

TUMORI FEMMINILI E BRCA: IL PRESENTE PER CAMBIARE IL FUTURO



Presentazione dell'Ambulatorio integrato ASUFC (SOC di Ostetricia e Ginecologia - SOC Senologia)

M. Della Martina, M. Arcieri, A. Biasioli, S. Restaino, G. Vizzielli, L. Driul

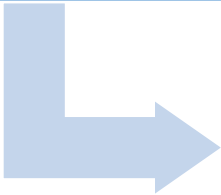
Udine 20 settembre 2023

BRCA UNIT - PREVENTION



Genetic counselling

• GENETIST



PHYSICIANS
ASSESSMENT

- Gynecological counselling
- Breast counselling
- Dermatological counselling
- Psychosocial assessment and support



Cancer
screening

- Mammgram/Breast MRI
- Pelvic ultrasound and CA 125
- Dermatologic screening



Prophylactic
surgery

- Risk-reducing mastectomy
- RRSO +/- hysterectomy



BRCA
unit

- Gynecological counselling
- Breast counselling
- Psychosocial assessment and support

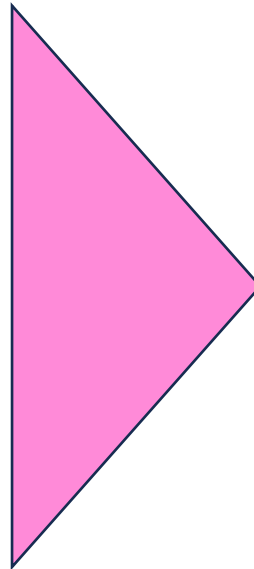


TUMORI FEMMINILI E BRCA: IL PRESENTE PER CAMBIARE IL FUTURO

Presentazione dell'Ambulatorio integrato ASUFC

TARGET

Donne BRCA 1/2 mutate



VISITA SENOLOGICA

VISITA GINECOLOGICA

TUMORI FEMMINILI E BRCA: IL PRESENTE PER CAMBIARE IL FUTURO

Presentazione dell'Ambulatorio integrato ASUFC

Table 1. Lifetime cancer risks in HBOC-associated PVs

	Breast cancer ^a	Tubo-ovarian cancers ^b	Pancreatic cancer ^c	Colon cancer ^d	Other cancers
ATM	Yes 25%-30%	Yes <5%	Yes <5%	No	Prostate 30%
BARD1	Yes ~20%	No	No	No	No
BRCA1	Yes >60%	Yes 40%-60%	Yes <5%	No	
BRCA2	Yes >60%	Yes 15%-30%	Yes <5%	No	Prostate 33%
BRIP1	No	Yes 5%-10%	No	No	No
CDH1	Yes (LBC) 40%	No	No	No	Diffuse gastric cancer 35%-45%
CHEK2	Yes 25%-30%	No	No	Yes 15%	
PALB2	Yes 40%-60%	Yes 3%-5%	Yes 2%-3%	No	No
PTEN	Yes 40%	No	No	Yes 10%	Thyroid 20%; endometrial 20%
RAD51C	Yes 20%	Yes 10%	No	No	No
RAD51D	Yes 10%	Yes 10%	No	No	No
STK11	Yes 40%	No	Yes 10%-30%	Yes 30%	Gastric 30%; Sertoli-Leydig 10%-20%
TP53	Yes 40%	No	Possibly	Possibly	Sarcoma, brain, leukaemia, adrenocortical carcinoma

TUMORI FEMMINILI E BRCA: IL PRESENTE PER CAMBIARE IL FUTURO

Presentazione dell'Ambulatorio integrato ASUFC: il punto di vista del ginecologo

CHEMIOPROTEZIONE

FERTILITA'

