli di valutazione del rischio sono finalizzati principalmente a dare risposta a una delle due domande, altri presentano una risposta anche all'altra domanda. Ad esempio, il modello BRCAPRO è volto principalmente a valutare la probabilità di mutazione, ma può avere anche il fine di valutare il rischio di cancro al seno nel corso del tempo. Il modello di Cuzick-Tyrer è stato sviluppato per valutare il rischio individuale di cancro al seno nel corso del tempo, ma fornisce anche una stima della probabilità di BRCA1/2 positività.

Gli attuali modelli di previsione del rischio sono basati su combinazioni di fattori di rischio e hanno una buona capacità predittiva globale, ma sono ancora piuttosto deboli nel prevedere quale particolare donna svilupperà la malattia.

Allo stato attuale, molti fattori di rischio non familiari noti non sono inclusi nei modelli di rischio (Tabella 1). In particolare, il fattore più importante, forse, a parte l'età, cioè la

densità mammografica non è ancora inserito. Ulteriori studi sono in corso per valutare se l'inclusione di altri fattori in modelli esistenti, come la densità mammografica, il peso e misurazioni sieriche di ormoni steroidei saranno in grado di migliorare la previsione.

Tabella 1

Known risk factors and their incorporation into existing risk models

	Relative risk at extremes	Gail model	Claus model	BRCAPRO model	Cuzick-Tyrer model	BOADICEA model
Prediction						
Amir and colleagues' [27] validation study ratio ^a		0.48	0.56	0.49	0.81	Not assessed
95% confidence interval [27]		0.54–0.90	0.59–0.99	0.52–0.80	0.85–1.41	Not assessed
Personal information						
Age (20–70 years)	30	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Body mass index	2	No	No	No	Yes	No
Alcohol intake (0–4 units) daily	1.24	No	No	No	No	No
Hormonal/reproductive factors						
Age at menarche	2	Yes	No	No	Yes	No
Age at first live birth	3	Yes	No	No	Yes	No
Age at menopause	4	No	No	No	Yes	No
Hormone replacement therapy use	2	No	No	No	Yes	No
Oral contraceptive pill use	1.24	No	No	No	No	No
Breast feeding	0.8	No	No	No	No	No
Plasma oestrogen	5	No	No	No	No	No
Personal breast disease						
Breast biopsies	2	Yes	No	No	Yes	No
Atypical ductal hyperplasia	3	Yes	No	No	Yes	No
Lobular carcinoma <i>in situ</i>	4	No	No	No	Yes	No
Breast density	6	No	No	No	No	No
Family history						
First-degree relatives	3	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Second-degree relatives	1.5	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Third-degree relatives		No	No	No	No	Yes
Age of onset of breast cancer	3	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Bilateral breast cancer	3	No	No	Yes	Yes	Yes
Ovarian cancer	1.5	No	No	Yes	Yes	Yes
Male breast cancer	3-5	No	No	Yes	No	Yes

BOADICEA = Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm. ^aExpected over observed cancer ratio (all models assessed underestimated cancer occurrence).

Metodi per la valutazione del rischio nel tempo

Stima manuale del rischio

Uno dei modi per valutare il rischio è tenere in considerazione i fattori di rischio più importanti, che in molte valutazioni cliniche sono riferibili alla storia familiare. Tale valutazione manuale del rischio è basata sulle tabelle di rischio di Claus (Tabella 2).

Tabella 2

CUMULATIVE RISK OF BREAST CANCER ACCORDING TO THE CLAU'S MODEL.					
No. of RELATIVES WITH BREAST CANCER AND THEIR AGE AT DIAGNOSIS	CUMULATIVE BREAST-CANCER RISK ACCORDING TO AGE				
	39 YR.	49 YR.	59 YR.	69 YR.	79 YR.
	percent				
One 1st-degree relative					
20-29 yr	2.5	6.2	11.6	17.1	21.1
30-39 yr	1.7	4.4	8.6	13.0	16.5
40-49 yr	1.2	3.2	6.4	10.1	13.2
50-59 yr	0.8	2.3	4.9	8.2	11.0
60-69 yr	0.6	1.8	4.0	7.0	9.6
70-79 yr	0.5	1.5	3.5	6.2	8.8
One 2nd-degree relative					
20-29 yr	1.4	3.5	7.0	11.0	14.2
30-39 yr	1.0	2.7	5.6	9.0	12.0
40-49 yr	0.7	2.1	4.5	7.6	10.4
50-59 yr	0.6	1.7	3.8	6.7	9.4
60-69 yr	0.5	1.7	3.8	6.7	9.4
70-79 yr	0.4	1.3	3.2	5.8	8.3
Two 1st-degree relatives					
Younger age at diagnosis 20-29 yr					
Older age at diagnosis					
20-29 yr	6.9	16.6	29.5	41.2	48.4
30-39 yr	6.6	15.7	27.9	39.1	46.0
40-49 yr	6.1	14.6	26.1	36.6	43.4
50-59 yr	5.5	13.3	23.8	33.5	39.7
60-69 yr	4.8	11.7	21.0	29.7	35.4
70-79 yr	4.1	9.9	17.9	25.6	30.8
Younger age at diagnosis 30-39 yr					
Older age at diagnosis					
30-39 yr	6.2	14.8	26.5	37.1	43.7
40-49 yr	5.6	13.4	23.9	33.7	39.9
50-59 yr	4.8	11.6	20.9	29.6	35.3
60-69 yr	4.0	9.6	17.5	25.1	30.2
70-79 yr	3.2	7.7	14.3	20.7	25.2
Younger age at diagnosis 40-49 yr					
Older age at diagnosis					
40-49 yr	4.8	11.7	21.0	29.8	35.4
50-59 yr	3.9	9.6	17.4	24.9	30.0
60-69 yr	3.0	7.5	13.9	20.2	24.6
70-79 yr	2.3	5.8	10.8	16.1	20.0
Younger age at diagnosis 50-59 yr					
Older age at diagnosis					
50-59 yr	3.0	7.5	13.8	20.0	24.5
60-69 yr	2.2	5.6	10.5	15.7	19.5
70-79 yr	1.6	4.2	8.1	12.4	15.8
Younger age at diagnosis 60-69 yr					
Older age at diagnosis					
60-69 yr	1.6	4.1	8.0	12.2	15.6
70-79 yr	1.2	3.0	6.1	9.8	12.8
Younger age at diagnosis 70-79 yr					
Older age at diagnosis					
70-79 yr	0.8	2.3	4.9	8.1	10.9

Modelli per la stima del rischio

Fino ai tempi più recenti i modelli più frequentemente utilizzati erano il modello di Gail e di Claus.

