

ISCRIZIONI

Le iscrizioni vanno effettuate online sul sito
www.overgroup.eu - programma eventi - 2019

CREDITI ECM

Il corso ha ottenuto nr. 6 crediti ECM per Biologo,
Farmacista Ospedaliero, Medico Chirurgo, Specialità:
Genetica Medica; Malattie dell'Apparato Respiratorio;
Oncologia; Chirurgia Generale; Ginecologia e
Ostetricia; Farmacologia e Tossicologia Clinica;
Laboratorio di Genetica Medica; Medicina Interna;
Radioterapia; Anatomia Patologica; Microbiologia e
Virologia; Patologia Clinica; Radiodiagnostica

OBIETTIVO FORMATIVO

Linee guida, protocolli, procedure

LOCATION

CREO Aula "Rita Levi Montalcini"
Azienda Ospedaliera Universitaria di Perugia

CON LA SPONSORIZZAZIONE NON CONDIZIONANTE DI



PROVIDER ECM E COORDINAMENTO PROGETTO



via Pagliari, 4 - 26100 Cremona
tel 0372 23310 - fax 0372 569605
info@overgroup.eu - www.overgroup.eu



PERIPLO E IL TERRITORIO

LE RETI ONCOLOGICHE REGIONALI: PROSPETTIVE E CRITICITÀ

16 APRILE 2019
PERUGIA

TUMORI EREDO-FAMILIARI DELLA MAMMELLA




ELISA MINENZA
ONCOLOGIA PERUGIA

PERCHE' RICONOSCERE UN TUMORE EREDITARIO?

- 1) IL TRATTAMENTO PUO' ESSERE DIVERSO RISPETTO A QUELLO DEL CANCRO SPORADICO
- 2) LA SORVEGLIANZA E' DIVERSA (spesso più intensa)
- 3) DIAGNOSTICARE UN TUMORE EREDITARIO VUOL DIRE IDENTIFICARE UNA SERIE DI FAMILIARI A RISCHIO
- 4) EFFETTUARE LA SORVEGLIANZA E QUINDI LA DIAGNOSI PRECOCE SUI FAMILIARI A RISCHIO

IDENTIFICAZIONE DEI PAZIENTI

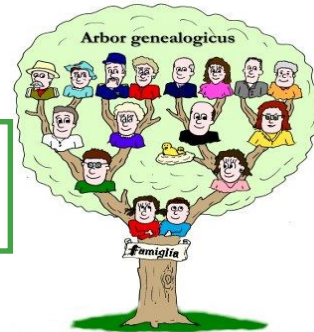
	AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA	MO_LabOncMed_44
	Questionario e consenso informato per l'analisi molecolare dei geni BRCA1 e BRCA2	Rev. 00 Data giugno 10

Questionario sulla storia famigliare

Dati di chi compila il questionario			
Cognome		Nome	
Data di nascita	_ / _ / ____	Luogo di nascita	
Indirizzo		Città	
CAP		Provincia	
Telefono		Cellulare	

Età prima mestruazione	_____	
Menopausa	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI Se SI', a quale età ? ____	
Uso di contraccettivi orali	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Mesi complessivi di assunzione ____	
Ha avuto un tumore?		
- alla mammella	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Se SI', a quale età ? ____
- biopsie o agoaspirato	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Se SI', a quale età ? ____
- iperplasia atipica	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Se SI', a quale età ? ____
- ovaio	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Se SI', a quale età ? ____
- colon/retto	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Se SI', a quale età ? ____
- altri organi	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Specificare quale _____
Figli		

Studio dell'albero genealogico
(Non solo familiarità di I e II grado)



ETA' ed INSORGENZA di una/+ neoplasie
sincrone/metacrone (MAMMELLA uni-
bilaterale/OVAIO)

Associazione con altre neoplasie

Caratteristiche istologiche (TNBC, cr
ovarico sieroso alto grado...)

SETTE MODELLI DI VALUTAZIONE DEL RISCHIO:

CLAUS, GAIL, TYRER-CUSIK, BRCAPRO,
BOADICEA, PENN II, MYRIAD



LIMITI: tengono in considerazione solo la familiarità di I e II grado; limiti conoscitivi, tecnici, alcuni geni non noti

SENSIBILITA' E SPECIFICITA' variano tra i diversi modelli e le diverse popolazioni

DISCORDANZA tra i test

NESSUN MODELLO VALIDATO SU POPOLAZIONE CONTINENTALE E MEDITERRANEA



SABC 2017: "NON VENGONO IDENTIFICATI FINO AL 50% DEI CARCINOMI MAMMARI BRCA RELATI"

(trasmissione paterna con scarsa estrinsecazione familiare?)

Mary-Clair King, PhD

- CARCINOMA MAMMARIO AD ETA' < 36 ANNI (o 40/45 ANNI?)
- CARCINOMA MAMMARIO MASCHILE indipendentemente dall'età
- TNBC AL DI SOTTO DEI 60 ANNI DI ETA': circa il 10% dei TNBC di età < 60 anni senza familiarità sono BRCA1 mutati, circa 4% mutazioni non BRCA
- DUE CARCINOMI MAMMARI <50 anni o UN CR MAMMARIO E UN CR OVARICO NELLA STESSA PZ
- DUE CASI DI CR MAMMELLA CON ETA' < 50 ANNI e/o CON DUE TUMORI PRIMARI
- TRE CASI DI CARCINOMA MAMMELLA e/o OVAIO e/o CARCINOMA ESOCRINO DEL PANCREAS, CR PROSTATA ALTO GRADO

Linee guida ASCO/NCCN/AIOM

Shimelis et al JNCI 2018

Underdiagnosis of Hereditary Breast Cancer: Are Genetic Testing Guidelines a Tool or an Obstacle?

Peter D. Beitsch, MD¹; Pat W. Whitworth, MD²; Kevin Hughes, MD³; Rakesh Patel, MD⁴; Barry Rosen, MD⁵; Gia Compagnoni, MD⁵; Paul Baron, MD⁶; Rache Simmons, MD⁷; Linda Ann Smith, MD⁸; Ian Grady, MD⁹; Michael Kinney, MD¹⁰; Cynara Coomer, MD¹¹; Karen Barbosa, DO¹²; Dennis R. Holmes, MD¹³; Eric Brown, MD¹⁴; Linsey Gold, MD¹⁴; Patricia Clark, MD¹⁵; Lee Riley, MD, PhD¹⁶; Samuel Lyons, MD¹⁷; Antonio Ruiz, MD¹⁸; Sadia Kahn, DO¹⁹; Heather MacDonald, MD¹⁹; Lisa Curcio, MD²⁰; Mary Kay Hardwick,²¹; Shan Yang, PhD²²; Ed D. Esplin, MD, PhD²²; and Robert L. Nussbaum, MD²²

Solo il 30-40% dei pts BRCA1/2 + sono ad oggi identificati...

