



PATOLOGIA EREDO- FAMILIARE BRCA1-2

UN AMBULATORIO DEDICATO ALLE PAZIENTI AD ELEVATO RISCHIO
DI PATOLOGIA ONCOLOGICA

SAVERIO DANESE

PERCHE'?

Offrire un
punto di
riferimento

Servizio clienti

Corrette
informazio
ni

Servizio clienti

Raccolta
Dati

Servizio clienti

RACCOMANDAZIONI PER L'IMPLEMENTAZIONE DEL TEST BRCA NELLE PAZIENTI CON CARCINOMA OVARICO E NEI FAMILIARI A RISCHIO ELEVATO DI NEOPLASIA (AIOM GENNAIO 2019)

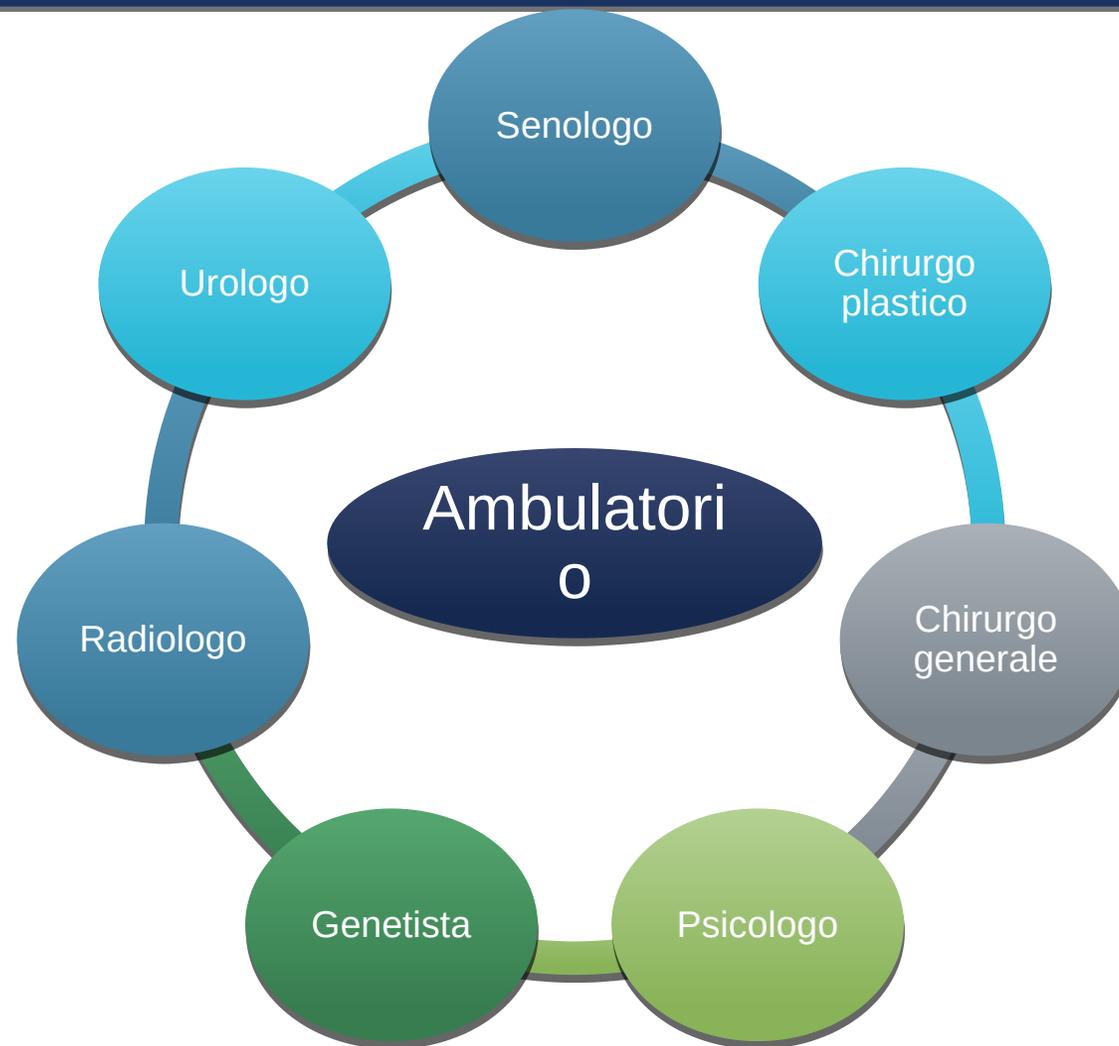
Il test BRCA a fini prognostici e predittivi di risposta alle terapie può essere prescritto dal genetista, dall'oncologo e dal ginecologo con competenze oncologiche, che diventano responsabili anche di informare adeguatamente la paziente sugli aspetti genetici collegati ai risultati.

Le informazioni da dare alla paziente dovranno riguardare i potenziali benefici in termini prognostici e terapeutici, insieme alla possibilità di rilevare per se stessi la eventuale condizione di alto rischio di sviluppare un altro tumore e per i propri familiari di accedere ad analisi in grado di accertare la presenza di una predisposizione alla insorgenza di tumori. I tempi e le modalità di acquisizione del consenso all'esecuzione del test genetico dovranno essere rispettosi delle volontà della paziente, con disponibilità ad approfondire tutti i diversi aspetti prima della decisione, come ad esempio la scelta di comunicare o meno l'esito del test ad altri familiari.