Modello di Gail

Il modello descritto da Gail si è focalizzato in particolare sui fattori di rischio non genetici, con limitate informazioni sulla storia familiare. I fattori considerati sono: l'età al menarca, il numero di precedenti biopsie mammarie, l'età al primo parto, il numero di parenti di primo grado con neoplasia mammaria. Nel modello di Gail il calcolo del rischio complessivo deriva dalla considerazione dei rischi competitivi e relativi intervalli, generando un tasso di rischio incrementale (Hazard rate) rispetto al rischio basale.

Il limite maggiore del modello di Gail è rappresentato dalla sola inclusione dei parenti di primo grado.

Modello di Claus

Il modello di Claus (tabella 2) è stato sviluppato a partire da un grande studio caso-controllo di popolazione. I dati erano basati su 4730 casi istologicamente documentati di carcinoma mammario con età 20-54 anni e su 4688 controlli ad essi appaiati sulla base della regione di appartenenza e della classe di età. In tale studio fu ottenuta la storia familiare attraverso interviste nei casi e nei controlli, in relazione all'occorrenza di carcinoma mammario nelle madri e sorelle. Così si giunse alla evidenza della esistenza di un singolo, raro allele autosomico dominante presente in 1/300 persone in grado di conferire un incremento della suscettibilità per carcinoma mammario. Il maggior svantaggio del modello di Claus è quello di non includere alcuno dei rischi non ereditari. Inoltre la concordanza con il modello di Gail è risultata relativamente scarsa. Un altro potenziale svantaggio è che le tavole di Claus riflettono il rischio della popolazione USA femminile nel 1980, mentre il rischio attuale sia in Europa che USA è più elevato. In conclusione le tavole di Claus possono sottostimare il rischio.

Modello BRCAPRO

Parmigiani ha sviluppato un modello bayesiano che incorpora la frequenza delle mutazioni BRCA1 e BRCA2 pubblicate, penetranza del carcinoma nei portatori della mutazione, la conoscenza dello status del paziente (affetto, non affetto o status sconosciuto) ed età dei parenti di primo e secondo grado del probando. Il vantaggio di questo modello è che include informazioni sia sui parenti affetti che non affetti e fornisce stime circa la probabilità di trovare una mutazione BRCA 1 e 2. Tuttavia nessun fattore di rischio non ereditario è compreso nel modello.

Modello di Cuzick-Tyrer

Tale modello è il primo che ha integrato la storia familiare alle misure surrogate di esposizione agli estrogeni ed alla patologia mammaria benigna (iperplasia atipica), in tal modo superando i difetti relativi ad altri modelli. In vari processi di validazione tale modello è quello che ha conseguito le migliori stime di predizione.

Modello BOADICEA

Il "Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm" (BOADICEA) è un altro modello per il calcolo del rischio di carcinoma mammario. Questo modello incorpora anche la valutazione della storia familiare di carcinoma mammario, ovarico, prostatico e pancreatico. BOADICEA calcola le probabilità di mutazione BRCA così come la probabilità di occorrenza di carcinoma mammario; tuttavia, pur confrontandosi positivamente con gli altri modelli, il modello BOADICEA

fornisce solo un limitato numero di configurazioni familiari; quindi non ne è quindi raccomandabile l'impiego.

Pertanto, data la incerta superiorità di un modello rispetto ad un altro e la non immediata fruizione di tali modelli da parte di utilizzatori occasionali, quali i medici di medicina generale, si propone l'impiego da parte di questi ultimi, al fine di un primo screening, della seguente tabella di stima semplificata del rischio familiare di carcinoma mammario. Tale tabella si caratterizza per una maggiore sensibilità e minore specificità e quindi una minore capacità predittiva del test positivo per quanto riguarda la individuazione del rischio elevato. Tuttavia tale strumento appare adeguato, in funzione della semplicità di impiego, per una prima valutazione, alla quale può seguire presso un centro Spoke, cui il soggetto va riferito, una valutazione con un modello di predizione del rischio come il modello di Cuzick-Tyrer, che tra gli altri parrebbe quello che ha conseguito le migliori stime.

Criteri adottati per la valutazione del rischio familiare

Lo schema successivo illustra i criteri attraverso i quali andranno valutati i livelli di rischio per le donne interessate. Essi sono ricavati dai criteri previsti dalle linee guida NICE e verranno valutati dal medico di medicina generale, dagli operatori dei centri screening o da eventuali altri professionisti di primo contatto. I centri Spoke diagnostico-terapeutici ed i centri specialistici Hub di genetica.

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

Strumento di selezione

Di seguito è riportato lo strumento di registrazione delle possibili condizioni da indagare sul rischio eredo-familiare per identificare le donne da avviare ai centri di senologia individuati come Spoke del percorso per la gestione del rischio eredo-familiare dei tumori della mammella.