TABLE 1. Characteristics of Patients Who Met and Did Not Meet NCCN Guidelines
Positive Result (%)

Group	<i>BRCA 1/</i> Alone	HBOC Guidelines Panel (11 genes)	Large Cancer Panel (80 genes)
In guideline	2.51	6.26	9.39
Out of guideline	0.63	3.54	7.92

Fino al 10% di pts negative per BRCA1/2 hanno mutazioni di altri geni,

LINEE-GUIDA NON SUFFICIENTI NELL'ERA DEI PANNELLI MULTIGENICI?!

..NUOVE RACCOMANDAZIONI CLINICHE PER MUTAZIONI PATOGENICHE A CARICO DI ALTRI GENI...



<i>RAD51C</i>	
Recommend RRSO†	
Genetic counseling	NCT02401347
Cascade FVT	

<i>RAD51D</i>	
Recommend RRSO†	
Genetic counseling	NCT02401347
Cascade FVT	

<i>CHEK2</i>	
Annual mammography†	
Consider breast MRI	
Colonoscopy screening at age 40 years	NCT02401347
Genetic counseling	
Cascade FVT	

<i>MSH6</i>	
Colonoscopy screening at age 20 years†	
Upper endoscopy at age 35 years	NCT03495544
Consider RRHyst, RRSO	
Genetic counseling	
Cascade FVT	

MIGLIORARE LA SELEZIONE DEI PAZIENTI!!

Mi hanno parlato di un test...

Signora, non lo faccia!!!



Allora, facciamo: emocromo, esame urine, BRCA1 e BRCA2



ELABORAZIONE DI TUTTI I DATI DISPONIBILI PER LA CORRETTA INDIVIDUAZIONE DEL PAZIENTE



PROCESSO DI COMUNICAZIONE



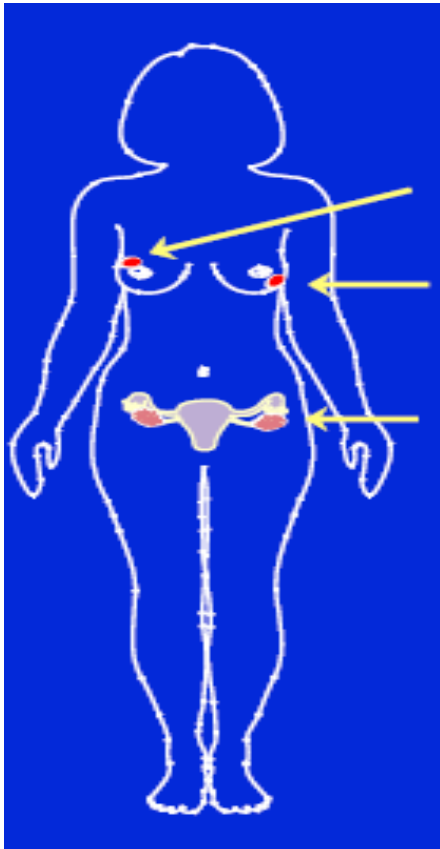
INTERPRETAZIONE DEL TEST

NEGATIVO: ereditarietà legata ad altri geni non noti? NON INFORMATIVO

VUS: attualmente non informative, il cui significato può mutare nel tempo!!

POSITIVO: mutazione patogenica - BRCA 1/2

CARCINOMI ASSOCIATI A MUTAZIONE DEL GENE BRCA 1: rischio a 80 anni di età



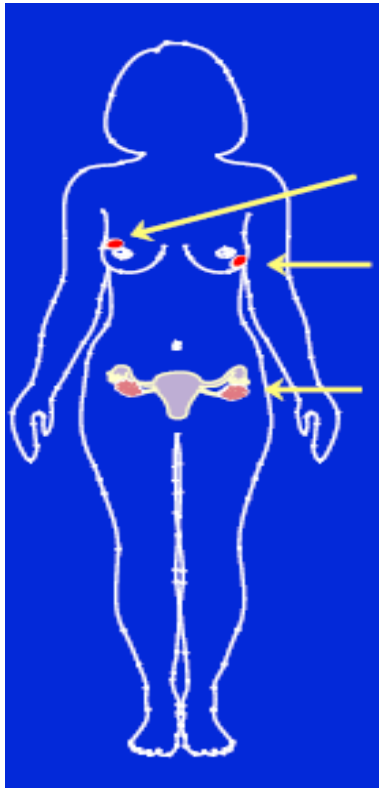
CARCINOMA DELLA MAMMELLA: 50-70%
rispetto al 10% della popolazione generale

CARCINOMA DELLA MAMMELLA METACRONO: 20-60%

CARCINOMA DELL'OVAIO: 15-45%
rispetto all'1,4% della popolazione generale

MAGGIOR RISCHIO DI INSORGENZA DI ALTRI
TUMORI: ad es. COLON 3x

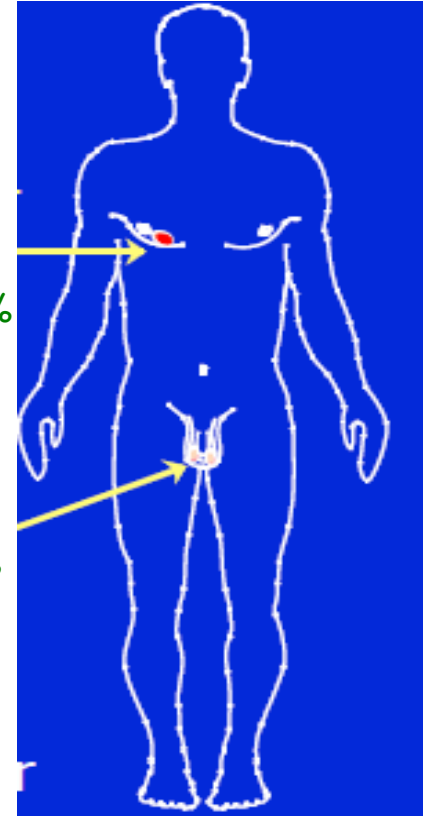
CARCINOMI ASSOCIATI A MUTAZIONE DEL GENE BRCA 2: rischio a 80 anni di età