A CHI SI RIVOLGE?



TRAIT D'UNION



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' ...

- Le evidenze che mostravano scarsa sopravvivenza da tumore mammario per le BRCA1/2 mutate non sono state confermate dagli studi più recenti. Sebbene alcuni studi si esprimano circa una peggiore sopravvivenza delle BRCA1 le correnti evidenze mostrano assenza di differenze rispetto ai cancri di insorgenza sporadica e alcuni addirittura sopravvivenze migliorate nei primi due anni
- Diversi studi hanno mostrato dati di sopravvivenza migliori relativi al cancro ovarico delle pazienti BRCA1/2 mutate se comparate alle non mutate. Questa popolazione è maggiormente responsiva alla chemioterapia, specialmente al platino.
- Non ci sono abbastanza dati stratificati per etnia. NCCN consiglia a seguito dei dati di un singolo studio di valutare la mutazione in pazienti di colore con diagnosi di ca mammario < 50 aa

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

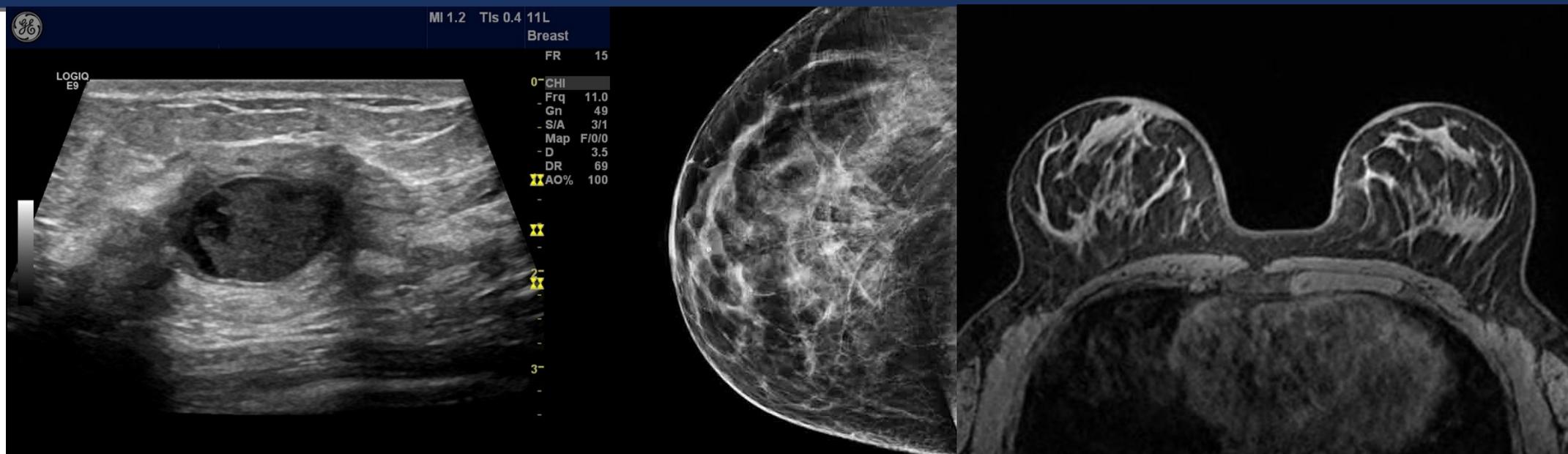
National Institute for
Health and Care Excellence



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

BREAST SURVEILLANCE



- Nella decade 20-29 usare ecografia e RM
- Ecografia semestrale, Rm e Mx annuali
- No consenso delle LG \geq 69 aa

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

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
- La mastectomia nipple sparing con ricostruzione immediata è considerata sicura
- Non è necessario eseguire la biopsia del linfonodo sentinella

CHIRURGIA PROFILATTICA ANNESSIALE

- Discutere rischi e benefici dell'annessiectomia con particolare attenzione alla riduzione del rischio di sviluppare tumori mammari e ovarici e gli effetti negativi correlate alla menopausa
- Persiste un rischio residuo di sviluppare un carcinoma epiteliale peritoneale primitivo dell'1-4 %
- E' riportata una riduzione del rischio di sviluppare Ca mammario se eseguita entro i 40 anni di età. Questo beneficio viene chiaramente perso se effettuato >50 aa.
- La procedura andrà eseguita al completamento del progetto familiare

HRT?

VOLUME 23 · NUMBER 31 · NOVEMBER 1 2005

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

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

PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA'

COMMENTARIES

Preimplantation Genetic Diagnosis for Cancer Syndromes A New Challenge for Preventive Medicine

- For instance, some young men and women who have inherited BRCA mutations may be relieved to know that in the future, should they and their spouses desire it, medical means are available to ensure that future generations will not carry the known cancer predisposition running in their family. Following this preliminary discussion, some couples may be referred for full discussion of PGD at ART centers JAMA 2006

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**



«Ambulatorio di patologia eredo-familiare – BRCA»

Struttura Complessa Ginecologia e Ostetricia 4
Responsabile Dott. Saverio Danese.