Età d'insorgenza	Carcinoma mammario				Carcinoma ovarico qualunque	
	<40 anni	40-49 anni		50-59 anni		≥60 anni
		Bilaterale*	Monolaterale			
Madre	2	2	1	1	0	1
Sorella 1	2	2	1	1	0	1
Sorella 2	2	2	1	1	0	1
Figlia 1	2	2	1	1	0	1
Figlia 2	2	2	1	1	0	1
Nonna paterna	2	2	1	1	0	1
Zia paterna 1	2	2	1	1	0	1
Zia paterna 2	2	2	1	1	0	1
Nonna materna	1	1	1	0	0	1
Zia materna 1	1	1	1	0	0	1
Zia materna 2	1	1	1	0	0	1
Padre	2	2	2	2	2	-
Fratello	2	2	2	2	2	-
Cugina	0	0	0	0	0	0
Nipote	1	1	1	0	0	1

- Cerchiare i punteggi relativi ai casi riferiti e sommarli.
- Se la somma è < 2, il rischio è assimilabile a quello della popolazione generale; se uguale o superiore a 2, è indicato l'invio al centro di senologia individuato come spoke.

* Inserire qui se il primo tumore è insorto in questa fascia d'età, anche se il carcinoma controlaterale è insorto in fascia d'età diversa

Protocolli di sorveglianza periodica per profilo di rischio

Una volta inquadrato il livello di rischio da parte del centro Spoke oppure del centro specialistico Hub, il centro Spoke, a cui le donne andranno inviate, eseguirà la presa in carico delle stesse per cominciare ad eseguire i controlli periodici previsti dal livello di rischio rilevato. Di seguito sono indicati i protocolli di controllo periodico per i livelli individuati.

1) Profilo 1 basso rischio

Assimilabile alla popolazione generale; segue i protocolli dello screening

2) Profilo 2 medio rischio

40-44 a (percorso diagnostico) mammografia annuale + eventuali altri esami a discrezione del centro di senologia sulla base del referto mammografico

45-49 a (percorso screening) mammografia annuale + eventuali altri esami, secondo quanto previsto nel protocollo diagnostico-terapeutico del programma di screening mammografico

50-74 a (percorso screening) mammografia biennale + eventuali altri esami, secondo quanto previsto nel protocollo diagnostico-terapeutico del programma di screening mammografico

3) Profilo 3 alto rischio senza mutazione genetica accertata

25-34 a visita + ecografia semestrale

35-59 a visita + ecografia semestrale + mammografia annuale*

60-69 a visita + mammografia annuale*

70-74 a (percorso screening) mammografia biennale*

* RM secondo linee guida Foncam

3a) Profilo 3 alto rischio con mutazione genetica (BRCA1/2) accertata

< 25 a La proposta del test genetico viene fatta solo se ci sia un caso < 29 a. Solo nel caso in cui sia stata accertata positività genetica si prevede visita + ecografia semestrale

25-34 a visita + ecografia semestrale + RM annuale

35-54 a visita + ecografia semestrale + mammografia annuale + RM annuale

55-69 a visita + ecografia semestrale + mammografia annuale

70-74 a (percorso screening) mammografia biennale

Protocolli terapeutici

Prevenzione e trattamento nelle donne ad alto rischio profilo 3.

La gestione delle pazienti con alta probabilità di sviluppare, nel corso della loro esistenza un carcinoma mammario (e/o ovarico), in quanto portatrici di mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2, presenta degli aspetti ancora controversi.

La scelta di un atteggiamento di attesa vigile, con follow up intensivo, le modificazioni dello stile di vita (specie della dieta e dell'esercizio fisico), i programmi di farmaco prevenzione e la chirurgia preventiva (mastectomia e/o ovariectomia) sono opzioni che devono considerarsi fra loro complementari e non alternative, sebbene allo stato attuale le opzioni chirurgiche pare rappresentino la misura più efficace nella riduzione del rischio di tumore e consentano così un approccio combinato per la prevenzione del carcinoma ovarico - tubarico e mammario.

Counselling e trattamento

Nell'intervento di counselling ambulatoriale deve essere sempre considerata un'opzione l'intervento chirurgico di mastectomia profilattica bilaterale da offrire alle donne ad alto rischio o con mutazione BRCA1/2 deleteria.

Si associa infatti ad una riduzione del rischio di sviluppare un carcinoma mammario dell'85-90% e addirittura del 95% se abbinata o preceduta dall'ovariectomia, anche se non lo elimina del tutto.

Mastectomia profilattica controlaterale

Nelle donne in premenopausa appartenenti alla popolazione generale affette da carcinoma mammario, il rischio di sviluppare un carcinoma della mammella controlaterale è circa dell'1% per anno, mentre nelle pazienti con una mutazione dei geni BRCA1/2 è di almeno tre volte superiore.

La mastectomia profilattica controlaterale riduce il rischio di sviluppare un carcinoma controlaterale del 91-95%.

Salpingo-ovariectomia profilattica.

La predisposizione delle donne portatrici di mutazioni dei geni BRCA1/2 all'insorgenza anche di carcinomi ovarici (rischio cumulativo variabile tra il 20-40% nel corso della vita) giustifica il ricorso ad una ovariectomia profilattica, da proporre in prossimità del termine della fase riproduttiva della vita. L'efficacia dell'intervento si manifesta particolarmente in età premenopausale e soprattutto prima dei 40 anni di età.

L'associazione, alla ovariectomia, della salpingectomia è motivata da un aumentato rischio in queste pazienti anche di neoplasie tubariche.

Anche se la salpingo-ovariectomia profilattica riduce il rischio di carcinoma ovarico/tubarico di circa il 98%, non è possibile eliminare totalmente il rischio, per la possibile presenza di isole di tessuto ovarico nella riflessione peritoneale che potrebbero evolvere in carcinoma.

L'ovariectomia, in donne con predisposizione genetica, non solo è in grado di prevenire l'insorgenza del cancro ovarico, ma riduce anche considerevolmente l'incidenza del carcinoma della mammella, (con una riduzione pari al 50%) come conseguenza del minor stimolo estrogenico sulla ghiandola. Per tale motivo la ovariectomia profilattica (seguita comunque da regolari dosaggi ematici del Ca 125) associata ad una stretta sorveglianza mammaria si sta attualmente proponendo come efficace intervento preventivo nelle pazienti con mutazioni genetiche a carico di BRCA1/2.