PREVENZIONE

MENOPAUSA PRECOCE

RICERCA



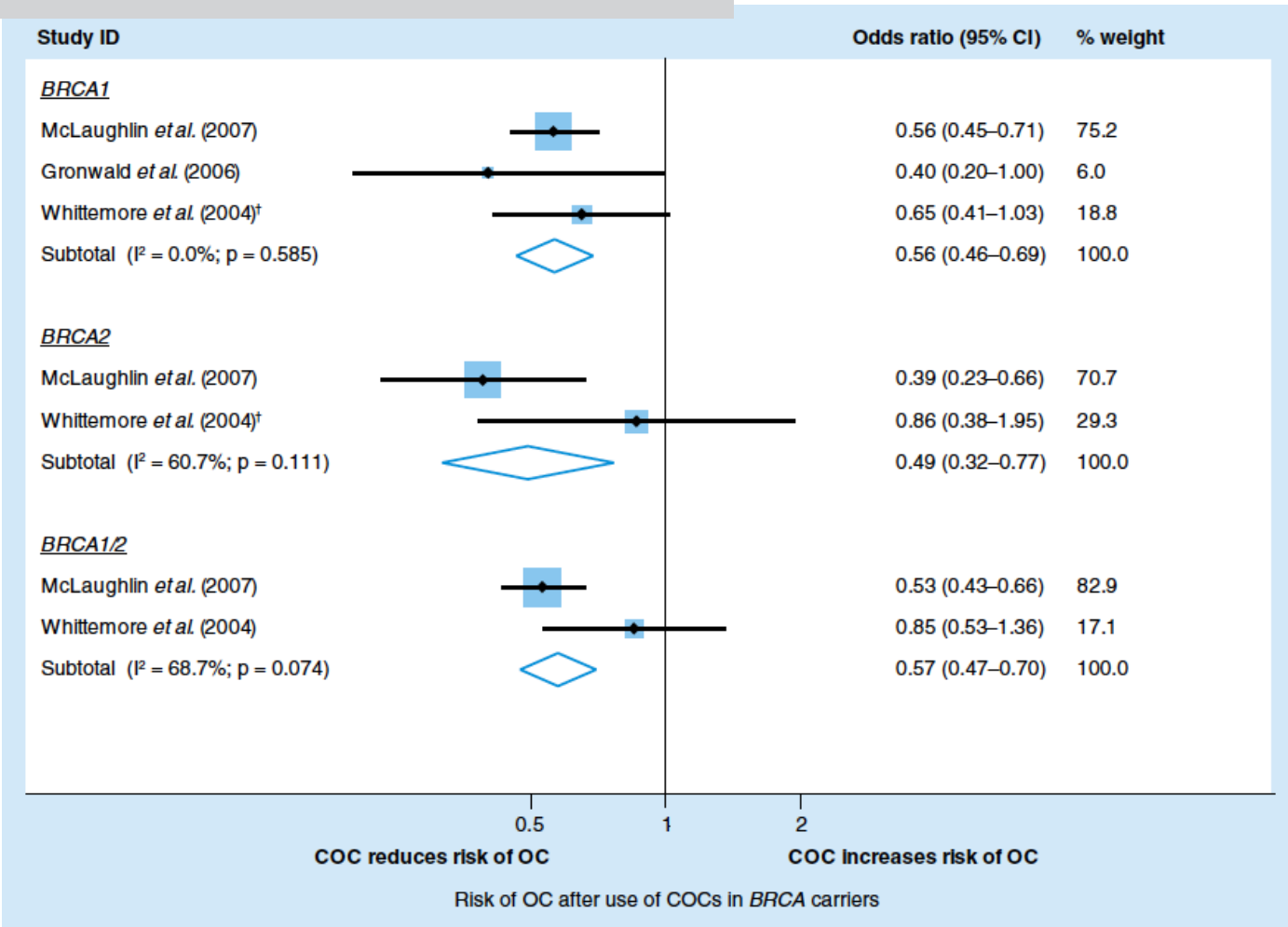
Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in *BRCA* mutation carriers: a meta-analysis

Expert Rev. Anticancer Ther. 11(8), 1197–1207 (2011)