Medici afferenti Elisa Picardo, Elena Bertone, Marco Mitidieri

- Pazienti affetti e non affetti da patologia tumorale che sono risultate positivi ai test genetici BRCA e per pazienti con elevata familiarità per neoplasia mammaria o ovarica
- L'obiettivo dell'ambulatorio è quello di creare un vero e proprio **percorso clinico** per la gestione dei pazienti BRCA mutati che necessitano di attenti monitoraggi pelvici e mammari, così come emerge dalle linee guida nazionali e internazionali
- Prenotare presso la Segreteria unificata Sant' Anna "Breast Unit / Pelvi / DH Oncologico", aperta dal Lunedì al Venerdì dalle h 8 alle 15, tel n 0113134377. La sede è l'ambulatorio F di Via Ventimiglia 1 al primo piano

CHI SOTTOPORRE AL TEST IN REGIONE PIEMONTE ?

	Informazioni per l'utenza ANALISI PER LA RICERCA DI MUTAZIONI DEI GENI BRCA1-BRCA2	INFO.SC.002	Rev. 2
		30.04.2019	Pagina 1 di 2

Dipartimento di Medicina di Laboratorio

S.C. Genetica Medica U (Presidi Molinette e OIRM-Sant'Anna) Direttore prof.sa Barbara Pasini
tel. 011-6336681 - fax 011-6335181

Criteria di accesso al test genetico per la ricerca di mutazione ignota dei geni BRCA1-BRCA2

Il documento di indirizzo della Regione Piemonte sulla diagnosi dei soggetti con predisposizione genetica allo sviluppo delle neoplasie della mammella e dell'ovaio (2007) ha precisato i criteri di accesso alla consulenza genetica e all'analisi dei geni BRCA1 e BRCA2 definendo appropriato il test in presenza di una probabilità di mutazione uguale o superiore al 10% ovvero in caso di:

- tumore della mammella con diagnosi ≤ 35 anni
- tumore della mammella triplo-negativa ≤ 60 anni
- tumore della mammella maschile
- tumore della mammella e dell'ovaio
- tumore epiteliale di alto grado non mucinoso degli annessi (ovaio/tube)
- almeno due parenti di primo grado affetti da una delle seguenti: neoplasie della mammella femminile ≤ 50 anni, neoplasia bilaterale della mammella femminile, neoplasia ovarica, neoplasia della mammella maschile
- almeno tre parenti di primo grado affetti da neoplasia della mammella femminile a qualsiasi età, neoplasia ovarica, neoplasia della mammella maschile.

Le linee guida NCCN suggeriscono che il test sia appropriato anche nei casi di:

- tumore della prostata con metastasi alla diagnosi o di alto grado con familiarità per neoplasie della mammella/ovaio
- tumore del pancreas.

AMBULATORIO
BRCA
(Gennaio 2019 -
Ottobre 2019)

N° PAZIENTI **200**

N° pazienti NON inviati a screening **40**

N° pazienti CON mutazione **106**

N° pazienti SENZA mutazione rilevata al test **16**

N° pazienti in screening per mutazione **23**

N° pazienti in valutazione genetica **15**



AMBULATORIO
BRCA
(Gennaio 2019 -
Ottobre 2019)

N° pazienti NON inviati a screening 40

- Non familiarità oncologica
- Non familiarità oncologica per BRCA
- Criteri non soddisfatti e non suggestivi per ereditarietà (es. *Unico familiare Madre con K mammella >60 aa*)



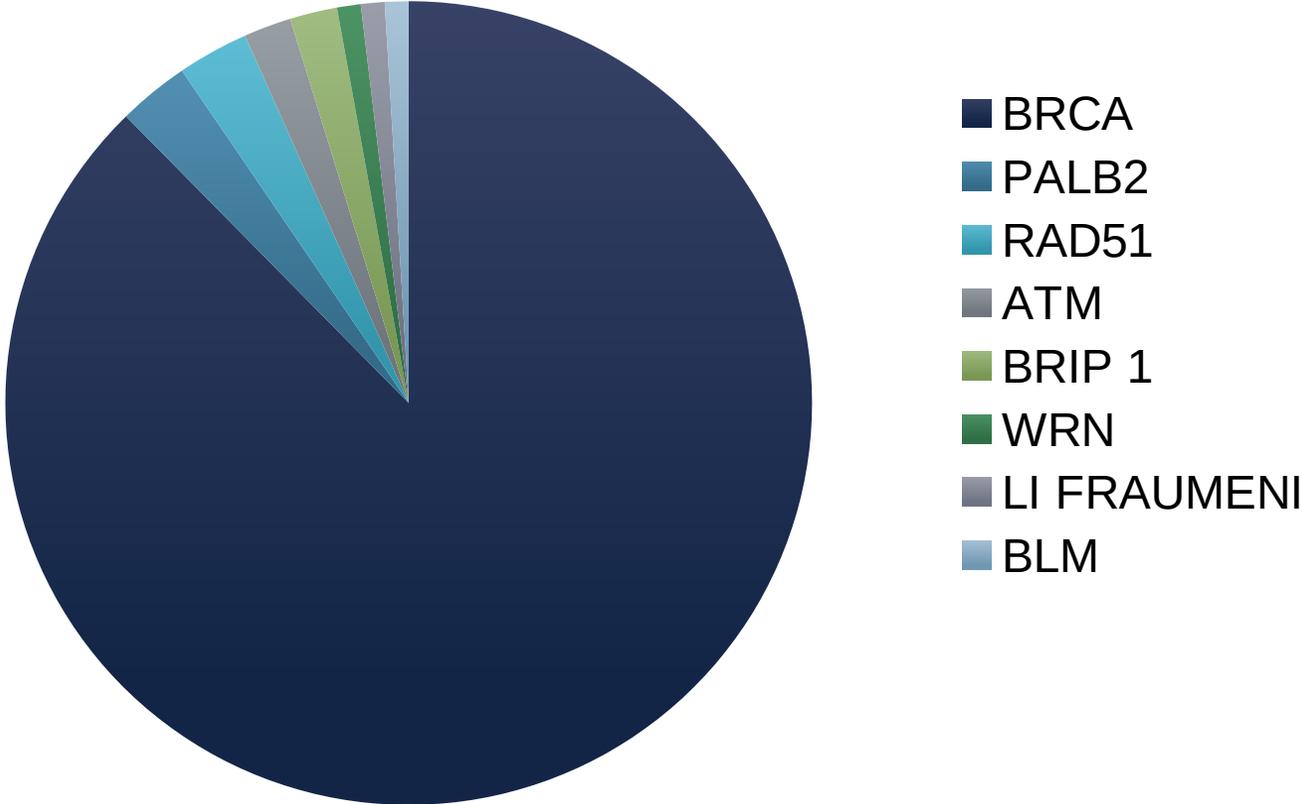
AMBULATORIO
BRCA
(Gennaio 2019 -
Ottobre 2019)