La decisione di effettuare chirurgia profilattica deve prevedere:

- Consulenza genetica ed esecuzione preliminare del test genetico
- Consulenza multidisciplinare (genetista, oncologo, radiologo, senologo, chirurgo plastico, ginecologo)
- Consulenza psicologica sia nella fase decisionale che successiva all'intervento.
- Formulazione di un consenso che contenga una chiara ed esaustiva informazione soprattutto sulle complicazioni associate alla ricostruzione plastica mammaria, sull'accettabilità e l'impatto psicologico.

Chemioprevenzione.

L'aggiornamento delle Linee Guida ASCO (Visvanathan K. et al., JCO2009) ha confermato il ruolo del tamoxifene (20 mg./die per 5 anni) quale agente chemiopreventivo per le donne a rischio di insorgenza di carcinoma mammario (indice ≥ 2), nei confronti delle forme estrogeno-dipendenti, con beneficio per almeno 10 anni. Nelle donne in post-menopausa si può inoltre prendere in considerazione la somministrazione di raloxifene (60 mg./die per 5 anni), mentre l'impiego di inibitori dell'aromatasi, fenretinide o altri SERM non è al momento raccomandabile al di fuori di trial clinici.

Per quanto riguarda in particolare le donne portatrici di mutazione di BRCA1/2 i dati disponibili sono limitati.

E' stato valutato l'effetto del tamoxifene nella riduzione del rischio di carcinoma mammario nelle 10 donne partecipanti allo Studio **NSABP-P1** portatrici di mutazioni BRCA1/2 (**King Mcet al, JAMA 2001**): il tamoxifene **non** ha un effetto **statisticamente significativo** sul rischio di carcinoma mammario nelle donne con mutazione BRCA2 (RR=0.38; 95% CI 0.06-1.56), o nelle donne con mutazione BRCA1 (RR=1.67; 95% CI 0.32-10.70).

Nel **Trial Royal Marsden** solo 4 pazienti che hanno sviluppato carcinoma mammario presentavano la mutazione BRCA1/2, un numero insufficiente per determinare l'efficacia del tamoxifene come chemiopreventivo.

Pertanto al momento l'evidenza disponibile è limitata, in attesa di ulteriori analisi degli studi in corso.

Stili di vita e BRCA

Diversi studi prospettici di popolazione (EPIC: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, 2005; EURO CARE: studio di popolazione sulla sopravvivenza di pazienti oncologici in Europa, 2008; e CONCORD: analisi mondiale dei dati di sopravvivenza per cancro, 2008) hanno rilevato importanti differenze di mortalità tra i pazienti affetti da tumore maligno, per **stato socio-economico e stile di vita**.

Sono numerosi i dati raccolti da vari progetti di ricerca con l'obiettivo di identificare i principali elementi in grado di influenzare il rischio di carcinoma mammario:

- lo svolgimento di regolare **attività fisica** (almeno 3 ore a settimana) in post-menopausa si correla ad un minor rischio di carcinoma mammario rispetto a quanto accade alle donne sedentarie (Friedenreich C.M. et al., 2001, McTiernan A. et al., 2003, Pan S.Y. et al., 2009);
- l'aumento ponderale in età adulta e il **sovrappeso in epoca post-menopausale** si associano ad un rischio maggiore di carcinoma mammario (Lahmann P.H. et al., 2005);
- è confermato un aumento del rischio di carcinoma della mammella, colon e prostata in presenza di **sindrome metabolica, diabete e obesità** (Cowey S. et al., 2006; Alokail M.S. et al., 2009, Agnoli C. et al., 2010, ORDET). In particolare viene riconosciuta la capacità del tessuto adiposo (considerato una "ghiandola endocrina, esocrina e autocrina") di produrre una grande varietà di citochine e fattori di crescita ad azione pro-angiogenetica e pro-infiammatoria, tra cui la leptina, associata a peggiore prognosi del carcinoma mammario (Tilg H. et al., 2006);

- diversi studi epidemiologici hanno dimostrato che alti livelli di **insulina e IGF-1** si associano ad aumentato rischio di carcinoma mammario (Hankinson S.E. et al., 1998, Kaaks R. et al., 1996, Muti P. et al., 2002, Rinaldi S. et al., 2005, Toniolo P. et al., 2000, Verheus M. et al., 2006, Pollak M. et al., 2008).

Le indagini condotte per individuare le scelte alimentari potenzialmente in grado di modificare il rischio di insorgenza di neoplasie hanno confermato l'azione protettiva nei confronti del carcinoma mammario della cosiddetta "dieta **mediterranea**", a base di frutta, verdura, pesce, olio d'oliva (HR=0.85, p=0.003) in donne in post-menopausa, soprattutto in caso di tumori ER+/PgR- (Cottet V. et al., 2009, EPIC).

Lo studio WINS ha rilevato che un'alimentazione **povera di grassi** e accompagnata da un modesto calo ponderale può influenzare favorevolmente il decorso successivo alla diagnosi di carcinoma mammario (Hoy M.K. et al., 2009).

Un grande consumo di **folati** appare protettivo nelle donne in post-menopausa, in particolare nei confronti di carcinoma mammario ER- (Maruti S.S. et al., 2009).

La **carne rossa** potrebbe indurre la carcinogenesi tramite diversi meccanismi (alta disponibilità di ferro, ormoni promuoventi la crescita utilizzati per allevare gli animali, amine eterocicliche formatesi in seguito alla cottura, acidi grassi): dati recenti di uno studio di coorte prospettico hanno notato un aumento del rischio di carcinoma mammario con un maggior consumo di carni rosse (Cho E. et al., 2007), specialmente per le forme ER- e PgR+ (RR=1.97); uno studio danese in donne in post-menopausa ha mostrato un elevato rischio di carcinoma mammario nelle donne che consumano carne rossa e conservata (RR= 1.15 e RR=1.23, rispettivamente, per 25 gr/die).

