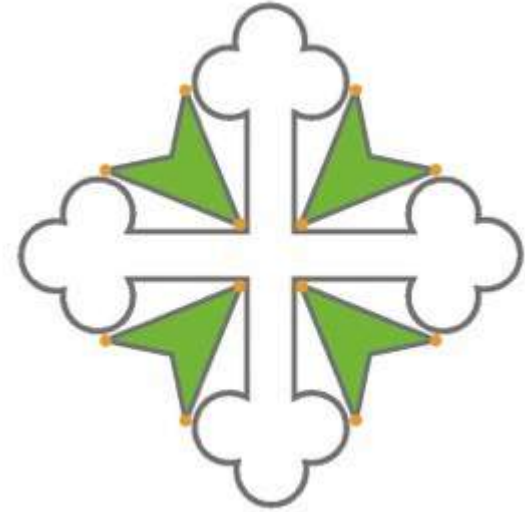
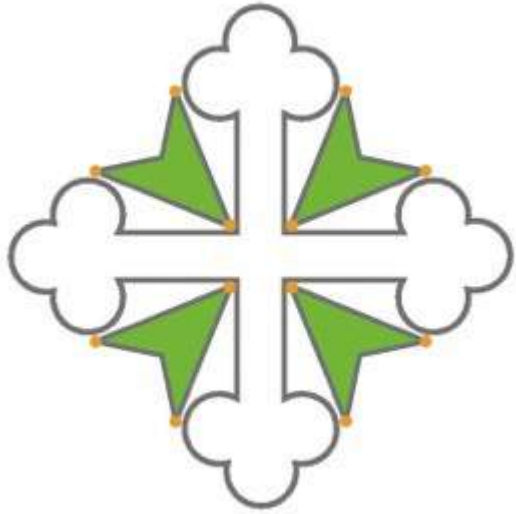


Prevenzione nei soggetti sani: BRCA1 e BRCA2 positivi



Prof. Giorgio Valabrega
Università di Torino
SCDU Oncologia
AO Ordine Mauriziano

BRCA 1-2, UNA POPOLAZIONE 'SPECIALE'...

- Le pazienti portatrici di mutazione BRCA1/2 patogena hanno un rischio del 41-90 % di sviluppare una neoplasia invasive mammaria nel corso della vita con un rischio altresì aumentato di cancro mammario controlaterale. Inoltre hanno un rischio aumentato (8-26%) di sviluppare un cancro ovarico.
- Alcune caratteristiche istopatologiche sono più frequentemente presenti in questa popolazione : dal punto di vista mammario l'istologia è maggiormente **triplo negativa** (ER-/PR- e HER2 -) dal punto di vista ovarico è **sieroso** di **alto grado**, endometrioide e non mucinoso
- Gli uomini portatori della mutazione patogena BRCA2 hanno un rischio aumentato di cancro della mammella che arriva al 77 %.

BRCA 1-2, UNA POPOLAZIONE 'SPECIALE'...

- E' una popolazione maggiormente a rischio di sviluppare **cancro prostatico** (Gleason score ≥ 8), spesso con coinvolgimento linfonodale e metastatico
- Il rischio di **cancro pancreatico** è aumentato (dall'1 all'11% per le BRCA 1 e fino al 17 % per le BRCA 2)
- Sono scarsi i dati riguardo all'aumento di incidenza di leucemia e melanoma oculare