CARCINOMA DELLA MAMMELLA: 50-70%

CR MAMMARIO METACRONO: 20-60%

CARCINOMA OVARICO: 10-27%



CARCINOMA MAMMARIO: 6-10%

CARCINOMA PROSTATICO: 20%

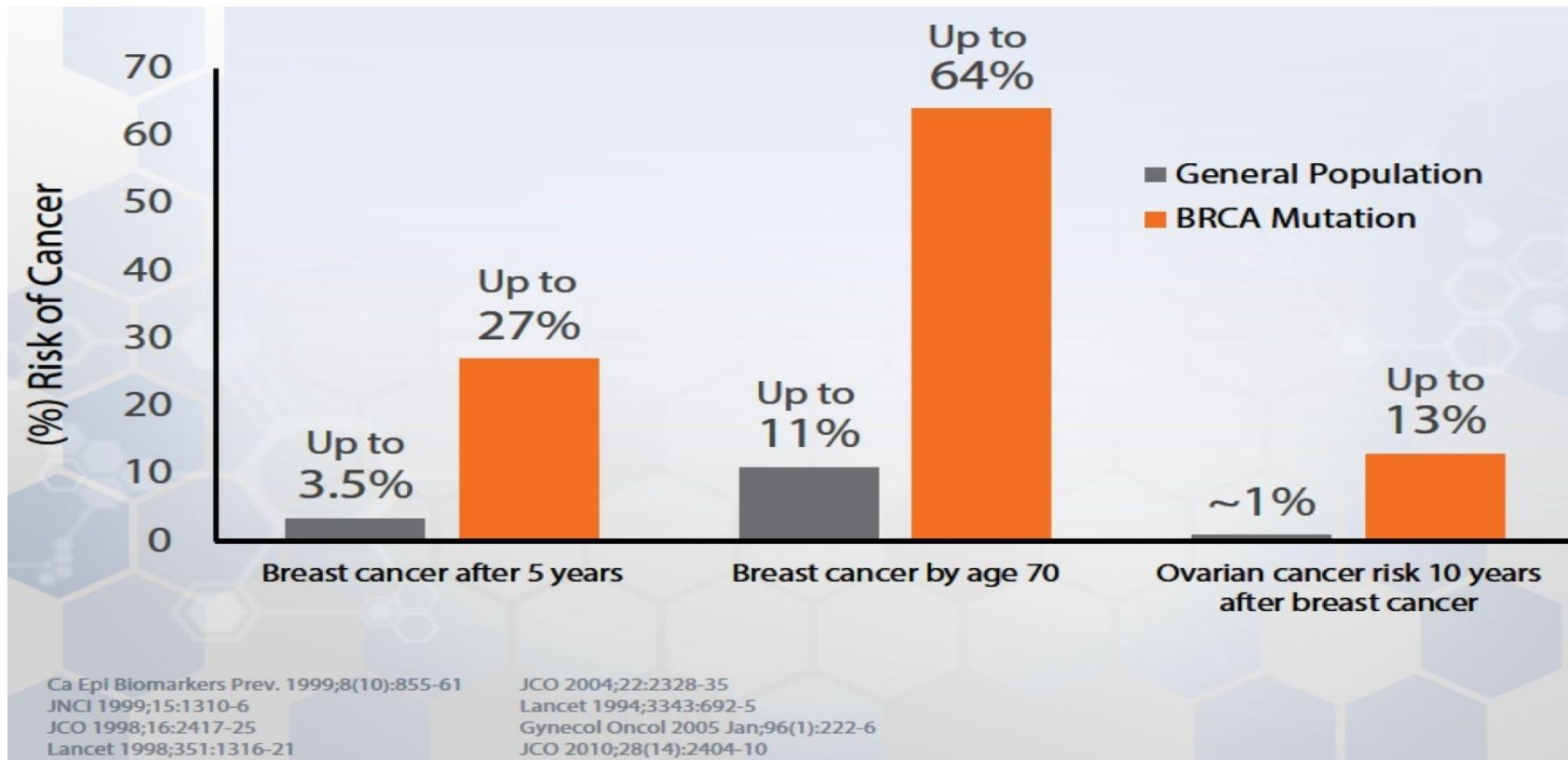
MAGGIOR RISCHIO DI INSORGENZA DI ALTRI TUMORI:
PANCREAS, MELANOMA, GASTROINTESTINALI (STOMACO, VIE BILIARI ETC)

CARCINOMI MAMMARI BRCA 1 e BRCA 2 RELATI

	BRCA1- associati	BRCA2- associati
<i>Morfologia</i>	Duttali (75%) Midollari atipici (10%)	Duttali (75%) Midollari atipici (<5%)
<i>Grado</i>	Alto (grado 3: 75%)	Medio (grado 2: 45%) Alto (grado 3: 45%)
<i>Recettori estrogeni</i>	Negativi (75%)	Positivi (75%)
<i>Espressione di ERBB2</i>	Negativi (95%)	Negativi (95%)
<i>Espressione di p53</i>	Positivi (50%)	Positivi (40%)
<i>Espressione di ciclina D1</i>	Negativi (90%)	Positivi (60%)
<i>Carcinoma in situ</i>	Raro	Comune

BReast **CA**ncer 1/2: incrementato RISCHIO di sviluppare un **CARCINOMA MAMMARIO** nel corso della vita del **50-75%**

RISCHIO CUMULATIVO DI SVILUPPARE UN SECONDO CR MAMMARIO IPSI O CONTROLATERALE...