L'assunzione di **vitamina D** è risultata essere inversamente correlata al carcinoma mammario nello studio del Nationale Health Service (NHS) (Shin M.H. et al., 2002).

Per quanto riguarda in particolare **le donne portatrici di mutazione BRCA**, l'eventuale impatto dello stile di vita e della dieta sul rischio di carcinoma mammario è stato valutato in alcuni studi:

- **l'introito calorico totale e il sovrappeso** in età adulta si correlano ad un maggior rischio di carcinoma mammario (Nkondjock A. et al.: "Diet, lifestyle and BRCA-related breast cancer risk among French-Canadians", 2006),
- è stata dimostrata una correlazione inversa tra **dieta sana** e rischio di carcinoma mammario (Nkondjock A. et al. "Diet quality and BRCA-associated breast cancer risk", 2007),
- **l'attività fisica** effettuata durante l'adolescenza sembra associarsi ad una riduzione del rischio di carcinoma mammario (King M.C. et al.: "Breast and ovarian cancer risk due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2", 2003).

In conclusione:

- e' evidente come la maggior parte degli studi soffra il limite dato dalle piccole dimensioni dei campioni esaminati.

- ad oggi non si possono trarre conclusioni definitive sull'influenza dei fattori alimentari o di altri aspetti dello stile di vita sul rischio di cancro nelle donne con mutazione BRCA, tuttavia, sulla base dei più recenti dati disponibili per la popolazione femminile generale, appare ragionevole e doveroso raccomandare alle donne a rischio genetico una dieta ricca di frutta e verdura, cereali integrali e legumi (Ghadirian P. et al., 2009), un limitato consumo di alcool e una regolare attività fisica (Begum P. et al., 2009).

Funzioni e attività dei centri Hub e Spoke e definizione dei criteri per l'identificazione dei centri Hub

Il modello organizzativo "Hub e Spoke" consta di una rete di strutture specializzate distribuite su tutto il territorio regionale, con funzioni diversificate, integrate nel percorso assistenziale dei pazienti e delle loro famiglie in maniera sistematica.

I centri di riferimento "Hub" individuati sono le strutture a cui vengono inviati i pazienti o i campioni biologici da analizzare quando è superata la soglia di complessità prevista nelle strutture "Spoke", come, per esempio, i sospetti profili ad alto rischio. I centri "Spoke", svolgono una funzione di riferimento per le problematiche del rischio eredo-familiare per tumori della mammella e dell'ovaio, sia assistenziali che formative, nel proprio ambito territoriale rispondendo alle richieste degli utenti, delle altre discipline mediche ed in particolare dei medici di medicina generale. Attraverso il collegamento in rete dei servizi, la rete "Hub and Spoke" ha l'obiettivo di garantire tempestività nella presa in carico dei pazienti e delle loro famiglie, appropriatezza e qualità nei livelli assistenziali, un adeguato counselling, equità nelle condizioni di accesso e di erogazione, rigorosa salvaguardia degli aspetti etici e sociali associati alle prestazioni della Genetica oncologica.

Organizzazione secondo il modello Hub and Spoke dei Servizi clinici e laboratoristici della Genetica oncologica

Hub – Centro regionale di riferimento	Spoke – Centro territoriale di riferimento
ATTIVITA' CLINICA	
Attività ambulatoriale.	Attività ambulatoriale.
Attività di consulenza genetica complessa* pre e post test in presenza di uno psicologo formato in modo specifico ad affrontare i problemi legati al rischio genetico	Attività di consulenza genetica semplice** per patologie oncologiche.
Conferma dei pazienti effettivamente candidati alla esecuzione del test genetico e loro esecuzione	Identificazione dei pazienti candidati alla esecuzione del test genetico e avvio degli stessi presso il centro Hub di riferimento.
Avvio al Centro Spoke per l'accesso ai protocolli di sorveglianza intensificata e/o di farmaco-prevenzione.	
E' preferibile che i Centri Hub e Spoke entrino a far parte della struttura organizzativa dei Dipartimenti oncologici. Comunque, in qualsiasi articolazione organizzativa siano collocati, dovranno prevedere la presa in carico complessiva delle pazienti finalizzata ad eseguire i controlli periodici più appropriati e, quando necessaria, la gestione attiva ed integrata del percorso diagnostico-terapeutico relazionandosi ai servizi coinvolti nel percorso stesso.	
Per i profili di sorveglianza e follow up vedi capitolo relativo	
ATTIVITA' DI LABORATORIO	
Laboratorio di Genetica molecolare: attività di ricerca delle mutazioni BRCA 1/2 e di eventuali altri geni di predisposizione.	
ATTIVITA' EPIDEMIOLOGICA	
Genetica epidemiologica in collaborazione con i Registri Tumori per la raccolta e la gestione dei dati della Regione Emilia-Romagna	Collabora per specifiche indagini epidemiologiche.

*Consulenza genetica complessa (prevista 1 ora di consulenza) quando siano presenti le condizioni previste dal profilo 3.

****Consulenza genetica semplice (previsti 40 minuti di consulenza) quando siano presenti le condizioni previste dal profilo 2**

I criteri per l'identificazione dei centri di riferimento per la Genetica oncologica sono basati sull'analisi e la valorizzazione dell'esistente e sulla necessità di individuare bacini di utenza sufficientemente ampi per garantire il mantenimento della competenza clinica e minimizzare il rapporto costo-efficacia.