I NOSTRI STRUMENTI ASSISTENZIALI

- SORVEGLIANZA
- CHIRURGIA PROFILATTICA
- PRESERVAZIONE FERTILITA'
- FARMACOPREVENZIONE

NICE

National Institute for
Health and Care Excellence



**Associazione Italiana
di Oncologia Medica**

BREAST SURVEILLANCE

età	NICE	AIOM	NCCN
20-29	No MX No RM	Eco semestrale RM annuale > 25 aa	EO > 25 aa RM annuale > 25 aa
30-39	RM annuale Mx da considerare	Eco semestrale RM e Mx annuale > 35 aa	MX annuale RM annuale
40-49	Mx ed RM annuale	Eco semestrale RM e Mx annuale	MX annuale RM annuale
50-59	Mx annuale e RM in caso di dense breast	Eco semestrale RM e Mx annuale	MX annuale RM annuale
60-69	Mx annuale e RM in caso di dense breast	Eco semestrale RM e Mx annuale	MX annuale RM annuale
70+	Mx annuale come da screening	Eco semestrale RM e Mx biennale	> 75 aa individualizzato

PELVIC SURVEILLANCE

La strategia di monitoraggio pelvico prevede ecografia pelvica TV e Ca 125 sierico a partire dai 30-35 aa:

- Cadenza semestrale per le linee guida AIOM
- Cadenza annuale per le NICE guidelines
- A discrezione del clinico per NCCN

MEN AND OTHER SURVEILLANCE

- Gli uomini positivi per BRCA1/2 dovrebbero sottoporsi a visita senologica annuale a partire dai 35 anni di età, la mammografia annuale non è raccomandata da NCCN. Lo screening per Ca prostatico dovrà essere eseguito dai 45 anni di età per i BRCA2 carrier e da prendere in considerazione per i BRCA 1 carrier
- I pazienti dovrebbero sottoporsi altresì a screening per il melanoma con esame obiettivo cutaneo e oculare e per i tumori del gastrointestino e pancreas con sangue occulto sulle feci, Ca19,9 e CEA (eventuale ecografia addome completo).

CHIRURGIA PROFILATTICA MAMMARIA



Risk reduction mastectomy (RRM)

Efficacy of Bilateral prophylactic mastectomy in high risk women

Author	FU yrs	Design	N° of breast cancers		Protection
			Surgery	Surveillance	
Hartmann	13.4	retrospective	0/1	-	89.5-100%
Rebbeck	6.5	retrospective + prospective	2	184	90-95%
Mejers-Heijboer	2.9	prospective	0	8	100%
Kiljn	4.1	prospective	1	23	96%
Isern	4.3	retrospective	0	-	100%

Retrospective analyses with median follow-up periods of 13 to 14 years have indicated that **bilateral risk-reducing mastectomy (RRM)** decreased the risk of developing breast cancer by at least 90% in moderate- and high-risk women and in known BRCA1/2 mutation carriers.



Risk reduction mastectomy (RRM)

International trends in the uptake of cancer risk reduction strategies in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation

6223 women were identified from an **international database of female BRCA mutation carriers** and included women from **59 centres from ten countries.**