SORVEGLIANZA STRUMENTALE INTENSIVA

SENOLOGICA (PTS BRCA+ affette da carcinoma della mammella e/o dell'ovaio)



METODICA	TIMING	INIZIO
ECOGRAFIA MAMMARIA	6 mesi	Dall'evidenza di mutazione
RX MAMMOGRAFIA	12 mesi	Dai 35 ANNI
RMN MAMMELLE	12 mesi	Dai 25 ANNI

SENSIBILITA' DELLA RMN

indipendentemente dall'età della paziente BRCA+

Table 4. Sensitivity and Specificity of Mammography and MRI in Women With *BRCA1/2* Mutations

Age (years)	Mammography				MRI				MRI Plus Mammography			
	Sensitivity (%)	95% CI	Specificity (%)	95% CI	Sensitivity (%)	95% CI	Specificity (%)	95% CI	Sensitivity (%)	95% CI	Specificity (%)	95% CI
All ages	39.6	30.1 to 49.9	93.6	88.8 to 96.5	85.3 ^a	69.1 to 93.8	84.7 ^b	79.0 to 89.1	93.4 ^a	80.2 to 98.0	80.3 ^c	72.5 to 86.2
< 50 (n = 1,514)	40.0	30.5 to 50.3	93.0	87.8 to 96.0	85.7 ^a	69.4 to 94.1	83.5 ^d	77.6 to 88.1	93.2 ^a	79.3 to 98.0	78.7 ^a	70.6 to 85.0
≥ 50 (n = 437)	38.1	22.4 to 56.7	95.9 ^e	92.1 to 97.9	84.4 ^f	61.8 to 94.8	88.5 ^{gh}	83.5 to 92.2	94.1 ^a	77.7 to 98.7	85.3 ^{ij}	78.5 to 90.2

Abbreviation: MRI, magnetic resonance imaging.

^aCompared with mammography ($P < .001$).

^bCompared with mammography ($P = .0101$).

^cCompared to mammography ($P = .0016$).

^dCompared with mammography ($P = .0089$).

^eSpecificity of mammography in women age ≥ 50 years compared with that in women age < 50 years ($P = .005$).

^fCompared with mammography ($P = .0027$).

^gCompared with mammography ($P = .0079$).

^hSpecificity of MRI in women age ≥ 50 years compared with that in women age < 50 years ($P < .001$).

ⁱCompared with mammography ($P = .001$).

^jSpecificity of combination in women age ≥ 50 years compared with that in women age < 50 years ($P < .001$).

QUALE SORVEGLIANZA IN SOGGETTI SANI PORTATORI DI MUTAZIONE DEL BRCA1/2?

SCREENING ANNUALE CON RMN

Evidenze non sufficienti per raccomandare la RMN:



Raccomandata per:



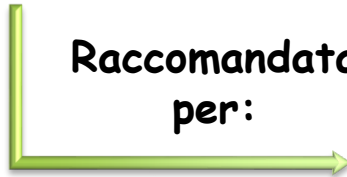
Donne con un rischio superiore al 20-25% di sviluppare un carcinoma mammario (definito ad es. dal modello BRCAPRO o similari che sono ampiamente dipendenti dalla storia familiare) che non hanno effettuato test genetico e donne sane portatrici di mutazione BRCA dai 30 anni

- Donne/familiari affetti da sindrome di Li-Fraumeni, Cowden e sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcaba
- Nei pazienti sottoposti a radioterapia a "mantellina" al di sotto dei 30 anni di età

- Donne con rischio di sviluppare un carcinoma mammario nel corso della vita del 15-20%
- donne con neoplasia lobulare in situ
- iperplasia duttale atipica
- Seni densi ed eterogenei alla mammografia
- Storia personale di carcinoma mammario, compreso DCIS
- Uomo BRCA+

SCREENING ANNUALE CON RX MAMMOGRAFIA

Raccomandata per:



Per donne che non hanno effettuato il test genetico ma hanno una probabilità di essere portatrici di mutazione del BRCA o TP53 >30%

Per donne portatrici di mutazione patogenica del BRCA dai 40 anni

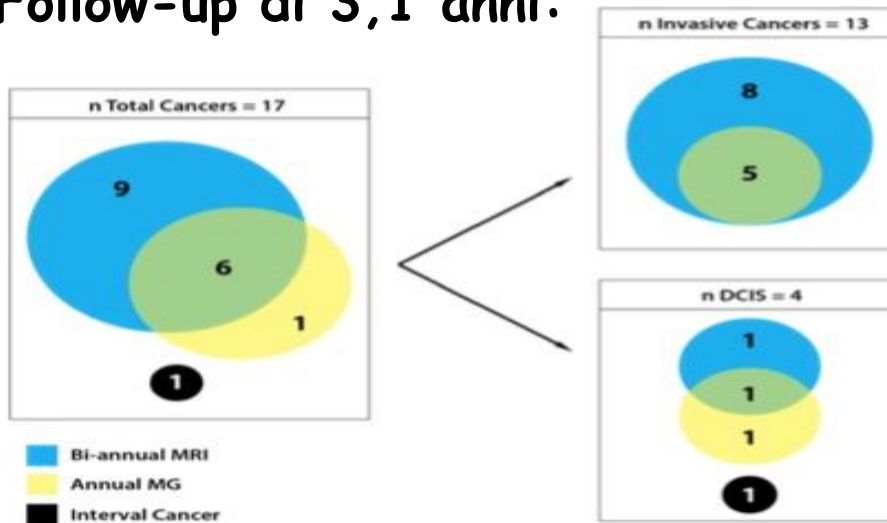
QUALE FUTURO PER LA SORVEGLIANZA INTENSIVA?

Primo studio prospettico con RMN a cadenza semestrale

258 pts valutati con rischio >20% di sviluppare cr mammella usando il pannello BROCA (53% con mutazione patogenica BRCA1 (50%)/2, TP53, PTEN, BRIP1, PALB2 etc)

Sensibilità RMN=88,2% (94,1% con Rx mammografia)

Follow-up di 3,1 anni:



16 carcinomi (13 in pts BRCA1+) <1 cm NO, no carcinomi di intervallo

FALSI POSITIVI=4% (<15-18%)

LIMITI:

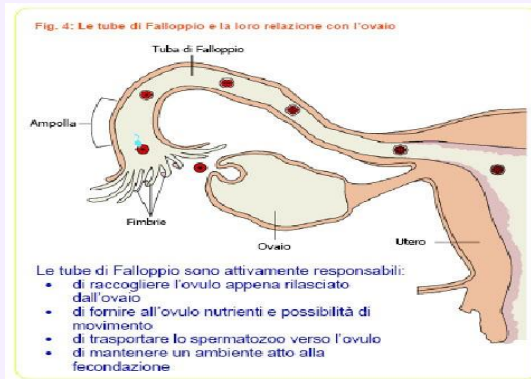
Piccolo numero di eventi, non randomizzazione in singola istituzione

SORVEGLIANZA SALPINGO-OVARICA

Ovarian Cancer Risk



IL 40% DEI CARCINOMI INSORGE A LIVELLO TUBARICO



ECOGRAFIA PELVICA TV

VISITA GINECOLOGICA

+ DETERMINAZIONE CA 125

ogni 6 mesi dai 30 anni di età



NON DIMOSTRAZIONE DI DOCUMENTATA EFFICACIA!!