I centri Hub per la genetica oncologica in riferimento ai servizi clinici e laboratoristici per gli individui ad alto rischio eredo-familiare per il carcinoma mammario devono disporre dei seguenti requisiti:

1. Attività ambulatoriale per counselling oncogenetico di profili ad alto rischio:

- Almeno 150 nuove consulenze/anno condotte da un genetista e/o oncologo con esperienza documentata in ambito oncogenetico, unitamente ad uno psicologo adeguatamente formato nella comunicazione del rischio oncologico.
- Capacità di utilizzo dei diversi modelli di stima del rischio (Cuzick-Tyrer) per l'identificazione degli individui candidati all'analisi genetica
- Le attività del centro Hub dovranno essere strettamente correlate con i centri Spoke individuati nelle U.O. che svolgono i controlli periodici previsti dai percorsi diagnostico-terapeutici e preferibilmente inserite nell'ambito dei Dipartimenti oncologici.
- Per il counselling oncogenetico occorrono locali dedicati. I soggetti a rischio non sono pazienti oncologici ma persone sane. Deve essere prestata la massima attenzione a garantire percorsi differenziati.

2. Attività di laboratorio di genetica molecolare per la ricerca di mutazioni BRCA1/2 e di altri geni predisponenti al carcinoma mammario e/o ovarico:

- I test dovranno essere eseguiti con metodiche "gold standard" (sequenziamento diretto degli esoni e delle giunzioni introniche di entrambi i geni). Inoltre dovranno essere garantiti per tali geni l'esecuzione di indagini di II livello quali la ricerca di riarrangiamenti genici non identificabili con il sequenziamento (MLPA -Multiple Ligation Probe Assay) Ogni laboratorio potrà sviluppare nuove tecniche di analisi purché vengano garantiti risultati di sensibilità e specificità delle metodiche standard.
- La refertazione dei test dovrà avvenire entro 6 mesi dal prelievo. In casi particolari, quali quelli necessari alla corretta scelta terapeutica, il laboratorio deve eseguire il test in 4 settimane.

3. Attività di valutazione dell'attività e di genetica epidemiologica in collaborazione con i Registri Tumori per la raccolta e la gestione dei dati.

- Il centro Hub, in collaborazione con i centri Spoke, deve assicurare la completa raccolta, registrazione e conservazione dei dati di attività per permettere il continuo e completo monitoraggio dell'intervento e dei diversi protocolli adottati.
- Ogni centro Hub deve garantire la massima integrazione e collaborazione con la rete dei Registri Tumori operante in Emilia-Romagna in termini di registrazione dei casi, loro corretta identificazione, monitoraggio dell'attività e sviluppo di progetti di ricerca ad hoc.

I Centri di senologia Spoke dovranno garantire, come da protocollo per i rischi medio-alti, le attività di sorveglianza mediante ecografia mammaria e pelvica, mammografia, RM, esami microinvasivi (agoaspirati, biopsie mediante le tecniche validate di uso comune,

biopsie in guida RM ecc.), attraverso la presa in carico complessiva ed attiva delle donne interessate.

- Il numero delle prestazioni erogate complessivamente dal Centro deve essere almeno di 5000 esami/anno.

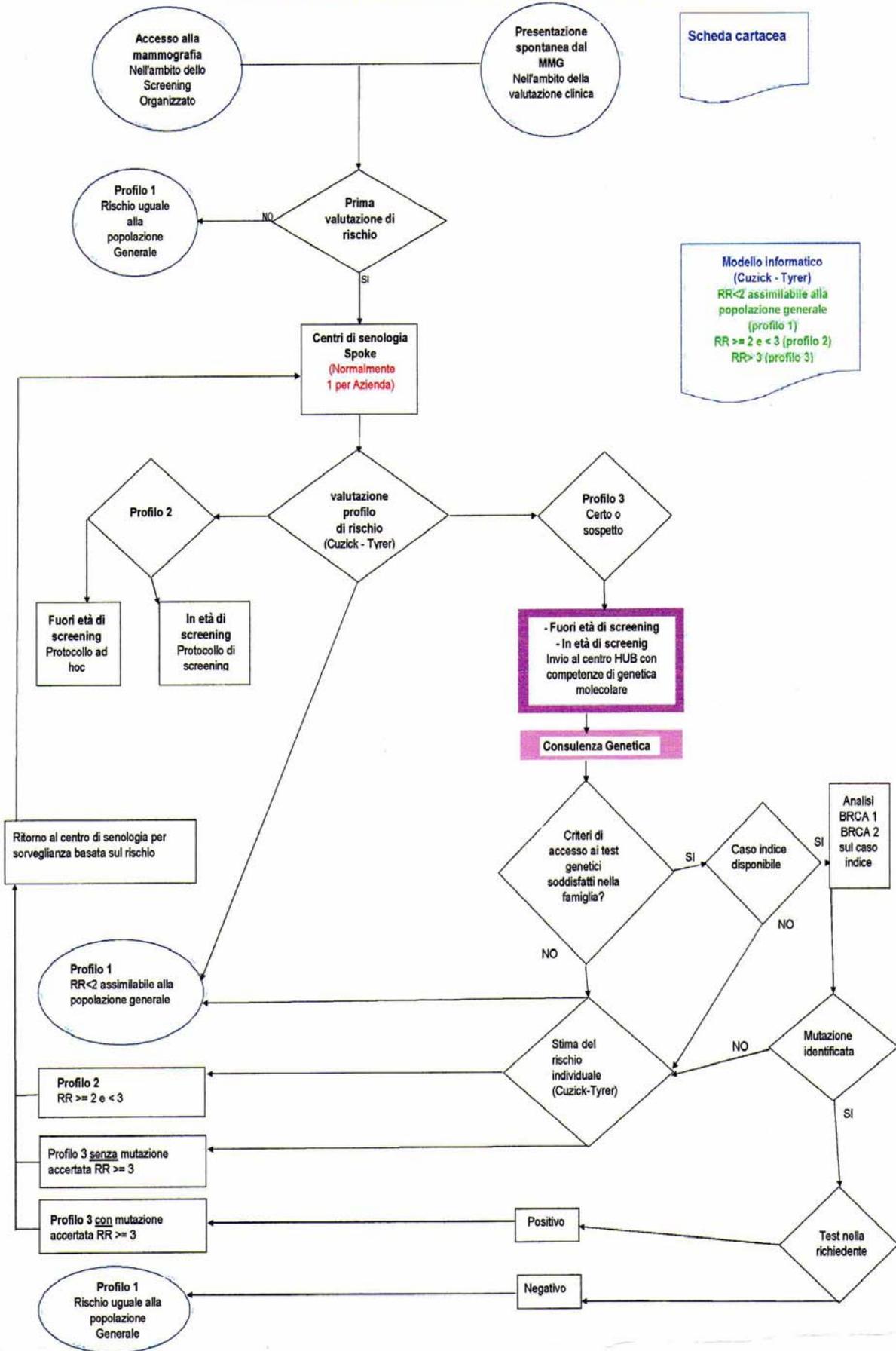
I Centri di senologia spoke dovranno dotarsi di adeguato sistema informativo, utile alla gestione dei percorsi nonché alla risposta ai debiti informativi.