N° pazienti in valutazione genetica 15

- Familiarità oncologica importante
- Criteri non soddisfatti ma suggestivi per ereditarietà



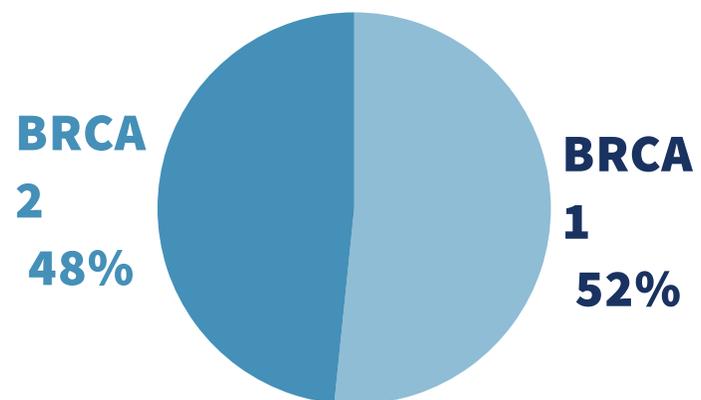
Pazienti mutate



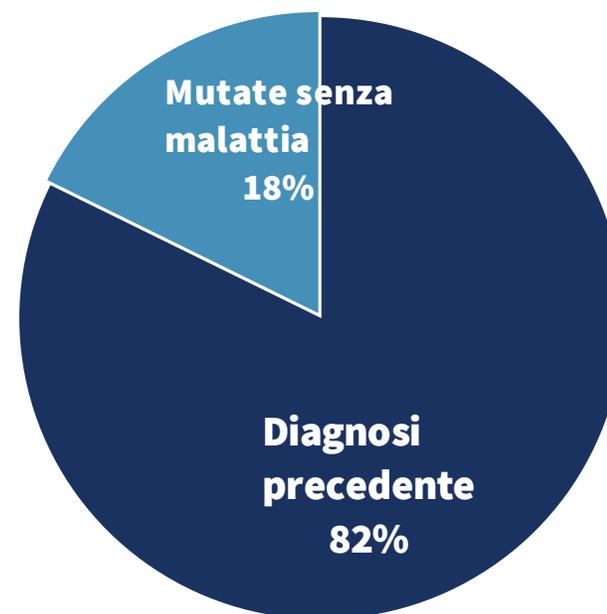
N° TOTALE
MUTATE o AD
ALTO RISCHIO:
106

POPOLAZIONE BRCA

BRCA

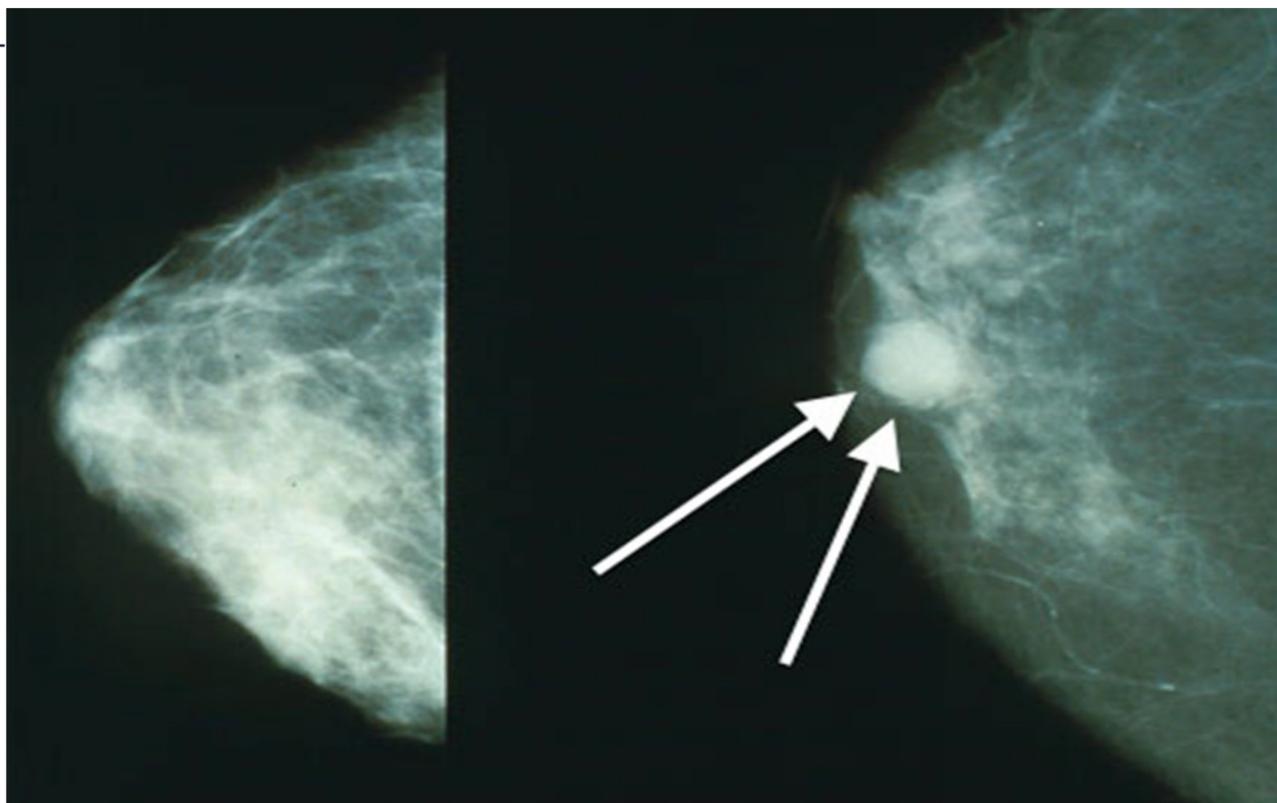


Pazienti BRCA positivi



ETÀ MEDIANA DELLE PAZIENTI MUTATE ALLA DIAGNOSI DI CA MAMMELLA.

Anni	%
20 - 30	10,52%
30 - 40	26,31%
40 - 50	26,31%
50 - 60	26,31%
60 - 70	5,26%
70 - 80	0%
80 - 90	0%
90 - 100	5,26%



ETÀ MEDIANA DELLE PAZIENTI MUTATE ALLA DIAGNOSI DI CA OVARICO.

Anni	%
20 - 30	0%
30 - 40	0%
40 - 50	13,63%
50 - 60	31,81%
60 - 70	40,90%
70 - 80	9,09%
80 - 90	4,54%
90 - 100	0%



QUALE SCELTA PER LE PAZIENTI SANE PORTATRICI DELLA MUTAZIONE?

Mastectomia
Profilattica

57,14 %

Annessiectomi
a Profilattica

42,85 %

QUALE PERCORSO?

La condivisione di percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali (PDTA) costituisce un elemento fondamentale di governance delle reti oncologiche

L'obiettivo finale è di garantire a tutte le pazienti affette da tumore ereditario della mammella e dell'ovaio una medicina personalizzata che tenga conto da un lato delle caratteristiche biologiche del tumore, e dall'altro dei bisogni del singolo paziente