The **mean age** at prophylactic mastectomy was **41.8 years**

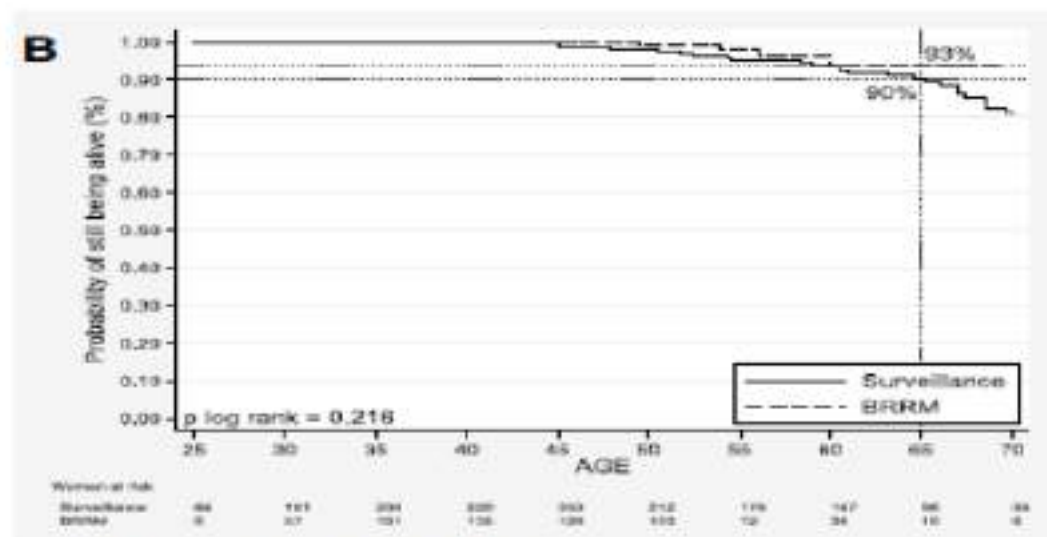
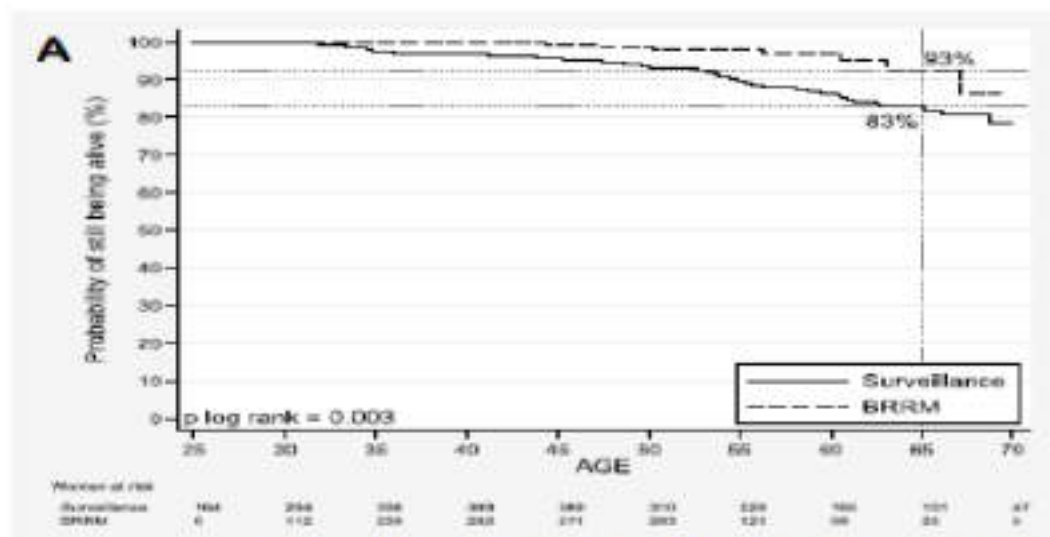
The mean age at mastectomy was **40.7 years for BRCA1 carriers** and
42.4 years for BRCA2 carriers

Only **3.4%** of the mastectomies were done at **age 60 and above**

Risk reduction mastectomy (RRM)

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

A **multicenter cohort study**, to estimate the associations between BRRM and the overall and BC-specific mortality rates, separately for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers → During a **mean follow-up of 10.3 years**, 722 out of 1712 *BRCA1* (42%) and 406 out of 1145 *BRCA2* (35%) mutation carriers underwent BRRM.



Overall survival curves for *BRCA1* (a) and *BRCA2* (b) mutation carriers

Conclusion: BRRM was associated with **lower mortality than surveillance for *BRCA1* mutation carriers**, but for *BRCA2* mutation carriers, BRRM may lead to similar BC-specific survival as surveillance.