Descrizione del percorso

AZIONE (cosa)	ATTORE (chi)	STRUMENTO (come)	CONSEGUENZA (prodotto)
Informazione alla donna, raccolta dati e compilazione scheda	Medico di medicina generale e personale centro screening	Scheda cartacea per la definizione del rischio	Definizione del profilo di rischio
valutazione profilo di rischio ≤ 1	Medico di medicina generale e personale centro screening	Scheda cartacea per la definizione del rischio	Percorsi senologici appropriati*
Invio richiesta per valutazione profilo di rischio > 1	Medico di medicina generale e personale centro screening	Ricetta SSN (MMG) o modulo invio/prenotazione diretta dal centro screening .	Invio Centro Spoke
Ridefinizione livello di rischio: profilo 2	Medico del Centro Spoke	Scheda informatica Modello Cuzick-Tyrer	Percorsi senologici appropriati*
Ridefinizione livello di rischio: profilo 3 certo o sospetto	Medico del Centro Spoke	Scheda informatica Modello Cuzick-Tyrer	Invio Centro Hub
Invio richiesta per consulenza genetica	Medico del Centro Spoke	Ricetta SSN	Centro Hub
Valutazione del rischio eredo-familiare	Équipe del Centro Hub	Consulenza genetica ed eventuale test genetico	Presa in carico e percorsi senologici appropriati* presso il Centro Spoke*

Percorsi senologici appropriati: **Vedi protocolli di sorveglianza periodica per profilo di rischio pag: 11**

Percorso per la valutazione e la presa in carico delle pazienti con rischio eredo - familiare di carcinoma della mammella



Scheda cartacea

Modello informatico (Cuzick - Tyrer)
 RR < 2 assimilabile alla popolazione generale (profilo 1)
 RR >= 2 e < 3 (profilo 2)
 RR > 3 (profilo 3)

Esenzione dalla partecipazione al costo

Le prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogate secondo i protocolli di sorveglianza e terapeutici individuati, così come nelle diverse fasi del percorso per la valutazione e la presa in carico, sono esentate di ticket ai sensi del DLgs 124/98 in quanto si tratta di programma organizzato di diagnosi precoce. L'esenzione si applica anche per le prestazioni connesse alla prima valutazione del rischio sia per le donne in età di screening, sia per quelle con età diversa, per garantire la piena adesione da parte delle stesse al percorso diagnostico proposto.

Nei centri senologici la somministrazione del test Cuzick Tyrer è da considerarsi equivalente ad una visita specialistica.

Alcuni indicatori e modalità di audit per il monitoraggio

- ***Appropriatezza di invio allo Spoke:***
 1. % donne identificate come profilo > 1/totale donne inviate alla consulenza senologica presso il centro spoke
Con valutazione di 3 sottogruppi:
 - donne inviate dal MMG
 - donne inviate dal centro screening
 - donne inviate da un medico specialista

- ***Appropriatezza di invio allo Hub:***
 2. % donne con profilo 3 inviate alla consulenza genetica presso il centro Hub/totale donne identificate con profilo 3 presso spoke

- ***Efficacia del percorso:***
 3. % donne di profilo 3 con neoplasia mammaria diagnosticata/totale donne con profilo 3
Con valutazione della distribuzione per stadio nelle donne appartenenti al profilo 3 con diagnosi di neoplasia mammaria

 4. % donne di profilo 2 di età 40-44 anni con neoplasia mammaria diagnosticata/ totale donne di età 40-44 anni con profilo 2

Con valutazione della distribuzione per stadio nelle donne appartenenti al profilo 2 di età 40-44 anni con diagnosi di neoplasia mammaria

La valutazione dell'applicazione del percorso individuato deve prevedere, da parte delle Aziende, un sistema di monitoraggio e verifica degli indicatori anche a supporto di momenti di audit fra i professionisti coinvolti.

La valutazione dell'applicazione e dei risultati di quanto previsto nel documento deve essere effettuata a livello di area vasta e regionale anche, eventualmente, con l'implementazione di flussi informativi ad hoc.