per ottenere la migliore sopravvivenza e il mantenimento di una soddisfacente qualità di vita dell'individuo.

La definizione del PDTA garantisce anche una corretta allocazione di risorse, indispensabile per rendere oggi governabile il sistema.

PDTA GESTIONE DEL RISCHIO ONCOLOGICO NEI PAZIENTI AD ALTO RISCHIO: STRATEGIE DI SORVEGLIANZA E RIDUZIONE DEL RISCHIO ONCOLOGICO

 <p> AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA Città della Salute e della Scienza di Torino </p>	GESTIONE DEI PAZIENTI A RISCHIO EREDITARIO DI TUMORE DELLA MAMMELLA E/O OVAIO	P909.xxxx	Rev. 0
	PDTA	<i>Bozza 15/10/2019</i>	Pagina ⁴ di 16

2.3 Obiettivi

- Definire il percorso di prevenzione per le donne potenzialmente a rischio.
- Individuare precocemente pazienti a rischio ereditario di tumore alla mammella e/o ovaio
- Assicurare un'uniformità di comportamento dei professionisti coinvolti nel processo di diagnosi e cura coerentemente con le attività della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta e le migliori evidenze di letteratura disponibili.
- Ottimizzare in tal modo il controllo della malattia al fine di migliorare la quantità e la qualità di vita delle pazienti.