Our findings support a **more individualized counseling based on *BRCA* mutation type**



Risk reduction mastectomy 2018 NCCN Indications



National
Comprehensive
Cancer
Network®

**NCCN Guidelines Version 2.2018
Breast Cancer Risk Reduction**

The 2018 **NCCN Breast Cancer Risk Reduction Panel** supports the use of **BPM for carefully selected women** at high risk for breast cancer who desire this intervention, exclusively **considering BRCA1/2 and other genetic mutations** or previous **history of CLIS**

The recommendation for undergoing a BPM is that it has the greatest benefit in risk reduction for **women before age 40 years**

CHIRURGIA PROFILATTICA MAMMARIA

Discutere dei rischi e dei benefici della mastectomia profilattica :

- Chiarire la percentuale di rischio di sviluppare la neoplasia mammaria ed in caso di diagnosi mammaria accertata quantificare il rischio residuo per la mammella controlaterale
- Discutere il possibile impatto negativo della mastectomia sull'immagine corporea e sulla sessualità
- Discutere le opzioni ricostruttive con il chirurgo plastico

CHIRURGIA PROFILATTICA ANNESSIALE

Published studies of **risk-reducing** salpingo-oophorectomy and **cancer risk** in **BRCA1/2** mutation carriers

Study, first author, and year (reference)	Ovarian and/or fallopian tube cancer by mutation status			Breast cancer by mutation status		
	BRCA1/2	BRCA1	BRCA2	BRCA1/2	BRCA1	BRCA2
Rebbeck et al., 1999 (9)	NA	NA	NA	NA	HR = 0.53 (0.33 to 0.84), N = 122†	NA
Kauff et al., 2002 (10)	HR = 0.15 (0.02 to 1.31), N = 170†	NA	NA	HR = 0.32 (0.08 to 1.20), N = 131†	NA	NA
Rebbeck et al., 2002 (8)	HR = 0.04 (0.01 to 0.16), N = 551†	NA	NA	HR = 0.47 (0.29 to 0.77), N = 241†	NA	NA
Rutter et al., 2003 (17)	OR = 0.29 (0.12 to 0.73), N = 251	NA	NA	NA	NA	NA
Eisen et al., 2005 (15)	NA	NA	NA	OR = 0.46 (0.32 to 0.65), N = 3305	OR = 0.44 (0.29 to 0.66), N = 2432	OR = 0.57 (0.28 to 1.15), N = 873
Kramer et al., 2005 (12)	NA	NA	NA	NA	HR = 0.38 (0.15 to 0.97), N = 98	NA
Domchek et al., 2006 (13)	HR = 0.11 (0.03 to 0.47), N = 426†	NA	NA	HR = 0.36 (0.20 to 0.67), N = 426†	NA	NA
Finch et al., 2006 (11)	HR = 0.20 (0.07 to 0.58), N = 1828	NA	NA	NA	NA	NA
Chang-Claude et al., 2007 (14)	NA	NA	NA	HR = 0.56 (0.29 to 1.09), N = 1601	HR = 0.50 (0.24 to 1.04), N = 1187	HR = 0.40 (0.07 to 2.44), N = 414
Kauff et al., 2008 (16)	HR = 0.12 (0.03 to 0.41), N = 792	HR = 0.15 (0.04 to 0.56), N = 498	HR = 0.00,† N = 294	HR = 0.53 (0.29 to 0.98), N = 597	HR = 0.61 (0.30 to 1.22), N = 368	HR = 0.28 (0.08 to 0.92), N = 229

85-95% reduction in the risk of **ovarian and fallopian cancer**

† (N) are presented. All other reports. Studies in

50-68% reduction in the risk of **breast cancer**

Risk-reducing salpingo-oophorectomy and **overall survival** in *BRCA1/2* mutation carriers