VARIANTI DI INCERTO SIGNIFICATO (VUS)



- 1) Costituiscono dal **2 al 15%-30%** delle mutazioni dei geni BRCA1/2 (oltre 2000 identificate), percentuale in crescita con i pannelli multigenici
- 2) Sono essenzialmente mutazioni **MISSENSO**, ma anche delezioni/inserzioni in frame e mutazioni silenti con possibile effetto sullo splicing => non è prevedibile l'effetto sulla funzione della proteina
- 3) Interpretazione della VUS (significato **DELETERIO/AD ALTO RISCHIO** o **NEUTRO/A BASSO RISCHIO**) in base all'integrazione di dati genetici, epidemiologici, patologici, in vitro e computazionali
- 4) Diversi sistemi di classificazione vengono proposti

**RENDONO PIU' COMPLESSA LA STIMA DEL RISCHIO DURANTE IL
CONSULTORIO ONCOGENETICO!!!**

VARIANTI DI INCERTO SIGNIFICATO (VUS)



Class	Description	Probability of being pathogenic	Clinical predictive testing of at risk relatives	Management recommendations if at-risk relative has the variant	Research testing of family members
5	Definitely pathogenic	>0.99	Yes	Full high-risk guidelines	Not indicated
4	Likely pathogenic	0.95-0.99	Yes	Full high-risk guidelines	May be helpful to further classify variant
3	Uncertain	0.05-0.949	No	Presence of variant is irrelevant to risk assessment, manage risk based on family history only	May be helpful to further classify variant
2	Likely not pathogenic or of no clinical significance	0.001-0.049	No	Manage risk based on family history only	May be helpful to further classify variant
1	Not pathogenic or of no clinical significance	<0.001	No	Manage risk based on family history only	Not indicated

E' FONDAMENTALE VERIFICARE PERIODICAMENTE LA CLASSE DI APPARTENENZA DI UNA VUS!!

Table 4. Reclassification Among Variants That Were Initially Classified as a Variant of Uncertain Significance

Variant of Uncertain Significance Reclassification	Full Cohort		UTSW	
	Unique ^a	Total ^b	Unique ^a	Total ^b
Initially detected, No.	26 670	184 327	1189	1945
Reclassified, No.	2048	46 890	233	547
New variant classification, No. (%)				
Pathogenic or likely pathogenic	178 (8.7)	1372 (3.0)	11 (4.7)	11 (2.0)
Benign or likely benign	1867 (91.2)	44 509 (97.0)	222 (95.3)	536 (98.0)
Special interpretation	5 (0.2)	9 (<0.1)	0	0

6,4% di riclassificazione in 10 anni

QUALE SORVEGLIANZA NELLE VUS?



STESSA SORVEGLIANZA DELLE MUTAZIONI PATOGENICHE:

- Ecografia mammaria semestrale dall'evidenza della mutazione
- Rx mammografia a partire dai 35 anni ogni 12 mesi
- RMN mammelle a partire dai 25 anni ogni 12 mesi

NON INDICATO STUDIO DELL'ALBERO GENEALOGICO!!

(Non dati sufficienti per la sorveglianza nel paziente sano portatore di VUS)

NON INDICAZIONE A CHIRURGIA PROFILATTICA

(Non dati sufficienti per la chirurgia profilattica nel paziente sano portatore di VUS)

E' FONDAMENTALE PERIODICAMENTE VERIFICARE LA CLASSE DI APPARTENENZA DI UNA VUS!!

PAZIENTE PORTATORE DI MUTAZIONE A CARICO DEL GENE BRCA 1/2



SORVEGLIANZA
CLINICA E
STRUMENTALE

CHIRURGIA
PROFILATTICA?
-MASTECTOMIA
UNI/BILATERALE

-OVARIECTOMIA

EFFICACIA DELLA CHIRURGIA PROFILATTICA NEI PZ BRCA +

Table 3. PS and mortality in BRCA1/2 mutation carriers

First author	Year	Study design	All-cause mortality RR (95% CI)	BC-specific mortality RR (95% CI)
PBSO in patients without prior history of BC				
Domchek	2010	PC	HR 0.45 (0.21–0.95)	HR 0.27 (0.05–1.33)
Ingham	2013	PC	HR 0.22 (0.08–0.61)	NA
Summary HRs for all studies			HR 0.349 (0.190–0.639)	
PBSO in patients with prior history of BC				
van Sprundel	2005	PC	HR 0.23 (0.07–0.78)	HR 0.28 (0.07–1.11)
Domchek	2010	PC	HR 0.3 (0.17–0.52)	HR 0.35 (0.19–0.67)
Evans	2013	PC	HR 0.46 (0.27–0.78)	NA
Metcalfe	2014	RC	HR 0.67 (0.38–1.17)	NA
Summary HRs for all studies			HR 0.432 (0.318–0.588)	HR 0.337 (0.190–0.598)
BPM in women without BC				
Ingham SL	2013	PC	HR 0.25 (0.03–1.81)	HR 0.29 (0.03–2.61)
Heemskerk-Gerritsen	2013	PC	HR 0.20 (0.02–1.68)	NA
Summary HRs for all studies			HR 0.226 (0.05–1.016)	
CPM in patients with UBC				
van Sprundel	2005	PC	HR 0.35 (0.09–1.39)	NA
Evans	2013	PC	HR 0.48 (0.19–1.14)	NA
Metcalfe	2014	RC	HR 0.58 (0.34–0.97)	10Y HR 0.65 (0.34–1.22) 20Y HR 0.52 (0.29–0.93)
Heemskerk-Gerritsen	2014	PC	HR 0.49 (0.29–0.82)	NA
Summary RRs for all studies			HR 0.512 (0.368–0.714)	
Both PBSO + CPM in patients with UBC				
van Sprundel	2005	PC	HR 0.12 (0.03–0.46)	HR 0.16 (0.04–0.61)
Evans	2013	PC	HR 0.16 (0.06–0.44)	NA
Summary HRs for all studies			HR 0.145 (0.065–0.324)	

Abbreviations: BC, breast cancer; NA, not applicable; PC, prospective cohort study; RC, retrospective cohort study.