PDTA GESTIONE DEL RISCHIO ONCOLOGICO NEI PAZIENTI AD ALTO RISCHIO: STRATEGIE DI SORVEGLIANZA E RIDUZIONE DEL RISCHIO ONCOLOGICO

	Gestione delle donne a rischio ereditario di tumore della mammella e/o ovaio	PDTA.A909.nnnn	Rev. 0
	PDTA	01/04/2018	Pagina ¹ di 17

- COUNSELING GINECOLOGICO – ONCOLOGICO
- COUNSELING GENETICO
- COUNSELING PSICOLOGICO
- COUNSELING CHIRURGICO (CHIRURGO PLASTICO)

PDTA GESTIONE DEL RISCHIO ONCOLOGICO NEI PAZIENTI AD ALTO RISCHIO: STRATEGIE DI SORVEGLIANZA E RIDUZIONE DEL RISCHIO ONCOLOGICO

	Gestione delle donne a rischio ereditario di tumore della mammella e/o ovaio	PDTA.A909.nnnn	Rev. 0
	PDTA	01/04/2018	Pagina 1 di 17

Le Linee guida internazionali, quali NICE ed NCCN, hanno negli ultimi anni rivolto molta attenzione alla corretta gestione delle strategie di sorveglianza e/o di riduzione del rischio oncologico. In base alle conoscenze attuali, le strategie disponibili sono:

- ✓ Programmi di sorveglianza intensificata
- ✓ Strategie di riduzione del rischio oncologico:
 - ✓ farmacoprevenzione
 - ✓ chirurgia di riduzione del rischio oncologico:
 - ✓ mastectomia controlaterale o bilaterale di riduzione del rischio
 - ✓ salpingo-ovariectomia di riduzione del rischio
- ✓ programmi di educazione alimentare e al movimento

SORVEGLIANZA MAMMARIA

	Gestione delle donne a rischio ereditario di tumore della mammella e/o ovaio	PDTA.A909.nnnn	Rev. 0
	PDTA	01/04/2018	Pagina 1 di 17

Le procedure diagnostiche utilizzabili sono visita senologica, mammografia, ecografia, Risonanza Magnetica, cambiando peraltro, in relazione alla progressione della età, la tempistica di somministrazione e la loro reciproca combinazione.

SORVEGLIANZA OVARICA

	Gestione delle donne a rischio ereditario di tumore della mammella e/o ovaio	PDTA.A909.nnnn	Rev. 0
	PDTA	01/04/2018	Pagina 1 di 17

Pur in assenza di chiare evidenze scientifiche in proposito, per quanto riguarda l'efficacia delle seguenti proposte in termini di diagnosi precoce,

- a) Visita ginecologica bimanuale ogni 6 mesi
- b) Ecografia pelvica transvaginale ogni 6 mesi: la valutazione ecografica transvaginale prevede la completa visualizzazione dell'ovaio e dei suoi contorni con un attento studio dell'ecostruttura che deve essere corrispondente allo stato ormonale della paziente (omogeneo in menopausa e presenza di follicoli in fase pre-menopausale) con misurazione dei tre diametri (longitudinale, trasversale e antero-posteriore). L'esame viene completato con lo studio dell'utero (ecogenicità e dimensioni) e dell'endometrio (spessore e caratteristiche). Si completa con l'analisi di eventuali versamenti nel cavo del Douglas o in pelvi o addominali.
- c) Dosaggio ematico CA125 ogni 6 mesi.

Qualunque lesione ovarica sospetta deve essere caratterizzata secondo i criteri IOTA.

COUNSELLING PSICOONCOLOGICO DECISIONALE

Counseling psicologico facilitante il processo decisionale sulla scelta di strategia di gestione e/o riduzione del rischio oncologico strutturato in almeno 5/6 incontri di un'ora ciascuno rivolto alle donne che abbiano già concluso il percorso oncogenetico.

In quest'ambito, il percorso psicologico si rivolge alle donne con profilo 3 (con o senza mutazione genetica accertata) che stiano prendendo in considerazione l'idea di sottoporsi alla chirurgia di riduzione del rischio, quali la mastectomia o l'ovariectomia. Tale intervento è finalizzato a sostenere la donna nella sua presa di decisione e ad aumentarne la consapevolezza verso la scelta ritenuta più appropriata

Questo percorso deve necessariamente integrarsi al counseling chirurgico per fornire alla donna tutte le informazioni di cui necessita.

A fronte di una sempre crescente richiesta di mastectomia di riduzione del rischio oncologico in donne asintomatiche senza mutazione genetica accertata, il percorso assistenziale deve prevedere una corretta presa in carico psicologica per verificare l'eventuale presenza di cancerofobia e/o altri tratti di fragilità psicologica che possano impedire la persona di prendere decisioni consapevoli per il proprio stato di salute. In caso di sospetto di cancerofobia, un approfondimento psichiatrico dovrebbe essere inserito nel percorso assistenziale.

PROGRAMMI DI EDUCAZIONE ALIMENTARE E DI ATTIVITÀ FISICA

Le donne con familiarità dovrebbero essere informate

1. del fatto che il consumo di alcol può aumentare, se pur lievemente, il rischio di carcinoma mammario. Tale dato deve essere tuttavia valutato considerando e ponderando i potenziali benefici di un moderato consumo di alcol su altre condizioni cliniche (come le patologie cardiovascolari) e gli effetti dannosi derivanti da un suo eccessivo consumo.
2. dell'aumentato rischio di carcinoma mammario post-menopausale legato al sovrappeso e all'obesità.
3. dei potenziali benefici dell'attività fisica sul rischio di ammalarsi di tumore al seno.