D. Cibula et al.

CHEMIOPROTEZIONE

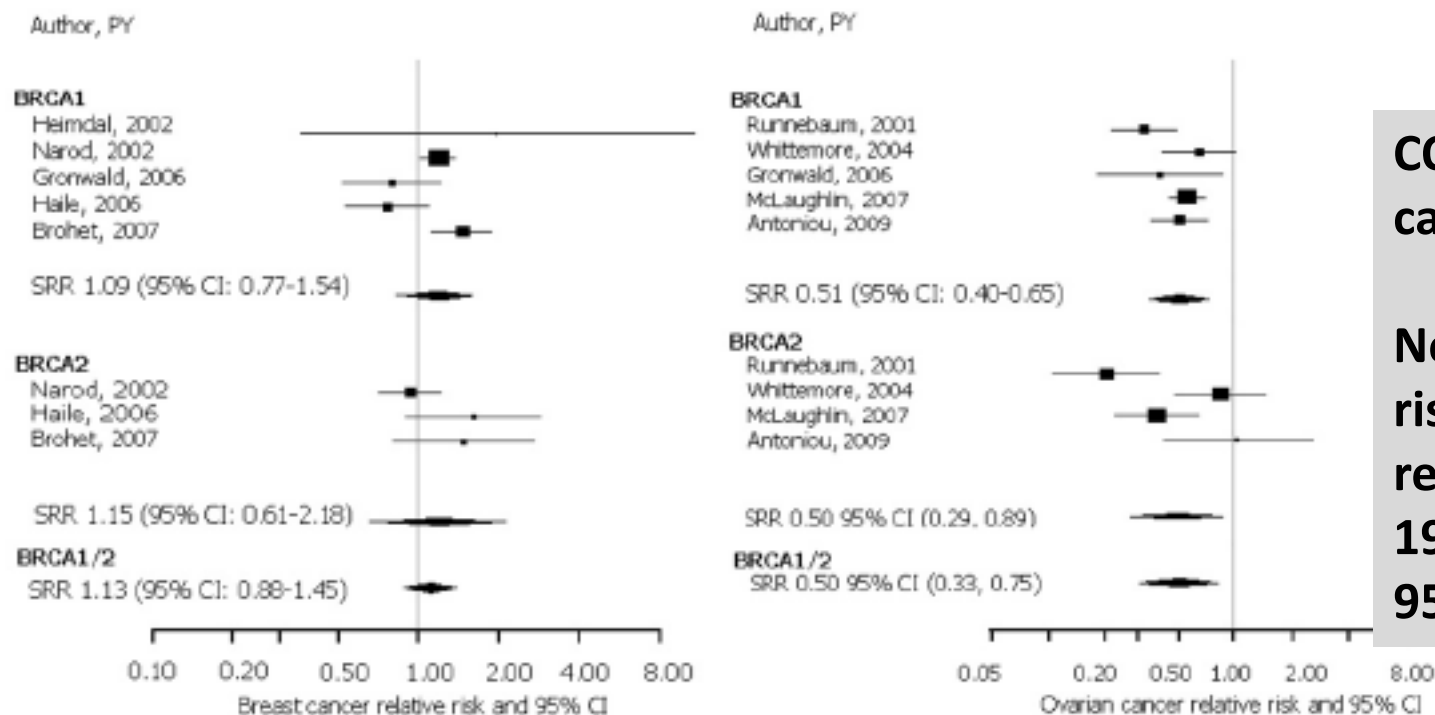
OVARIAN CANCER





Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: A meta-analysis

S. Iodice ^{a,*}, M. Barile ^b, N. Rotmensz ^a, I. Feroce ^b, B. Bonanni ^b, P. Radice ^c, L. Bernard ^d,
P. Maisonneuve ^a, S. Gandini ^a



CO in BRCA 1/2 mutate riduce rischio carcinoma ovaio

Non ci sono evidenze di un aumento di rischio di carcinoma mammella con le recenti formulazioni CO (CO prima del 1975 RR 1.47; 95% CI 1.06-2.04): RR 1.17; 95% CI 0.74-1.86)

Forest plot and summary relative risk on the association between OC use and breast cancer (left) and ovarian cancer (right) in carriers.

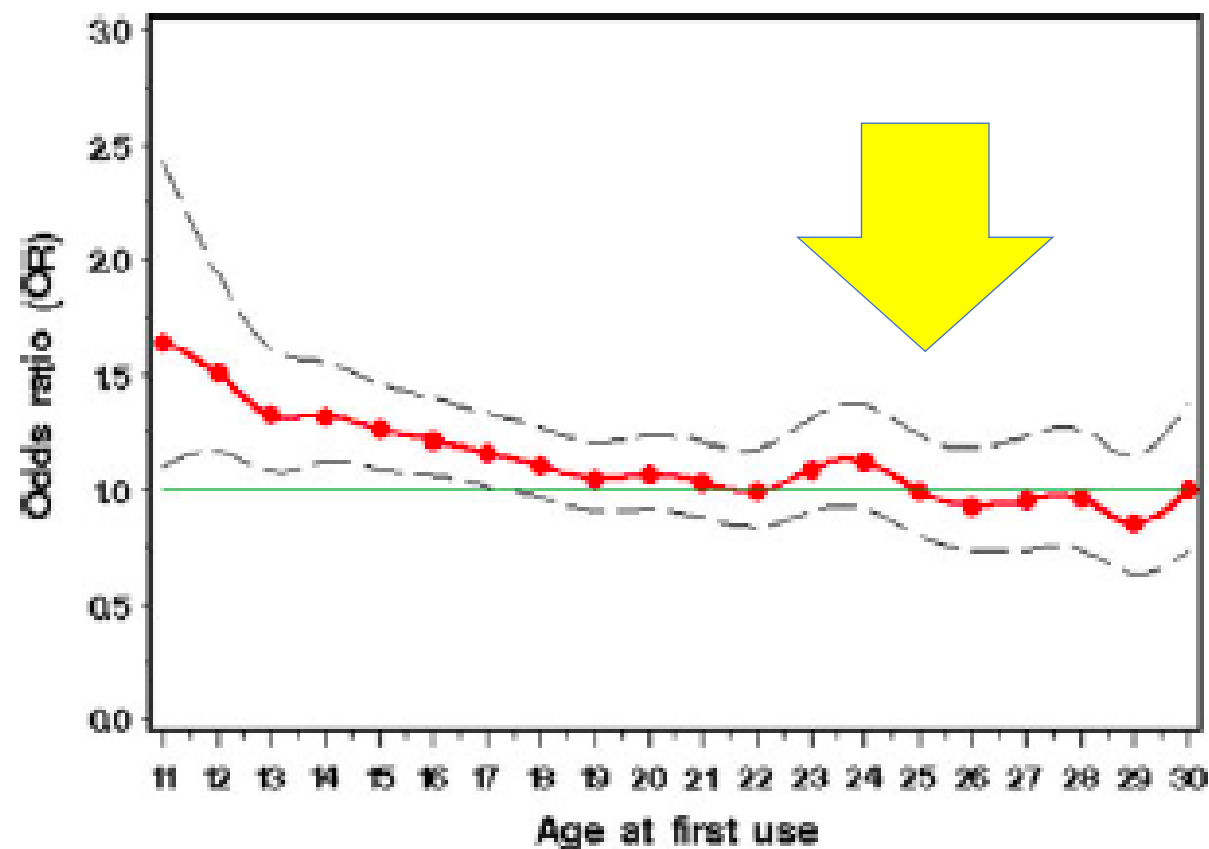
PY: publication year; SRR: Summary Relative Risk; CI confidence intervals