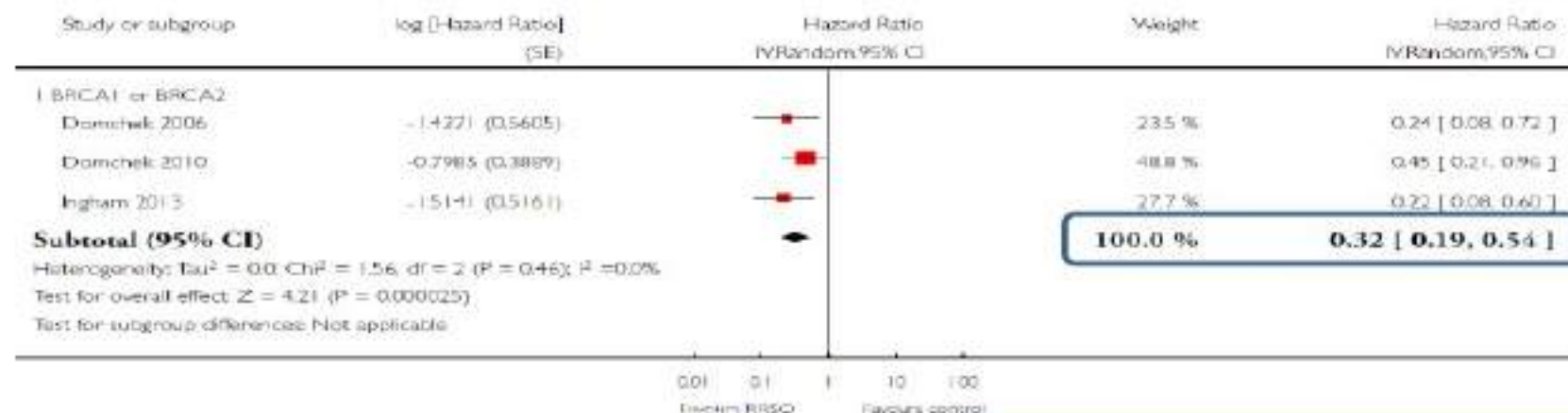


**Cochrane
Library**

Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations (Review)

Cochrane Database of Systematic Reviews

Comparison 1 Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) versus no RRSO in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers, Outcome 1 Overall survival.