OPUSCOLO SULL' ALIMENTAZIONE



GRAZIE !



The first step in evaluating an individual's risk for hereditary breast cancer is to assess her/his concerns and reasons for seeking counseling and to guarantee that her/his personal needs and priorities will be addressed in the counseling process. Several studies have documented a highly exaggerated perception of risk among women with a family history of breast cancer who seek cancer risk counseling.²⁹



A detailed family history is the cornerstone of effective genetic counseling. An examination of family history involves development of an expanded pedigree collected beginning with the health of the individual diagnosed with cancer and proceeding outward to include first-, second-, and thirddegree relatives on both the maternal and paternal sides.



Whenever possible, cancer diagnoses in the family are verified by obtaining medical records, pathology reports, or death certificates. This is particularly important in the case of a report of an “abdominal” cancer in a female relative—a situation in which cancers of the cervix, uterus, ovary, and/or colon are often confused. It is also important to know the ancestry/ethnicity of the individual, since members of certain groups (eg, Ashkenazi Jewish) have increased risks of carrying pathogenic or likely pathogenic variants for specific diseases. Any family members who received genetic testing should also be noted, as well as testing results



Factors that limit the informativeness of the pedigree are small family size, a small number of individuals of the susceptible gender for sex-limited cancers, reduced penetrance, early deaths in family members (which precludes the possibility that they will develop adult diseases), prophylactic surgeries that remove an organ from subsequent risk for cancer (eg, hysterectomy for uterine fibroids in which the ovaries are also removed), adoptions, and inaccurate or incomplete information on family members (eg, in the case of adoption).^{5,32}



Any personal cancer history should include age of diagnosis, histology, and laterality. A history of previous breast biopsies and pathology results, especially those in which the pathology revealed atypical hyperplasia or lobular carcinoma in situ (LCIS), is associated with an increased risk for breast cancer.^{34,35}



The syndromes are associated with breast cancer onset at an early age and development of other types of cancer, and exhibit an autosomal dominant inheritance pattern (see Table 1). A database analysis of 35,409 women with breast cancer who underwent multi-gene testing showed that rates of pathogenic variants were highest in women who were diagnosed before 40 years of age and lowest in women diagnosed after 59 years of age.⁷⁵



Studies have reported BRCA1 mutations in 7% to 28% of patients with triple-negative breast cancer.^{75,113,146-153}

The incidence of BRCA2 mutations range from 1% to 17% in studies of triple-negative breast cancer cases unselected for age or family history.^{113,147,152,153,155}

Among patients with triple-negative disease, BRCA mutation carriers were diagnosed at a younger age compared with non-carriers.^{149,159} In a study of a large cohort of patients with triple-negative breast cancer (N = 403), the median age of diagnosis among carriers of BRCA1 mutations (n = 65) was 39 years.¹⁴⁸



A more recent meta-analysis including 60 studies and 105,220 patients with breast cancer also found that BRCA1 carriers had worse OS compared to non-carriers (HR, 1.30; 95% CI, 1.11–1.52; P = .001).¹⁷³ BRCA2 carriers had worse breast cancer-specific survival compared to non-carriers (HR, 1.29; 95% CI, 1.03–1.62; P = .03), though OS was not significantly different. This meta-analysis also showed that, among patients with triple-negative breast cancer, BRCA1/2 mutations are associated with better OS (HR, 0.49; 95% CI, 0.26–0.92; P = .03)



However, it has been reported that about half of families showing a genetic predisposition to ovarian cancer do not have identifiable BRCA1/2 mutations.¹⁹⁰

Hence, other gene mutations predisposing a patient to ovarian cancer are likely to exist.¹⁹¹



The histology of ovarian cancers in carriers of a BRCA1/2 mutation is more likely to be characterized as serous adenocarcinoma and high grade compared with ovarian cancers in non-mutation carriers, although endometrioid and clear cell ovarian cancers also have been reported in the former population.^{183,184,188,199-201} Mutations are also associated with non-mucinous ovarian carcinoma as opposed to mucinous.^{187,189} Mucinous epithelial ovarian carcinomas may be associated with other gene mutations, such as KRAS and TP53 mutations.²⁰



Following risk assessment and counseling, genetic testing should be considered for individuals for whom hereditary breast/ovarian cancer syndrome testing criteria are met. Testing is generally not recommended in children younger than 18 years of age, since conditions associated with BRCA1/2 pathogenic or likely pathogenic variants generally have an adult onset, and, thus, medical management would not be impacted.²⁵

Individuals from a family with a known BRCA1/2 pathogenic or likely pathogenic variant should be tested accordingly. For individuals from a family without a known BRCA1/2 pathogenic or likely pathogenic variant (and who meet testing criteria), genetic testing should be comprehensive, including full sequencing of BRCA1/2 and testing for large genomic

rearrangements. Individuals from a family with a known BRCA1/2 pathogenic or likely pathogenic variant who test positive for the familial variant, or for whom BRCA1/2 pathogenic or likely pathogenic variant testing is not performed, should follow the screening recommendations outlined in BRCA Mutation-Positive Management in the algorithm (and discussed below).



An individual from a family with a known BRCA1/2 pathogenic or likely pathogenic variant who tests negative for the familial variant should be followed according to the recommendations in the NCCN Guidelines for Breast Cancer Screening and Diagnosis (available at www.NCCN.org).