Fig. 2 – Association between oral contraceptives (OC) use and breast or ovarian cancer in BRCA1/2 carriers.

Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in *BRCA1* mutation carriers

Joanne Kotsopoulos · Jan Lubinski · Pal Moller · Henry T. Lynch · Christian F. Singer · Charis Eng · Susan L. Neuhausen · Beth Karlan · Charmaine Kim-Sing · Tomasz Huzarski · Jacek Gronwald · Jeanna McCuaig · Leigha Senter · Nadine Tung · Parviz Ghadirian · Andrea Eisen · Dawna Gilchrist · Joanne L. Blum · Dana Zakalik · Tuya Pal · Ping Sun · Steven A. Narod · Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group

Studio caso controllo (2492 vs2492)



PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ

- Le donne in età fertile con desiderio di prole, sia le portatrici di mutazione che le pazienti con tumore possono eseguire un counseling sulla possibilità di eseguire preservazione della fertilità.
- Stima della riserva ovarica: AMH e AFC.
- Studi sperimentali hanno dimostrato che la presenza di mutazione BRCA 1 o 2 è connessa a riduzione della riserva ovarica, ma i dati sono controversi.
- La scelta delle tecniche di preservazione della fertilità dipende da diversi aspetti: età della paziente, riserva ovarica della paziente, la presenza di un partner stabile, il timing di inizio della chemioterapia, il tipo di tumore della paziente.

PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ

- Nelle pazienti con tumori ormono-sensibili, come nel tumore alla mammella con mutazione BRCA 2: protocolli di stimolazione ovarica con aggiunta di letrozolo o tamoxifene per evitare un'eccessiva esposizione agli estrogeni.
- Le pazienti con tumore della mammella devono posticipare la gravidanza di 3-5 anni dopo il completamento delle terapie chemioterapiche adiuvanti, e la gravidanza non peggiora la prognosi del tumore.
- Dopo l'annessiectomia profilattica, è possibile eseguire la fecondazione in vitro degli ovociti conservati e il successivo transfer dell'embrione

TUMORI FEMMINILI E BRCA: IL PRESENTE PER CAMBIARE IL FUTURO

PREVENZIONE



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2023 **BRCA-Pathogenic/Likely Pathogenic Variant - Positive Management**

[Discussion](#)

BRCA PATHOGENIC/LIKELY PATHOGENIC VARIANT-POSITIVE MANAGEMENT

OVARIAN/UTERINE CANCER

- Recommend RRSO,¹ typically between 35 and 40 years, and upon completion of childbearing. Because ovarian cancer onset in patients with *BRCA2* P/LP variants is an average of 8–10 years later than in patients with *BRCA1* P/LP variants, it is reasonable to delay RRSO for management of ovarian cancer risk until age 40–45 years in patients with *BRCA2* P/LP variants unless age at diagnosis in the family warrants earlier age for consideration of prophylactic surgery. See Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy (RRSO) Protocol in [NCCN Guidelines for Ovarian Cancer](#) - Principles of Surgery.
- ▶ Counseling includes a discussion of reproductive desires, extent of cancer risk, degree of protection for breast and ovarian cancer, management of menopausal symptoms, hormone replacement therapy (HRT), and related medical issues.
- ▶ Salpingectomy alone is not the standard of care for risk reduction, although clinical trials of interval salpingectomy and delayed oophorectomy are ongoing. The concern for risk-reducing salpingectomy alone is that individuals are still at risk for developing ovarian cancer. In addition, in premenopausal individuals, oophorectomy likely reduces the risk of developing breast cancer but the magnitude is uncertain and may be gene-specific.
- Limited data suggest that there may be a slightly increased risk of serous uterine cancer among individuals with a *BRCA1* P/LP variant. The clinical significance of these findings is unclear. Further evaluation of the risk of serous uterine cancer in the *BRCA* population needs to be undertaken. The provider and patient should discuss the risks and benefits of concurrent hysterectomy at the time of RRSO for individuals with a *BRCA1* P/LP variant prior to surgery.
- Individuals who undergo hysterectomy at the time of RRSO are candidates for estrogen-alone HRT, which is associated with a decreased risk of breast cancer compared to combined estrogen and progesterone, which is required when the uterus is left in situ (Chlebowski R, et al. JAMA Oncol 2015;1:296-305). HRT recommendations should be tailored depending on each patient's personal history of breast cancer and/or breast cancer risk reduction strategies. HRT is a consideration for premenopausal patients who do not carry a diagnosis of breast cancer or have other contraindications for HRT.
- Address psychosocial and quality-of-life aspects of undergoing RRSO. Consider preoperative menopause management consultation if patient is still premenopausal at time of RRSO.
- Consider risk reduction agents as options for ovarian cancer, including discussion of risks and benefits ([See Discussion](#) for details).