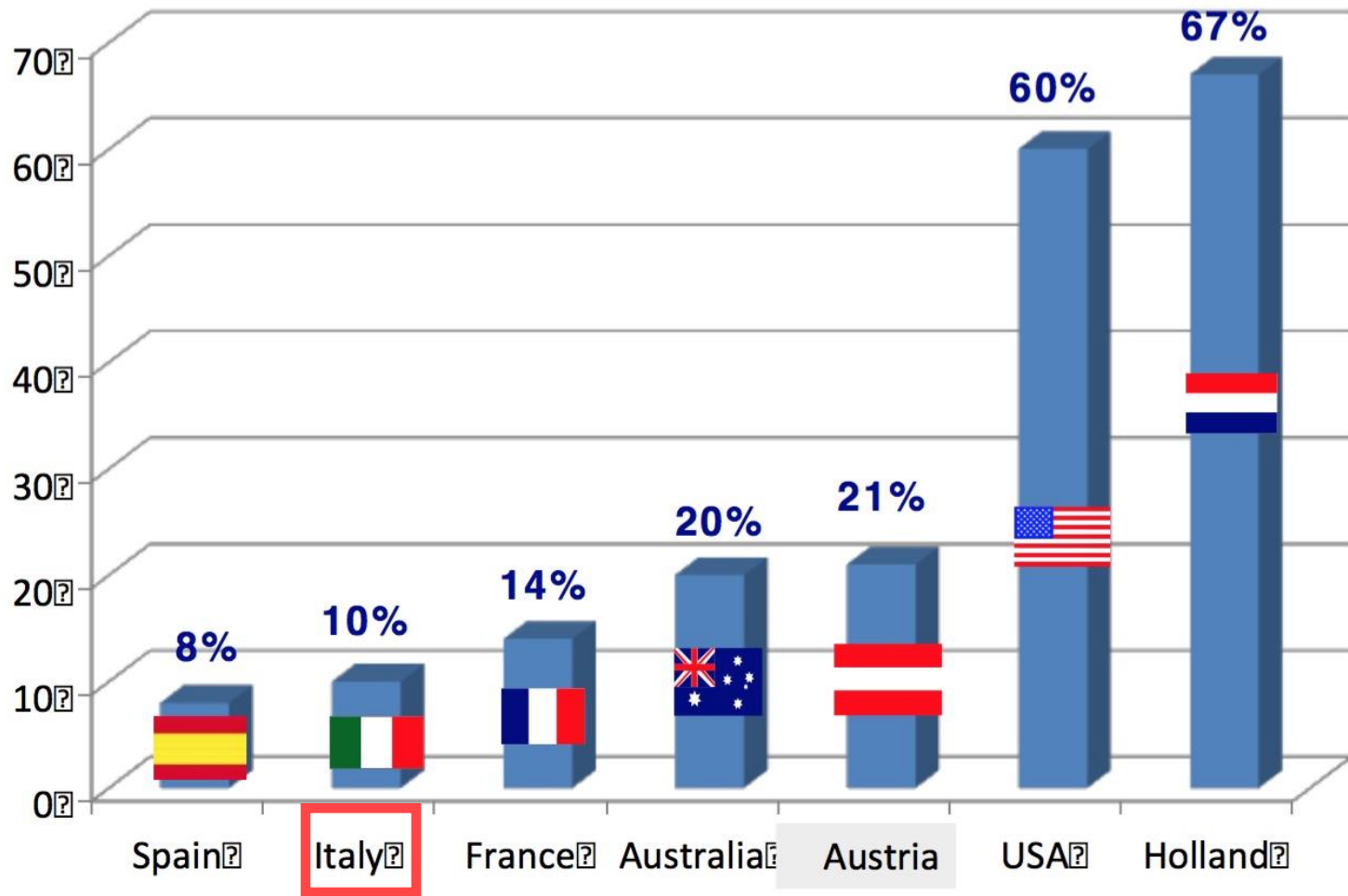
MASTECTOMIA BILATERALE PROFILATTICA:

Riduzione del rischio di carcinoma mammario di circa il 90%

A 15 anni il 25% delle pz sviluppa un cr mammario omolaterale: non differenze in OS tra mastectomia vs chirurgia conservativa + RT

MASTECTOMIA CONTROLATERALE: aumenta la sopravvivenza nelle pazienti operate per carcinoma mammario

ACCETTABILITA' DELLA MASTECTOMIA BILATERALE PROFILATTICA



Prophylactic irradiation to the contralateral breast for *BRCA* mutation carriers with early-stage breast cancer

E. Evron^{1,2†}, A. M. Ben-David^{3,4†}, H. Goldberg^{5†}, G. Fried⁶, B. Kaufman^{3,4}, R. Catane^{3,4}, M. R. Pfeffer⁷, D. B. Geffen^{8,9}, P. Chernobelsky^{8‡}, T. Karni¹⁰, R. Abdah-Bortnyak⁶, O. Rosengarten¹¹, D. Matceyevsky¹², M. Inbar⁷, A. Kuten⁶ & B. W. Corn^{11*}

162 pts dal maggio 2007 a ottobre 2017

10 pts (12,4%) nel braccio di controllo CMC (32 mesi)
2 pts (2,5%) nel braccio della RT (80 e 105 mesi)

Tossicità RT: 1 sarcoma pleomorfo nel campo di irrad.

Limiti: studio non randomizzato
follow-up breve: quasi 5 anni (secondi tumori?)

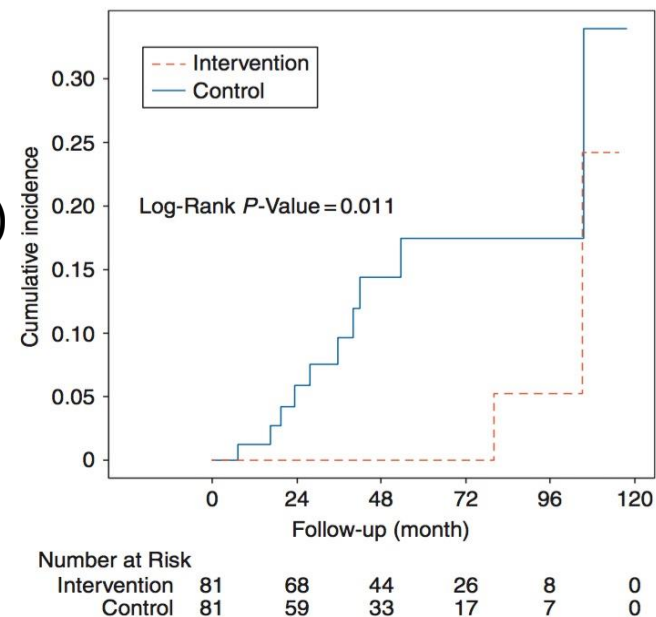


Figure 1. Cumulative incidence of contralateral breast cancer as a first event.