Raccomandazione	Benefici attesi	Indicatore Numeratore/denominatore	Soglia	Fonte dei dati	Livello di acquisizione L=Locale R=Regionale
E' raccomandabile un appropriato e diffuso impiego dello strumento e dei criteri per l'invio a consulenza da parte dei MMG/personale Centro Screening per le donne con profilo di rischio 2 e 3	Corretta selezione delle pazienti	<p>Appropriatezza di invio al centro Spoke (% donne identificate con profilo >1/totale donne inviate a consulenza presso centro spoke con stratificazione per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • donne inviate da MMG • donne inviate dal centro screening • donne inviate da un medico specialista <p><i>Numeratore:</i> donne identificate con profilo >1 nell'anno <i>Denominatore:</i> donne inviate a consulenza presso centro spoke/anno</p>	Descrittivo	<p><i>Numeratore:</i> donne identificate con profilo >1=presso SPOKE</p> <p><i>Denominatore:</i> donne inviate a consulenza presso centro spoke/anno</p>	<p>L (data base Spoke)</p> <p>L (data base Spoke)</p>
E' raccomandabile che le donne confermate presso centro Spoke come profilo 3 siano inviate a centro HUB	Corretto invio delle pazienti con profilo 3 a centro HUB	<p>Appropriatezza di invio al centro HB delle donne con profilo 3 (% donne inviate a consulenza presso centro Hub/totale donne identificate con profilo 3 presso spoke)</p> <p><i>Numeratore:</i> donne inviate a centro Hub con profilo 3 <i>Denominatore:</i> totale donne identificate con profilo 3 presso spoke</p>	Descrittivo	<p><i>Numeratore:</i> donne inviate a centro Hub con profilo 3</p> <p><i>Denominatore:</i> totale donne identificate con profilo 3 presso spoke</p>	<p>L (data base Hub)</p> <p>L (data base Spoke)</p>
E' raccomandabile che le donne confermate presso centro Hub come profilo 3 siano sottoposte ad adeguata sorveglianza secondo protocolli in essere al fine di conseguire una diagnosi precoce	Tempestiva identificazione di neoplasia mammaria nelle donne con profilo 3 confermato a seguito di adeguata sorveglianza	<p>Identificazione di neoplasia mammaria in donne con profilo 3 (% donne con neoplasia mammaria/anno /totale donne con profilo 3/anno)</p> <p><i>Numeratore:</i> donne con diagnosi di neoplasia mammaria/anno <i>Denominatore:</i> totale donne con profilo 3 confermato/anno</p> <p>Distribuzione per stadio nelle donne appartenenti al profilo 3 con diagnosi di neoplasia mammaria</p>	Descrittivi	<p><i>Numeratore:</i> donne con profilo 3 con diagnosi di neoplasia mammaria/anno</p> <p><i>Denominatore:</i> totale donne con profilo 3 confermato/anno</p>	<p>Registri tumori</p> <p>L (data base Hub)</p>
E' raccomandabile che le donne confermate presso centro Spoke come profilo 2 nella fascia di età 40-44 anni siano sottoposte ad adeguata sorveglianza secondo protocolli in essere al fine di conseguire una diagnosi precoce	Tempestiva identificazione di neoplasia mammaria nelle donne con profilo 2 nella fascia di età 40-44 anni	<p>% donne di età 40-44 anni con profilo 2 con neoplasia mammaria diagnosticata/ totale donne di età 40-44 anni con profilo 2</p> <p><i>Numeratore:</i> donne con diagnosi di neoplasia mammaria/anno <i>Denominatore:</i> totale donne di età 40-44 anni con profilo 2 confermato/anno</p> <p>Distribuzione per stadio nelle donne appartenenti al profilo 2 di età 40-44 anni con diagnosi di neoplasia mammaria</p>	Descrittivo	<p><i>Numeratore:</i> donne con profilo 2 con diagnosi di neoplasia mammaria/anno</p> <p><i>Denominatore:</i> totale donne di età 40-44 anni con profilo 2 confermato/anno</p>	<p>Registri tumori</p> <p>L (data base Spoke)</p>

Bibliografia

Yang Q, Khoury MJ, Rodriguez C, et al.: Family history score as a predictor of breast cancer mortality: prospective data from the Cancer Prevention Study II, United States, 1982-1991. *Am J Epidemiol* 147 (7): 652-9, 1998. [\[PUBMED Abstract\]](#)

Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, et al.: Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. *JAMA* 270 (3): 338-43, 1993. [\[PUBMED Abstract\]](#)

Slattery ML, Kerber RA: A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. The Utah Population Database. *JAMA* 270 (13): 1563-8, 1993. [\[PUBMED Abstract\]](#)

Johnson N, Lancaster T, Fuller A, et al.: The prevalence of a family history of cancer in general practice. *Fam Pract* 12 (3): 287-9, 1995. [\[PUBMED Abstract\]](#)

Pharoah PD, Day NE, Duffy S, et al.: Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 71 (5): 800-9, 1997. [\[PUBMED Abstract\]](#)

Anonymous: Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996, 347:1713-1727

Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD, Berkelman RL: A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA*

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997, 350:1047-1059

Huang Z, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hankinson SE: Dual effects of weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 2000, 278:1407-1411

Harvie M, Hooper, Howell A: Central obesity and breast cancer risk: a systematic review. *Obes Rev* 2003, 4:157-173

Mitchell G, Antoniou AC, Warren R, Peock S, Brown J, Davies R, Mattison J, Cook M, Warsi I, Evans DG, et al.: Mammographic density and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Res* 2006, 66:1866-1872

Claus EB, Risch N, Thompson WD: Autosomal dominant inheritance of early onset breast cancer. *Cancer* 1994, 73:643-651

Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, Milvihill JJ: Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989, 81:1879-1886

Costantino JP, Gail MH, Pee D, Anderson S, Redmond CK, Benichou J, Wieand HS: Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91:1541-1548

Amir E, Evans DG, Shenton A, Lalloo F, Moran A, Boggis C, Wilson M, Howell A: Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the Family History Evaluation and Screening Programme. *J Med Genet* 2003, 40:807-814

<http://www.palmgear.com/index.cfm?fuseaction=software.showsoftware&prodID=29820>

Tyrer-Cuzick (IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool, RiskFileCalc version 1.0, copyright 2004) Available by contacting IBIS: ibis@cancer.org.uk

Parmigiani G, Berry DA, Aquilar O: Determining carrier probabilities for breast cancer susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1998, 62:145-148

<http://www4.utsouthwestern.edu/breasthealth/cagene/default.asp>

http://www.srl.cam.ac.uk/genepi/boadicea/boadicea_home.html