TUMORI FEMMINILI E BRCA: IL PRESENTE PER CAMBIARE IL FUTURO



ANNALS OF
ONCOLOGY
driving innovation in oncology

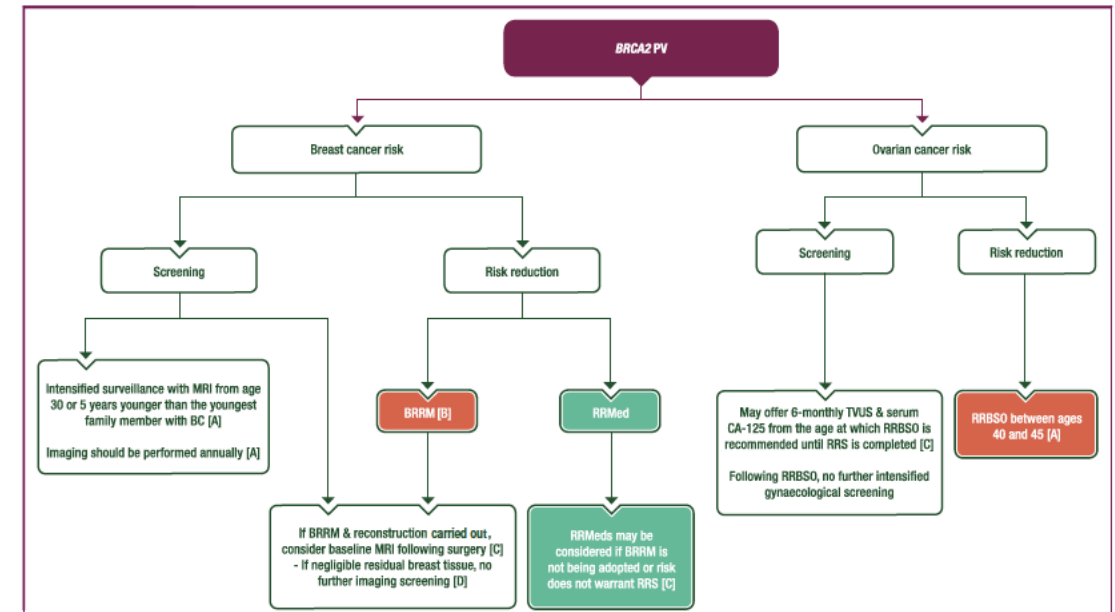
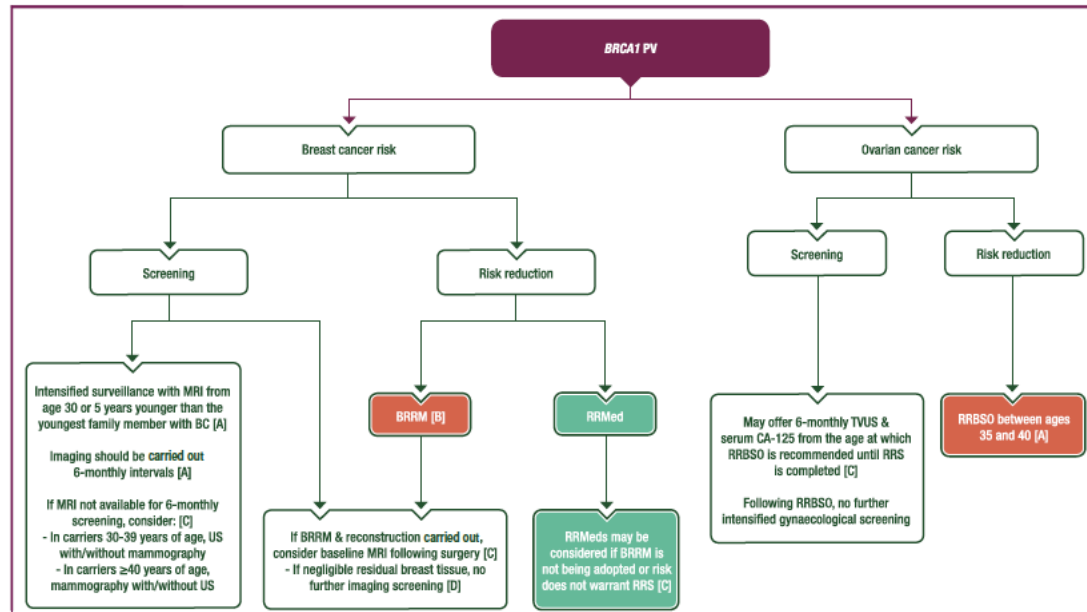
Volume 34 ■ Issue 1 ■ 2023