BRCA 1 only **0.30 [0.17, 0.52]**

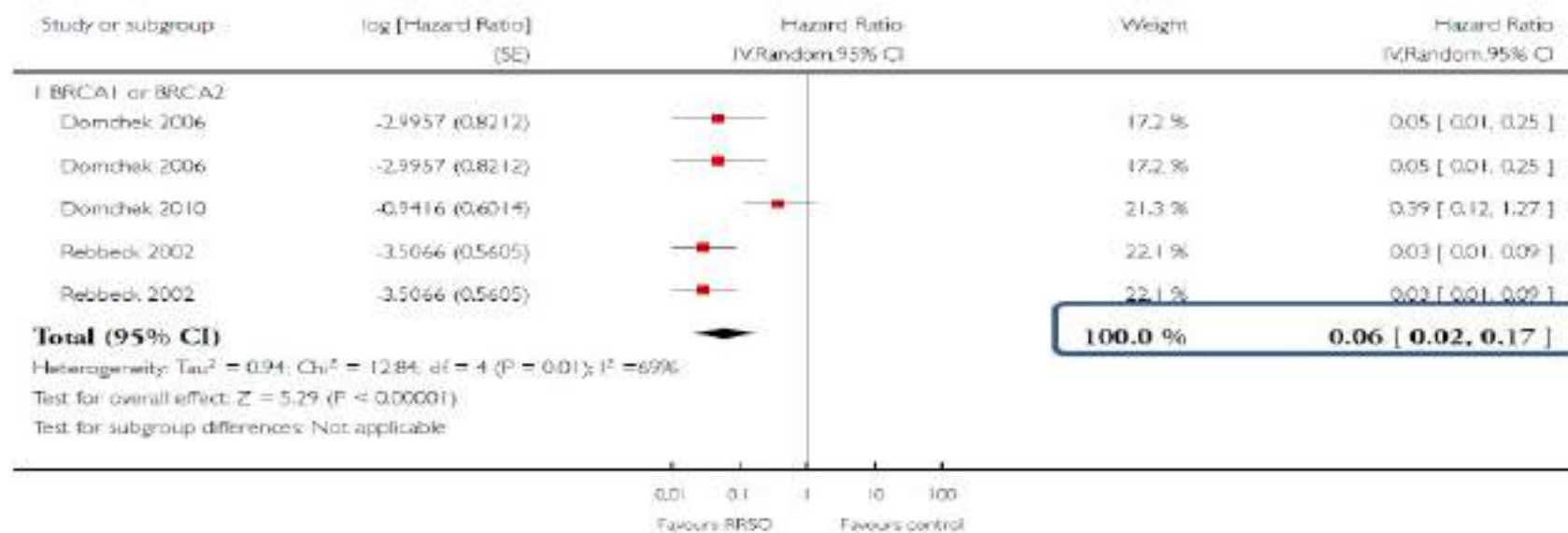
BRCA 2 only **0.44 [0.23, 0.85]**

**All-causes mortality
reduction of 70%**



Analysis 1.2. Comparison 1 Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) versus no RRSO in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers, Outcome 2 High-grade serous cancer (HGSC) mortality.

Ovarian cancer related mortality in *BRCA1/2* mutation carriers



The **optimal Age** for RRSO

- An optimal age for RRSO **is difficult to find**
- Mean age at diagnosis of **ovarian cancer was 50.8 year** for BRCA1/2

Rebbeck et al J Natl Cancer Inst 2009

- At present, the guidelines for ovarian cancer risk management **recommnd bilateral salpingo-oophorectomy at the completion of childbearing or by age 35 to 40**

Natl Compr Canc Netw NCCN 2019

Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy is routinely recommended to women at high risk **after completion of their family**.

In **BRCA1** mutation carriers, this is usually **from the age of 35 years and definitely by 40 years**, because below the age of 40 years, the risk of ovarian cancer is only 2%.

In those with **BRCA2** gene mutations, there is growing acceptance that women have **until the age of 45 years** to undergo surgery because their cumulative risk of ovarian cancer by age 50 years is only 0–1%.

RRSO and residual risk for peritoneal cancer



Detection rate of occult cancer 5-10%

Hideko Yamauchi, *Int JCO* 2018

There is a **4.3% at 20 years residual risk for peritoneal cancer** in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers following prophylactic salpingo-oophorectomy

Natl Compr Canc Netw NCCN 2019

But...

It is possible that these are actually **metastases of sub-clinical disease that was present at the time of surgery (occult carcinomas)**

Undiagnosed cancers at the time of surgery will be considered primary peritoneal cancer when they become clinically apparent

It is possible that **fewer peritoneal cancers will be diagnosed** after oophorectomy if the **comprehensive pathology review** of the salpingo-oophorectomy specimens is conducted on all patients

Levine DA et al J Clin Oncol 2003

RRSO and Concurrent Hysterectomy



There is controversy as to whether this requires removal of the uterus.

Even if careful ligation of the fallopian tube at the uterine origin is performed, **a small portion of interstitial fallopian tube in the cornua of the uterus is left** in situ if hysterectomy is not performed

However, in the largest study on fallopian tube cancer to date, **92% of cancers originated in the distal or midportion of the tube**

Prophylactic Salpingectomy



The majority of BRCA-associated ovarian cancers appear to **arise in the fallopian tube.**

Several studies have reported the identification of either invasive high-grade serous carcinomas of the fallopian tube or serous tubal intraepithelial carcinomas of BRCA1/2 carriers undergoing preventive bilateral salpingo-oophorectomy

Crum; Curr Opin Obstet Gynecol 2007

The wide acceptance that a large proportion of **highgrade serous cancers originates in the fallopian tube and involves the ovary secondarily** has led to the exploration of **salpingectomy as a means of reducing risk** while maintaining ovarian function in premenopausal women.

Menon et al. Obstet Gynecol, 2018

Effect of Short-Term Hormone Replacement Therapy on Breast Cancer Risk Reduction After Bilateral Prophylactic Oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers: The PROSE Study Group

Conclusion

Short-term HRT use does not negate the protective effect of BPO on subsequent breast cancer risk in *BRCA1/2* mutation carriers.