...necessari STUDI RANDOMIZZATI DI FASE III...

Raccomandazioni per la prevenzione primaria nei pazienti BRCA+

MANAGEMENT OPTIONS	NCCN	Committee on Genetics and the Society of Gynecologic Oncologists (ACOG)	National Cancer Institute (NCI)	ESMO
RRSO	Between 35 and 40 years or upon completion of child bearing	By age 40 years or when childbearing is complete	Considered but age is not indicated	After age 35 and when childbearing decisions are complete
Bilateral salpingectomy	-	-	Considered but age is not indicated	-

Riduzione di circa il 96% di sviluppare un carcinoma salpingo-ovarico (residua un 4% circa di tumori del peritoneo)

BRIEF COMMUNICATION

Risk-Reducing Oophorectomy and Breast Cancer Risk Across the Spectrum of Familial Risk

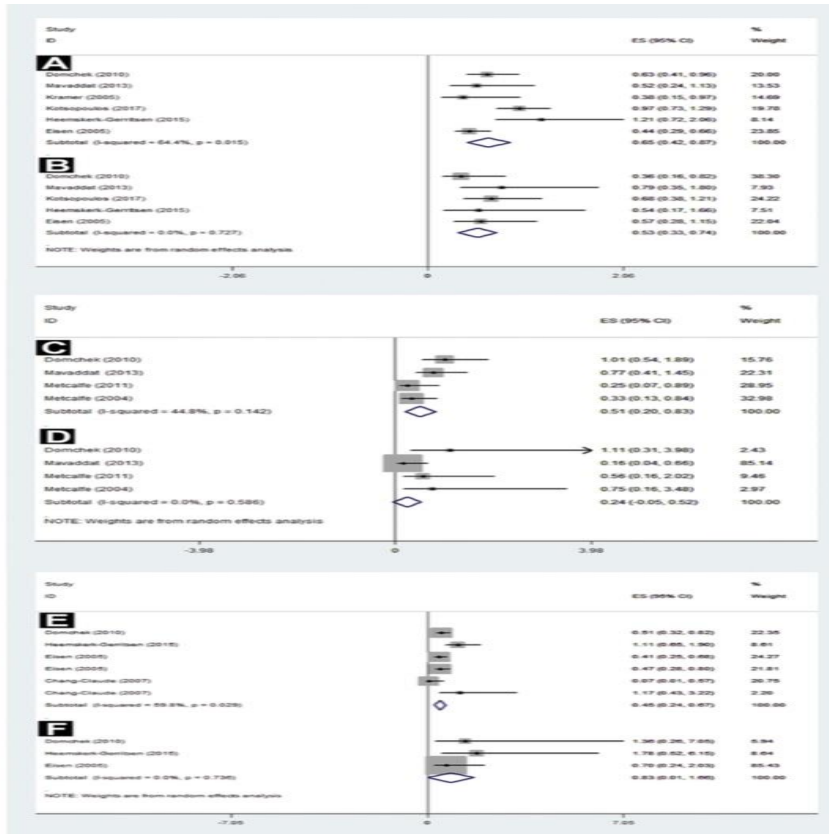
Mary Beth Terry, Mary B. Daly, Kelly Anne Phillips, Xinran Ma, Nur Zeinomar, Nicole Leoce, Gillian S. Dite, Robert J. MacInnis, Wendy K. Chung, Julia A. Knight, Melissa C. Southey, Roger L. Milne, David Goldgar, Graham G. Giles, Prue C. Weideman, Gord Glendon, kConFab Investigators, Richard Buchsbaum, Irene L. Andrulis, Esther M. John, Sandra S. Buys, John L. Hopper

Table 1. Characteristics of women who were unaffected at baseline, ProF-SC (N = 17 917)

Descriptive characteristics	BRCA1 carriers, n (%)		BRCA2 carriers, n (%)		Noncarriers*, n (%)	
	No RRSO	RRSO	No RRSO	RRSO	No RRSO	RRSO
Total cohort unaffected at baseline	462 (64.5)	254 (35.5)	376 (65.6)	197 (34.4)	14 731 (88.6)	1897 (11.4)
Incident breast cancer	69 (14.9)	47 (18.5)	61 (16.2)	19 (9.6)	748 (5.1)	102 (5.4)
Age at first breast cancer diagnosis, y						
≤35	17 (24.6)	0 (0)	9 (14.8)	0 (0)	19 (2.5)	0 (0)
36-50	39 (56.5)	22 (46.8)	24 (39.3)	7 (36.8)	225 (30.1)	11 (10.8)
>50	13 (18.8)	25 (53.2)	28 (45.9)	12 (63.2)	504 (67.4)	91 (89.2)
Age at RRSO, y						
<30	—	4 (1.6)	—	2 (1.0)	—	75 (4.0)
30-34	—	22 (8.7)	—	6 (3.1)	—	126 (6.6)
35-39	—	53 (20.9)	—	27 (13.7)	—	237 (12.5)
40-44	—	62 (24.4)	—	49 (24.9)	—	312 (16.5)
45-49	—	56 (22.1)	—	52 (26.4)	—	438 (23.1)
50-59	—	40 (15.8)	—	47 (23.9)	—	488 (25.7)
≥60	—	17 (6.7)	—	14 (7.1)	—	221 (11.7)
Hormone replacement therapy use at baseline						
Ever	82 (17.7)	109 (42.9)	47 (12.5)	72 (36.6)	3134 (21.3)	1252 (66.0)
Never	373 (80.7)	144 (56.7)	324 (86.2)	124 (62.9)	11 485 (77.9)	635 (33.5)
Missing	7 (1.5)	1 (0.4)	5 (1.3)	1 (0.5)	112 (0.8)	10 (0.5)
Parity at baseline						
Nulliparous	161 (34.9)	42 (16.5)	122 (32.5)	19 (9.6)	3599 (24.4)	237 (12.5)
Parous	300 (64.9)	212 (83.5)	254 (67.5)	178 (90.4)	11 129 (75.6)	1660 (87.5)
Missing	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0.02)	0 (0)
Mean age at first child birth (median), y	24.0 (24.1)	24.4 (24.1)	24.1 (24.1)	24.5 (24.1)	24.3 (24.1)	23.1 (23.0)

Non riduzione nel rischio di insorgenza di carcinoma mammario in pts BRCA1 mutati dopo RRSO

RIDUZIONE DEL RISCHIO DI INSORGENZA DI CARCINOMA MAMMARIO E DELLA MORTALITA' PER CARCINOMA MAMMARIO?