SPECIAL ARTICLE

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

C. Sessa¹, J. Balmaña², S. L. Bober³, M. J. Cardoso⁴, N. Colombo^{5,6}, G. Curigliano^{7,8}, S. M. Domchek⁹, D. G. Evans^{10,11}, D. Fischerova¹², N. Harbeck¹³, C. Kuhl¹⁴, B. Lemley^{15,16}, E. Levy-Lahad¹⁷, M. Lambertini^{18,19}, J. A. Ledermann²⁰, S. Loibl²¹, K.-A. Phillips²² & S. Paluch-Shimon²³, on behalf of the ESMO Guidelines Committee*

PREVENZIONE



TUMORI FEMMINILI E BRCA: IL PRESENTE PER CAMBIARE IL FUTURO

Presentazione dell'Ambulatorio integrato ASUFC: il punto di vista del ginecologo

PREVENZIONE

Pz BRCA1-2 mutata

≥ 35-40 anni BRCA1mut
≥ 40-45 anni BRCA2mut

Va proposta l'isterectomia nella consulenza, anche se non è indicata, nelle donne VP BRCA 1 per un aumento del rischio di carcinoma sieroso dell'endometrio;
l'isteroannessiectomia bilaterale nelle VP BRCA 1 < 40aa porta a un guadagno di sopravvivenza di 4,9 mesi

NO

Visita + ecografia pelvica + CA125 ogni
12 mesi

SI

RRSO

Visita + ecografia pelvica +
CA125 ogni 6 mesi*

Visita + ecografia pelvica ogni 12
mesi + CA125 ogni 6 mesi

RRSO = annessiectomia profilattica

*pz informata dei
rischi di non
effettuare RRSO

Lo screening deve essere eseguito da un ecografista esperto in centri oncologici ad alto volume e secondo protocolli di screening strutturati

STRATEGIE DI RIDUZIONE DEL RISCHIO IN VP BRCA 1/2



NON CHIRURGIA PROFILATTICA

VP BRCA 1

Probabilità di sopravvivenza a 70 anni 53%

VP BRCA 2

Probabilità di sopravvivenza a 70 anni 71%

Sopravvivenza generale in USA 84% a 70 anni

MASTECTOMIA A 25 ANNI E OVARIETOMIA A 40 ANNI

VP BRCA 1

Probabilità di sopravvivenza a 70 anni 79%

VP BRCA 2

Probabilità di sopravvivenza a 70 anni 83%

Modello probabilistico Kurian 2010

TUMORI FEMMINILI E BRCA: IL PRESENTE PER CAMBIARE IL FUTURO

Presentazione dell'Ambulatorio integrato ASUFC: il punto di vista del ginecologo

PREVENZIONE

Pz BRCA1-2 mutata

≥ 35-40 anni BRCA1mut
≥ 40-45 anni BRCA2mut

Le pazienti verranno visitate ad un mese dalla chirurgia profilattica per valutare eventuali problematiche, consegnare l'esame istologico ed eventualmente iniziare una terapia ormonale sostitutiva, se indicata.

I controlli ginecologici con visita ed ecografia pelvica saranno annuali con dosaggio del CA125 semestrale (da inviare in visione alla e-mail dedicata:

brca.ginecologiaudine@asufc.sanita.fvg.it)

