

gis  
Ma  
gruppoitalianoscreening  
mammografico

Sant'Agata, A. Modigliani

CATANIA 25-27 SETTEMBRE

GISMa  
2019

LO SCREENING  
MAMMOGRAFICO  
E IL RISCHIO  
DI MALATTIA

# Strategie di intervento per le donne ad alto rischio

## La sorveglianza radiologica

Pietro Panizza  
U.O. Radiologia Senologica



I.R.C.C.S. Ospedale  
San Raffaele

Gruppo San Donato

# Sorveglianza mammella

## donne con predisposizione genetica

- elevata prevalenza di neoplasie
- insorgenza precoce

richiedono intensificato programma di sorveglianza che inizi già in giovane età

*Warner 2004, Kuhl 2005, Leach 2005, Lehman 2005, Sardanelli 2011, Kriege 2004*

chiara evidenza della **superiorità della RM in termini di sensibilità** rispetto alla mammografia, all'ecografia

o

alla combinazione delle due tecniche nella sorveglianza di donne ad alto rischio.

# Sorveglianza mammella

*Pijpe A. et al. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). BMJ 2012*

Nelle portatrici di mutazione BRCA1/2 ogni esposizione alle radiazioni prima dei 30aa è associata ad un incremento del rischio di Ca mammario, dose dipendente

Una mammografia prima dei 30aa è associata ad un incremento del rischio di Ca mammario



I.R.C.C.S. Ospedale  
San Raffaele

Gruppo San Donato

# Sorveglianza mammella

Nell'impostare un *protocollo di sorveglianza* per i soggetti ad alto rischio familiare si devono tenere in considerazione alcuni punti essenziali:

- **età di insorgenza**: le fasce d'età più giovani ove i programmi di screening per la popolazione generale sono di difficile attuazione *US Preventive Services Task Force. 2009*
- **rischio all'esposizione a radiazioni ionizzanti**: maggiore nella popolazione più giovane e i soggetti portatori di mutazione potrebbero avere una maggiore suscettibilità *Nekolla 2008; Jansen-Van Der Weide 2010*
- **scarsa sensibilità della mammografia** nelle mammelle "dense", più frequenti nell'età giovanile *Kolb 2002; Pisano 2005; Carney, 2003; Sardanelli 2004; Buist 2004; Berg 2008*
- **caratteristiche biologiche dei tumori BRCA**: rapida velocità di crescita, riscontro di cancro intervallo, elevata percentuale di metastasi linfonodali anche in tumori T1 *Nixon 1994; Atchley 2008*



# Sorveglianza mammella

1909 donne con rischio elevato

51 tumori (valutazione su 45 Ca, 40 Ca invasivi)

| Ca invasivo | Es. cl. | Mx   | RM    |
|-------------|---------|------|-------|
| sensibilità | 18 %    | 33 % | 79.5% |
| specificità | 98 %    | 95 % | 90 %  |

*Kriege M. et al., N ENGL J MED 2004*

# Sorveglianza mammella

1909 donne con rischio elevato

51 tumori

= < 10 mm      43 %      Vs. 14 e 12.5 %

N +              21 %      Vs. 52 e 56 %

*Kriege M. et al., N ENGL J MED 2004*

# Sorveglianza mammella

American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography

CA Cancer J Clin 2007;57:75–89

TABLE 1 Recommendations for Breast MRI Screening as an Adjunct to Mammography

Recommend Annual MRI Screening (Based on Evidence\*)

*BRCA* mutation

First-degree relative of *BRCA* carrier, but untested

Lifetime risk ~20–25% or greater, as defined by BRCA<sup>PRO</sup> or other models that are largely dependent on family history



I.R.C.C.S. Ospedale  
San Raffaele

Gruppo San Donato

# Sorveglianza mammella

in tutti gli studi sono confermate

- una **significativa superiorità della CE-MRI** (range 77%-93% ) rispetto alla mammografia da sola (33-50%) o abbinata all'ecografia (circa 63%)

- la sensibilità di mammografia e RM insieme è tra 86% e 100%

*Kriege 2004; Warner 2004; Leach 2005; Kuhl 2005; Hagen 2007; Riedl 2007; Kuhl 2010; Sardanelli 2007-2011*

- la CE-MRI permette la diagnosi di tumori mammari **ad uno stadio più precoce, minori dimensioni e stato linfonodale negativo (N0)** shiftando la diagnosi verso neoplasie a stadi invasivi iniziali o pre-invasivi

*Kriege 2004, Kuhl 2005, Kuhl 2010, Hagen 2007, Sardanelli 2011*



I.R.C.C.S. Ospedale  
San Raffaele

Gruppo San Donato



# Sorveglianza mammella

“ *Perplexità* ” sulla sorveglianza *OUTCOME ??*

\* “Carriers BRCA1 mutations fare significantly worse, even when their tumors are diagnosed at an apparently early stage.”