RRSO e rischio di cr mammella (in pts senza pregressa storia di carcinoma mammella)

RRSO e rischio di cr mammella in pts affette da carcinoma mammario

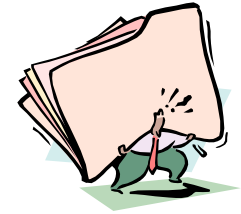
Età di RRSO e rischio di insorgenza di carcinoma mammario

Riduzione nel rischio di insorgenza di carcinoma mammario dopo RRSO e riduzione della mortalità per carcinoma mammario...

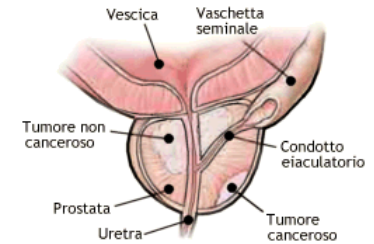
NECESSITA' DI STUDI PROSPETTICI CON AMPIA CASISTICA e LUNGO FOLLOW-UP

SORVEGLIANZA IN ALTRI ORGANI?

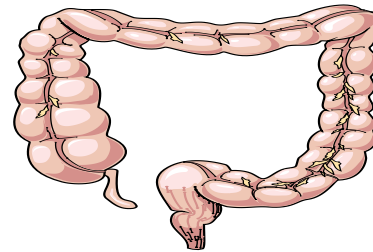
Sempre nuove evidenze dalle linee-guida...



- Dai 35-40 anni nell'uomo visita urologica +/- ecografia prostatica (BRCA1)



- Colonscopia ogni 5 anni



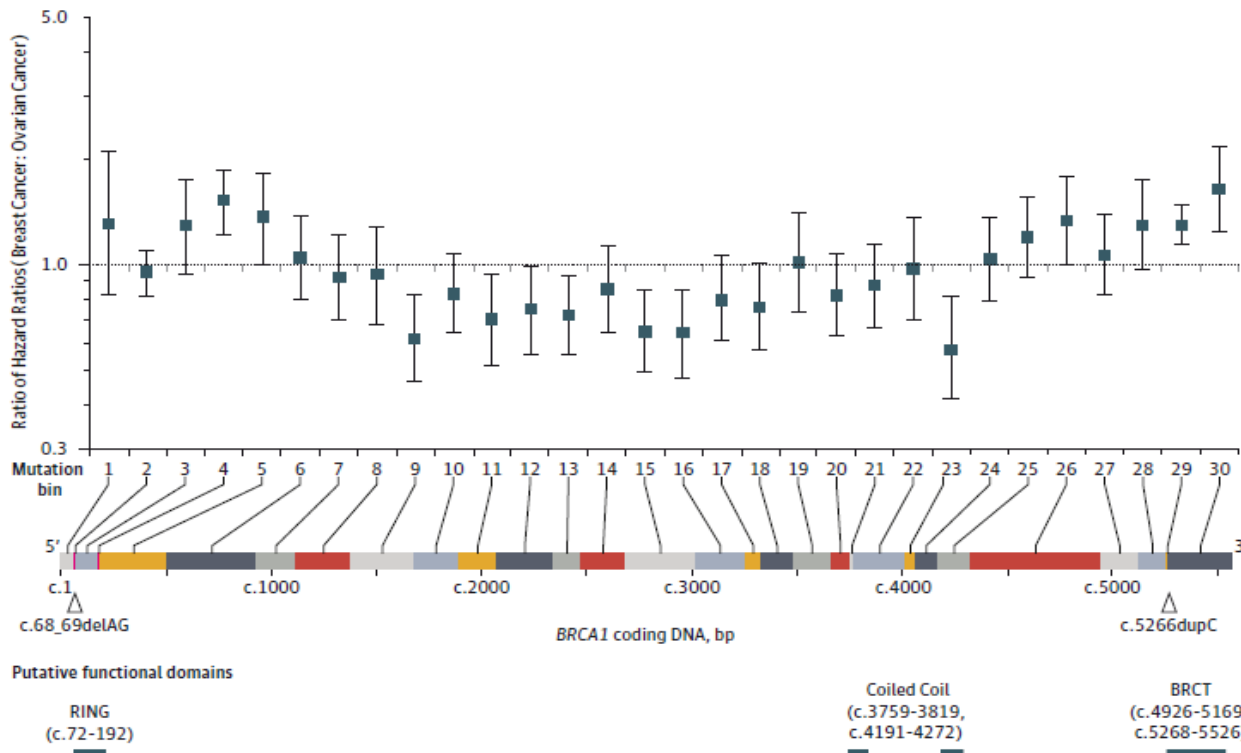
- Visita dermatologica +/- epiluminescenza annuale (BRCA2)



- Pancreas: studi in corso con RMN ed ecoendoscopia...

IL FUTURO.....PROSSIMO!

Conoscere e correlare TIPO e SEDE di MUTAZIONE del BRCA con uno specifico RISCHIO di insorgenza di carcinoma mammario e/o ovarico e/o altre neoplasie



ANALISI
OSSERVAZIONALE
su oltre 30.000 pts
BRCA mutati
(affetti da cr
mammario/ovarico o
entrambi)



VALIDAZIONE
DEI DATI!!!

Rebbeck et al at Jama 2015
Kuchenbaecher et al Jama 2017

PROPOSITI...2019!!



- 1) MIGLIORARE L'INDIVIDUAZIONE DI PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA MAMMARIO EREDO-FAMILIARE E DI INDIVIDUI SANI PORTATORI DELLA MUTAZIONE (programmi DI screening e/o migliori scelte terapeutiche)
- 2) INCREMENTARE L'ATTIVITA' DELL'AMBULATORIO GENETICO A LIVELLO REGIONALE CON FIGURE DEDICATE PER TUTTE LE FASI DI STUDIO (oncologo, chirurgo, psicologo, radiologo etc)
- 3) CREARE UN REGISTRO UMBRO PER TALI PATOLOGIE E/O PREDISPOSIZIONE PER MIGLIORARE LA RICERCA E QUINDI LA CONOSCENZA.