NO

Visita + ecografia pelvica + CA125 ogni 12 mesi

RRSO = annessiectomia profilattica

SI

RRSO

Visita + ecografia pelvica ogni 12 mesi + CA125 ogni 6 mesi

Visita + ecografia pelvica + CA125 ogni 6 mesi*

*pz informata dei rischi di non effettuare RRSO

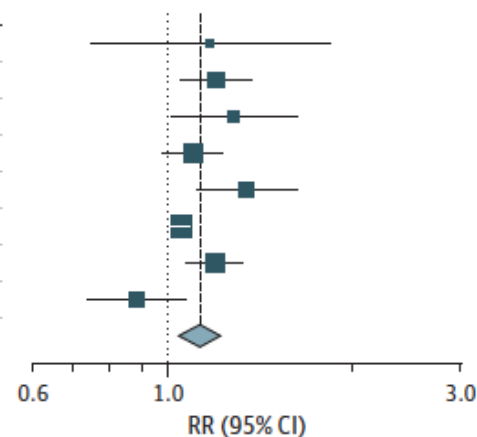
MENOPAUSA INDOTTA DA SALPINGO-OVARIECTOMIA

- Menopausa precoce per improvviso calo degli estrogeni
- Avvio di terapia ormonale sostitutiva almeno fino all'età della menopausa naturale, circa 50 anni.
- TOS non aumenta il rischio di cancro alla mammella o dell'ovaio in pazienti BRCA mutate sottoposte a salpingo-ovariectomia di riduzione del rischio.
- Le formulazioni estrogeni + progestinici aumentano lievemente (non significativamente) il rischio di tumore alla mammella.

Figure 3. Risk of Mortality for Women Younger Than 45 Years at Onset of Menopause vs Women 45 Years and Older at Onset

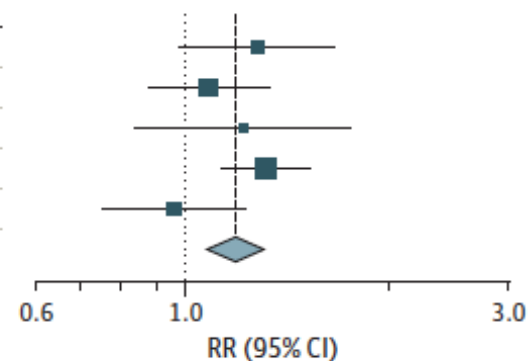
A All-cause mortality risk

Source	Reference Comparison Age, y	Participants, No.	RR (95% CI)
Amagai et al, ²³ 2006	45-49	4683	1.16 (0.74-1.83)
Hong et al, ²⁴ 2007	45-49	2658	1.19 (1.04-1.36)
Cooper et al, ¹⁶ 1998	≥50	3191	1.27 (1.00-1.62) ^a
Jacobsen et al, ⁷ 1999	49-51	6182	1.09 (0.97-1.22)
Li et al, ²⁵ 2013	50-54	11 212	1.33 (1.10-1.62)
Mondul et al, ²⁶ 2005	50-54	68 154	1.04 (1.00-1.08)
Ossewarde et al, ²⁷ 2005	50-54	12 134	1.18 (1.06-1.32)
Tom et al, ²⁸ 2012	50-54	1684	0.88 (0.73-1.06)
Overall			1.12 (1.03-1.21)



B Cardiovascular disease mortality risk

Source	Reference Comparison Age, y	Participants, No.	RR (95% CI)
Hong et al, ²⁴ 2007	45-49	2658	1.28 (0.98-1.67)
Cui et al, ²⁹ 2006	≥51	37 965	1.08 (0.88-1.34)
Li et al, ²⁵ 2013	50-54	11 212	1.22 (0.84-1.77)
Ossewarde et al, ²⁷ 2005	50-54	12 134	1.32 (1.13-1.54)
Tom et al, ²⁸ 2012	50-54	1684	0.96 (0.75-1.23)
Overall			1.19 (1.08-1.31)



Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among *BRCA1* Mutation Carriers

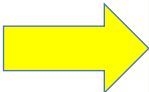
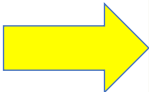
Joanne Kotsopoulos, PhD; Jacek Gronwald; Beth Y. Karlan, MD; Tomasz Huzarski, MD; Nadine Tung, MD; Pal Moller, MD; Susan Armel; Henry T. Lynch, MD; Leigha Senter; Andrea Eisen, MD; Christian F. Singer, MD, MPH; William D. Foulkes, MBBS, PhD; Michelle R. Jacobson, MD, MHSc; Ping Sun, PhD; Jan Lubinski; Steven A. Narod, MD; The Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group

876 donne BRCA 1 mutate
7.6 anni follow-up
Età media 43.4 anni

2018

Table 1. Hormone Replacement Therapy Use After Oophorectomy and Risk of Breast Cancer Among 872 *BRCA1* Mutation Carriers and Stratified by Age at Oophorectomy

Variable	Univariate HR (95% CI)	P Value	Multivariable HR (95% CI) ^a	P Value
Ever/never use				
Never	1 [Reference]		1 [Reference]	
Ever	1.09 (0.72-1.64)	.70	0.97 (0.62-1.52)	.89
Estrogen alone	0.84 (0.48-1.46)	.53	0.73 (0.41-1.32)	.30
Estrogen plus progesterone	1.44 (0.77-2.69)	.26	1.31 (0.66-2.57)	.44
Other ^b	1.33 (0.68-2.62)	.40	1.29 (0.63-2.67)	.49
Oophorectomy <45 years (n = 411)				
Never	1 [Reference]		1 [Reference]	
Ever	0.81 (0.45-1.47)	.50	0.83 (0.44-1.56)	.56
Estrogen alone	0.45 (0.19-1.07)	.07	0.47 (0.20-1.15)	.10
Estrogen plus progesterone	1.50 (0.68-3.30)	.31	1.64 (0.68-3.98)	.27
Other ^b	1.06 (0.43-2.63)	.90	1.16 (0.43-3.10)	.77