\*\* “..in women ages <40 years with a BRCA1 mutation, breast tumors are relatively common, grow quickly, and are often high grade. Moreover, with annual screening, these tumors are larger at diagnosis ..”

\*\*\* “Although no studies have shown a mortality benefit, the ACS recommends MRI in addition to Mx for women with a BRCA mutation.....”

\* Moller P et al.

Int. J. Cancer 2007

\*\* Tilanus-Linthorst M et al.

Clin. Cancer Res. 2007

\*\*\* Robson M, Offit K,

N Engl J Med 2007

# Sorveglianza mammella

## *OUTCOME ??*

valutazione retrospettiva su due gruppi di pazienti BRCA1 seguiti con o senza RM, hanno riscontrato **maggiori “overall survival” e “disease free survival” a 3 anni nei pazienti seguiti con RM** (93% vs. 74%; e 100% vs. 92%). Tuttavia la differenza non è risultata significativa e non sono state riscontrate differenze nell’outcome tra i due gruppi

*Chéreau 2010*

**Maggiore sopravvivenza generale (overall survival) a 5 anni**, nella popolazione seguita prospetticamente con RM (93%) rispetto ad un gruppo di controllo di casi tratti dal database di screening “convenzionale” e dalla letteratura

- **Assenza di metastasi a distanza o di casi di decesso nei pazienti a rischio elevato seguiti con RM**

*MRISC study Rijnsburger 2010*



I.R.C.C.S. Ospedale  
San Raffaele

Gruppo San Donato

# Sorveglianza mammella

*OUTCOME ??*

802 donne **BRCA1**

sopravvivenza delle donne sottoposte a sorveglianza con CE-MRI, inferiore a quella attesa

non ci sono ancora sufficienti evidenze per offrire un programma di sorveglianza con RM in alternativa alla mastectomia preventiva in donne **BRCA1**

Il beneficio della sorveglianza con RM annuale sulla riduzione di mortalità è ancora da dimostrare

*Møller et al. 2012*

# Sorveglianza mammella

## *OUTCOME ??*

*Saadatmand S et al. Survival benefit in women with BRCA1 mutation or familial risk in the MRI screening study (MRISC) Int. J. Cancer 2015*

2.308 donne: 706 (BRCA1/2, 2 PTEN and 3 P53)  
1597 donne con rischio familiare

MRISC le pazienti hanno **un tumore più piccolo** alla diagnosi, <T2 = 87% Vs 52% nei controlli

MRISC i tumori mammari sono più spesso **linfonodi negativi** = 69% Vs 44% nei controlli

MRISC le pazienti **meno sottoposte a CT:** 39% Vs 77% nei controlli  
**e a Terapia ormonale:** 14% Vs 47% “

# Sorveglianza mammella

## *OUTCOME ??*

Saadatmand S et al. *Survival benefit in women with BRCA1 mutation or familial risk in the MRI screening study (MRISC) Int. J. Cancer 2015*

Studio con dati sulla sopravvivenza, con follow-up di 10 anni, mediana 9 anni

screening con Mx e RM annuali allunga il periodo libero da metastasi da carcinoma mammario nelle donne con predisposizione genetica.

MRISC le pazienti hanno 3 volte in meno la probabilità di sviluppare metastasi a confronto con i controlli.

In conclusione, lo screening con RM + Mx annuali allunga il periodo libero da metastasi in modo sostanziale nelle donne con mutazione BRCA1 o rischio familiare

# Sorveglianza mammella

## *OUTCOME ??*

*Bick U and al.: High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer. Breast Cancer Res Treat. 2019 May*

4.573 donne sane (954 mutate BRCA1, 598 mutate BRCA2, 3021 non-mutate BRCA1/2)

221 tumori primari diagnosticati (185 invasivi, 36 in situ) nei 12 mesi di 1 round con RM

4.573 pazienti, tutti sani all'arruolamento nello studio

1 solo decesso per cause correlate al tumore mammario  
a 5,6 anni dalla diagnosi per un tumore avanzato

# Sorveglianza mammella

*Bick U and al.: High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer. Breast Cancer Res Treat. 2019 May*

## Perché la RM per la sorveglianza nell'alto rischio?

Stadio inferiore alla diagnosi      84.5% stadio 0 o I  
4.8-16.9% stadio IIA o superiore