For a woman who is a carrier of a BRCA1/2 pathogenic or likely pathogenic variant, training in breast awareness with regular monthly practice should begin at 18 years of age, and semiannual clinical breast examinations should begin at 25 years of age. Between the ages of 25 and 29 years, the woman should have annual breast MRI screening with contrast (to be performed on days 7–15 of menstrual cycle for premenopausal women) or annual mammograms only if MRI is not available.

Between 30 and 75 years of age, annual mammogram and breast MRI with contrast should both be done. After 75 years of age, management should be considered on an individual basis

here are currently
no data indicating that mammography on its own reduces mortality in women with genetically increased risk for breast cancer.²⁶³

Prospective studies on comparative surveillance modalities in women at high risk for familial breast cancer (ie, confirmed BRCA1/2 mutation or suspected mutation based on family history) have consistently reported higher sensitivity of MRI screening (77%–94%) compared with mammography (33%–59%) in detecting breast cancers.

The sensitivity with ultrasound screening (33%–65%) appeared similar to that of mammography in this high-risk population.^{259,269-271}

The combined use of digital mammography (two-dimensional, 2D) in conjunction with digital breast tomosynthesis (DBT) appears to improve cancer detection and reduce false-positive call back rates.²⁷⁹⁻²⁸⁸ Tomosynthesis allows acquisition of three-dimensional (3D) data using a moving x-ray and digital detector.



Annual MRI as an adjunct to screening mammogram and clinical breast examination for women aged 25 years or older with a genetic predisposition to breast cancer is supported by guidelines from the ACS.²⁷



Greater reductions in breast cancer risk were observed in women with a BRCA1 mutation who had an RRSO at 40 years of age or younger (OR, 0.36; 95% CI, 0.20–0.64) relative to BRCA1 carriers aged 41 to 50 years who had this procedure (OR, 0.50; 95% CI, 0.27–0.92).³¹⁶ A nonsignificant reduction in breast cancer risk was found for women aged 51 years or older, although only a small number of women were included in this group.³¹⁶



It has been reported that short-term hormone replacement therapy (HRT) in women undergoing RRSO does not negate the reduction in breast cancer risk associated with the surgery.³²¹

However, caution should be used when considering use of HRT in mutation carriers following RRSO, given the limitations inherent in nonrandomized studies.^{323,324}

Salpingectomy



Salpingectomy (surgical removal of the fallopian tube with retention of the ovaries) completion rates are increasing, especially in women younger than 50 years of age.³²⁵ Despite some evidence regarding the safety and feasibility of this procedure,^{325,326} more data are needed regarding its efficacy in reducing the risk for ovarian cancer.^{292,327} Further, BRCA1/2 carriers who undergo salpingectomy without oophorectomy may not get the 50% reduction in breast cancer risk that BRCA1/2 carriers who undergo oophorectomy receive.

The NCCN Guidelines Panel recommends RRSO for women with a known BRCA1/2 pathogenic or likely pathogenic variant, typically between 35 and 40 years of age for women with a BRCA1 pathogenic or likely pathogenic variant. Since ovarian cancer onset tends to be later in women with a BRCA2 pathogenic or likely pathogenic variant, it is reasonable to delay RRSO for management of ovarian cancer risk until between 40 and 45 years of age in these women, unless age at diagnosis in the family warrants earlier age for consideration of this prophylactic surgery.³⁰⁷

The use of selective estrogen receptor modulators (ie, tamoxifen, raloxifene) has been shown to reduce the risk for invasive breast cancer in postmenopausal women considered at high risk for developing breast cancer.³²⁹⁻³³⁴ However, only limited data are available on the specific use of these agents in patients with BRCA1/2 pathogenic or likely pathogenic variants.



Case-control studies from the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group reported that the use of tamoxifen protected against contralateral breast cancer with an odds ratio (OR) of 0.38 (95% CI, 0.19–0.74) to 0.50 (95% CI, 0.30–0.85) among BRCA1 mutation carriers and 0.42 (95% CI, 0.17–1.02) to 0.63 (95% CI, 0.20–1.50) among BRCA2 carriers.^{336,337} This translates to an approximately 45% to 60% reduction in risk for contralateral tumors among BRCA1/2 mutation carriers with breast cancer. The data were not consistent in regard to the protective effects of tamoxifen in the subset of BRCA1/2 mutation carriers who also underwent oophorectomy. In addition, no data were available on the estrogen receptor status of the tumors

Studies on the effect of oral contraceptive use on breast cancer risk among BRCA1/2 mutation carriers have reported conflicting data.



Reproductive Options The outcomes of genetic testing can have a profound impact on family planning decisions for individuals of reproductive age who are found to be carriers of a BRCA1/2 pathogenic or likely pathogenic variant. Counseling for reproductive options such as prenatal diagnosis, preimplantation genetic diagnosis (PGD), and assisted reproduction may therefore be warranted for couples expressing concern over their future offspring's carrier status of a BRCA1/2 pathogenic or likely pathogenic variant. Such counseling should include a comprehensive discussion of the potential risks, benefits, and limitations of reproductive options. The PGD process requires the use of IVF regardless of the fertility status of the couple (ie, also applies to couples without infertility issues), and IVF may not always lead to a successful pregnancy