J Clin Oncol 23:7804-7810. © 2005 by American Society of Clinical Oncology

PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA'

- I risultati del test BRCA può avere ripercussioni sul piano familiare delle pazienti.
- E' necessario poter fornire alla coppia BRCA carrier sia un accesso al servizio di procreazione medicalmente assistita per un eventuale aiuto nel completamento del progetto familiare
- NCCN 2019 consiglia in caso di gravidanza una diagnosi genetica precoce sui villi coriali o fluido amniotico
- Per quanto riguarda le tecniche di riproduzione assistita uno studio caso-controllo non sembrerebbe dimostrare un aumentato rischio di tumore mammario in BRCA1-2 carrier che fanno uso di terapie di fertilizzazione in vitro ma le evidenze sono ancora scarse

FARMACOPREVENZIONE

La possibilità di utilizzare la farmacoprevenzione dovrebbe essere adeguatamente discussa con la paziente chiarendo

- Il rischio ridotto di sviluppare Ca mammario
- Gli effetti collaterali dei singoli farmaci
- La mancanza di dati sulla mortalità

FARMACOPREVENZIONE

- Offrire il tamoxifene per 5 anni in fase premenopausalee a meno che non siano ad alto rischio di patologia tromboembolica o di cancro endometriale
- Offrire l'anastrozolo per 5 anni in fase post menopausale a meno che non siano a rischio di osteoporosi
- Non offrire la chemioprevenzione alle pazienti sottoposte a mastectomia profilattica
- **Ad oggi non è registrata l'indicazione per la chemioprevenzione del tumore mammario quindi il suo utilizzo è off-label**
- **Le evidenze sulla popolazione BRCA carrier sono limitati → utile partecipazione a protocolli di ricerca**

Disposizioni regionali BRCA



D.D. 7 ottobre 2019, n. 688

Modalità attuative delle disposizioni in merito alla diagnosi precoce del tumore della mammella e dell'ovaio in persone con diagnosi di rischio eredo-familiare (mutazioni geni BRCA1-BRCA2 o alto rischio equivalente), di cui alla D.G.R. n. 71-8681 del 29.03.2019.

Promozione della **prescrizione del test genetico** per la ricerca di mutazioni germinali BRCA1-2

- identificazione di centri di riferimento regionali (Breast unit)
- promozione del “test a cascata”

Disposizioni regionali BRCA – centri di riferimento

“[...] Si notifica che i centri di riferimento per la presa in carico delle pazienti portatrici di mutazione dei geni BRCA1-BRCA2 sono: i centri Hub per il trattamento dei tumori della mammella identificati nella deliberazione n. 51-2485 del 23.11.2015 (allegato A):

- AO S. Antonio e Biagio C. Arrigo di Alessandria
- ASL AT - Ospedale di Asti
- ASL AL – Ospedale di Tortona
- AO S. Croce e Carle di Cuneo
- ASL CN1 – Ospedale di Savigliano
- ASL CN2 - Ospedale di Alba
- AOU Maggiore della Carità di Novara
- ASL VCO – Ospedale di Verbania/ASL NO – Ospedale di Borgomanero
- ASL BI – Ospedale di Ponderano
- ASL TO4 – Ospedale di Ivrea
- Presidio Cottolengo
- AO Mauriziano
- IRCCS Candiolo
- ASL TO3 - Ospedale di Rivoli
- AOU Città della Salute
- ASL TO5 – Ospedale di Moncalieri

AO Ordine Mauriziano: Ambulatorio BRCA

REGIONE SANITARIA NAZIONALE REGIONE EMILIA-ROMAGNA
RICETTA ELETTRONICA - PROMOZIONE PER L'ASSENTO

CODICE FARMACIA: MARIA ROSSI
NOME: MARIA ROSSI
Cognome: ROSSI
Data di nascita: 04/01/1980

**VISITA CAS /
VISITA SENOLOGICA**

Per «approfondimento genetico per rischio famigliare di tumore».