MENOPAUSA PRECOCE

From the Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics, Abramson Cancer Center, and Abramson Family Research Institute, The University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA; Women's College Hospital, Sunnybrook Regional Cancer Centre, Toronto, ON; Medical University of Vienna, Austria; Creighton University, Omaha, NE; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, PA; Lombardi Cancer Center, Georgetown University, Washington, DC; University of Chicago, Chicago, IL; Division Epidemiology, Department of Medicine, University of

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

Timothy R. Rebbeck, Tara Friebe, Theresa Wagner, Henry T. Lynch, Judy E. Garber, Mary B. Daly, Claudine Isaacs, Olufunmilayo I. Olopade, Susan L. Neuhausen, Laura van 't Veer, Rosalind Eeles, D. Gareth Evans, Gail Tomlinson, Ellen Matloff, Steven A. Narod, Andrea Eisen, Susan Domchek, Katrina Armstrong, and Barbara L. Weber

FOLLOW-UP 3.6 anni

Table 3. Breast Cancer Risk Reduction After BPO Stratified by Postsurgical HRT Use							
Variable		Total Sample			BPO Before Age 50		
		No.	HR	95% CI*	No.	HR	95% CI*
No surgery	No HRT	286	1.0	—	286	1.0	—
BPO	No HRT	62	0.38	0.09 to 1.59	50	0.59	0.14 to 2.52
BPO	Any HRT	93	0.37	0.14 to 0.96	89	0.30	0.11 to 0.85
BPO	E2 only	50	0.44	0.12 to 1.61	50	0.44	0.12 to 1.61
BPO	PROG ± E2	34	0.43	0.07 to 2.68	34	0.43	0.07 to 2.68

Abbreviations: BPO, bilateral prophylactic oophorectomy; HRT, hormone replacement therapy; HR, hazard ratio; E2, estrogen; PROG, progesterone.
*Adjusted for birth year, *BRCA1* versus *BRCA2*, center of ascertainment, and parity.

Uso non prolungato di HRT non riduce effetto protettivo su carcinoma della mammella della salpingo-ovariectomia bilaterale nelle BRCA 1/2 mutate

TUMORI FEMMINILI E BRCA: IL PRESENTE PER CAMBIARE IL FUTURO

Presentazione dell'Ambulatorio integrato ASUFC



Quando?

Primo e terzo venerdì' pomeriggio del mese (dal 20.10.23)

Dove? Pad 7 piano terra amb. 14 e 16

Come si accede?

Impegnativa per visita ginecologica con indirizzamento ambulatorio BRCA ASUFC + impegnativa per visita senologica con indirizzamento ambulatorio BRCA ASUFC (verrà dato unico orario).

Es. ore 14.00: 14.00-14.30 visita senologica, 14.30-15.00 visita ginecologica

Prenotazione con impegnativa c/o segreteria

- SOC Ginecologia e Ostetricia ASUFC Udine 0432.559695
- SOC Senologia ASUFC Udine 0432.552380

VISITA SENOLOGICA

VISITA GINECOLOGICA

TUMORI FEMMINILI E BRCA: IL PRESENTE PER CAMBIARE IL FUTURO

Presentazione dell'Ambulatorio integrato ASUFC



VISITA SENOLOGICA

VISITA GINECOLOGICA



Soltanto 9 regioni hanno deliberato l'esenzione dal pagamento del ticket per le prestazioni sanitarie previste dai protocolli di sorveglianza 2021: Piemonte, Lombardia, Emilia Romagna, Liguria, Sicilia, Toscana, Valle d'Aosta, Campania e Veneto

TUMORI FEMMINILI E BRCA: IL PRESENTE PER CAMBIARE IL FUTURO

Presentazione dell'Ambulatorio integrato ASUFC: il punto di vista del ginecologo

RICERCA



Studio TUBA

salpingectomia 5 anni prima di rimozione ovarica o
salpingectomia dopo esaurimento desiderio prole e
ovariectomia con indicazione attuale vs salpingoovariectomia
nei termini attuali

Studio ProBe II

Validazione prospettica di un modello di radiogenomica
basato su immagini ecografiche ovariche per la predizione
della suscettibilità dello stato germinale dei geni BRCA 1/2
del carcinoma mammario nelle donne con ovaie sane



TUMORI FEMMINILI E BRCA: IL PRESENTE PER CAMBIARE IL FUTURO

Ambulatorio integrato ASUFC
(SOC di Ostetricia e Ginecologia - SOC Senologia)