**Telefonare al numero 011-5082384
→ ambulatorio BRCA tutti i venerdì mattina**

Visita CAS (per valutazione prescrizione test):

- 1) Soggetti malati oncologici** che rientra nei criteri
- 2) Soggetti sani** parenti di primo grado di malati elegibili al test ma non sottoposti ad analisi genetica perché deceduti, non consenzienti o non informati.
- 3) Soggetti sani o malati** parenti di I° grado di portatori di mutazione NOTA in famiglia.

Visita senologica:

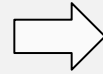
- 1) Soggetti con familiarità** che necessitano di valutazione familiare → counseling per valutazione del rischio e eventuale prescrizione del test.
- 2) Soggetti con mutazione BRCA 1-2**

Ambulatorio BRCA

Cosa facciamo: 1) **Valutazione del rischio e Prescrizione test**
2) **Gestione di paziente con mutazione**

Cosa facciamo: 1) **Valutazione del rischio e prescrizione test**

- Anamnesi personale
- Anamnesi familiare



Valutazione del rischio



- Informazioni** circa la mutazione, le implicazioni cliniche e le possibilità di sorveglianza e prevenzione
 - Consenso informato**
 - Impegnative, documentazione** e istruzioni per effettuare il test

- Il risultato arriva nel nostro ambulatorio → convochiamo e consegnamo il test alla paziente

Ambulatorio BRCA

Cosa facciamo: 1) **Valutazione del rischio e Prescrizione test**
2) **Gestione di paziente con mutazione**

Cosa facciamo: 2) **Gestione delle paziente con mutazione**

Consegna esenzione D99: esclusione dalla compartecipazione al costo (ticket) per soggetti ad alto rischio genetico di tumore della mammella e/o dell'ovaio in quanto portatori di mutazioni genetiche:

- Consulenza genetica
- Incontri con lo psicologo

-per il tumore della mammella:

- visita senologica
- mammografia e/o ecografia mammaria bilaterale
- RM mammaria con contrasto

-per il tumore dell'ovaio:

- visita ginecologica
- Ecografia transvaginale
- Dosaggio CA-125

Ambulatorio BRCA

Cosa facciamo: 1) **Valutazione del rischio e Prescrizione test**
2) **Gestione di paziente con mutazione**

Cosa facciamo: 2) **Gestione delle paziente con mutazione**

- **Counseling** per sorveglianza, chemioprevenzione, chirurgia profilattica. Assunzione di CO o HRT, gravidanza.
- Inserimento in lista operatoria per esecuzione di eventuale **chirurgia profilattica**
- **Visita ambulatoriale semestrale** con effettuazione di :

A cadenza semestrale

- Visita senologica
- Visita ginecologica
- Ecografia TV



Eventuali approfondimenti

- Ecografia mirata
- Agoaspirato
- Anticipazione Mammografia o RM

- Gestione del percorso di **sorveglianza** con indicazione a: Rm mammaria, Mammografia, Eco mammaria, Ca 125, Eco addome, Eventuali altri accertamenti
- Prenotazione diretta, con **canale preferenziale**, di consulenza chirurgica plastica e consulenza psicologica
- **Follow-up** della paziente oncologica con mutazione BRCA

Conclusioni

- L'attività di prevenzione oncologica nel paziente con mutazioni BRCA-1 e 2 deve essere elemento costituente di tutte le oncologie
- Ambulatori dedicati con effettiva «presa in carico della paziente»
- Cruciale il ruolo delle società scientifiche nel processo di produzione e divulgazione raccomandazioni
- Per il Piemonte/Valle D'Aosta ruolo fondamentale della Rete (informazione e PSDTA)

La medicina ci chiede di prendere decisioni perfette con informazioni imperfette



- The laws of medicine, Siddhartha Mukherjee