Importanza della RM nella sorveglianza delle donne ad alto rischio

30.8% Tumori diagnosticati solo con RM

Il contributo di Mammografia ed Ecografia è limitato

4% Tumori diagnosticati solo con Mx

Il tasso di identificazione è elevato anche > 50 aa

da 16,3% a 30.5‰ nelle BRCA2 e BRCA1

# Sorveglianza mammella

## *Schemi di sorveglianza: Ruolo della Mx*

*Obdeijn I.M. et al. Should we screen BRCA1 mutation carriers only with MRI? A multicenter study. Breast Cancer Res Treat 2014*

82 Ca  
12 DCIS

Sensibilità della Sorveglianza 95.7 %

88/94 Ca identificati con RM: sensibilità 93.6 %  
48/94 Ca identificati con Mx: sensibilità 51.1 %

42/94 identificate solo con RM: 44.7 %

2/94 DCIS solo con Mx: 2.1 % (grado 3 in 50enne e grado 2 in 67enne)

4/94 Cancri intervallo: 4.3 %, tutti grado 3 tripli negative

In conclusione, la Mx ha aggiunto 2 % al tasso di identificazione dei BRCA1  
Nessun beneficio aggiungendo la Mx nelle < 40aa

Considerato il rischio potenziale di Ca radioindotti nelle giovani con mutazione, proponiamo di sorvegliare le giovani BRCA1 dai 25 aa con RM, e di non iniziare la sorveglianza con Mx prima dei 40aa.



# Sorveglianza mammella

## Schemi di sorveglianza: Ruolo della Mx

Lo G et al. Evaluation of the *Utility of Screening Mammography for High-Risk Women Undergoing Screening Breast MR Imaging*. Radiology. 2017

3.934 pz : 1.977 con RM e 1.957 con Mx

45 Ca: 33 invasive e 12 DCIS, 43 con RM e 14 con Mx e RM

|                           |               |
|---------------------------|---------------|
| Sensibilità e specificità | RM: 96% e 78% |
|                           | Mx: 31% e 89% |

|              |                  |
|--------------|------------------|
| VPP richiami | RM: 9.3% Mx 6.5% |
|--------------|------------------|

La sorveglianza simultanea con Mx non aggiunge valore nell'identificazione di Ca nelle donne sottoposte a sorveglianza RM.

L'utilizzo routinario di Mx nelle donne sottoposte a sorveglianza con RM merita di essere discusso.

# Sorveglianza mammella

## *Schemi di sorveglianza: Ruolo della Mx*

*Phi XA. et al. Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis. Br J Cancer 2016*

BRCA1 = 1.219      BRCA2 = 732

Aggiungere Mx alla RM non aumenta in modo sostanziale la sensibilità:

+ 3.9% nei BRCA1 e + 12.6% nei BRCA2

BRCA2 < 40 aa, 1/3 identificati con la sola mammografia

Mx  sensibilità nei casi BRCA2, specie ≤ 40 aa

Occorre considerare un differente programma di sorveglianza  
sulla base del tipo di BRCA

# Sorveglianza mammella

## *Schemi di sorveglianza:*

*Guindalini R.SC: Intensive Surveillance with Biannual Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Downstages Breast Cancer in **BRCA1** Mutation Carriers. Clin Cancer Res. 2019*

75 **BRCA1**

11 Ca

Il tasso di identificazione della sola RM biennale: 0.7% per 100 episodi di screening

=

Mx annuale + RM biennale

Tutti i Ca identificati con diametro < 1 cm, 0 interessamento LN e 0 Ca Intervallo

**BRCA1** possono essere de-stadiati con RM ogni 6 mesi senza sottoporre le donne ad un eccessivo numero di richiami e biopsie



I.R.C.C.S. Ospedale  
San Raffaele

Gruppo San Donato

# Sorveglianza mammella

## *Schemi di sorveglianza: Ruolo della Mx e dell'ABUS*

*van Zelst J.C.M. et al. Surveillance of Women with the BRCA1 or BRCA2 Mutation by Using Biannual Automated Breast US, MR Imaging, and Mammography. Radiology 2017*

153 casi BRCA1

128 casi BRCA2

ABUS biennale, RM e Mx annuale

16 Ca mammari screening-detected (range età, 33 – 58 aa).

3 cancri intervallo autoriscontro, tutti in BRCA1 < 43 aa

ABUS non aggiunge valore a RM e Mx annuali nella BRCA


I risultati dello studio dimostrano che nelle < 40aa BRCA

la Mx non aggiunge valore alla RM

# Sorveglianza mammella

*A che età interrompere la sorveglianza con RM ?*

*Phi X.A. Magnetic resonance imaging improves breast screening sensitivity in BRCA mutation carriers age  $\geq 50$  years: evidence from an individual patient data meta-analysis. J Clin Oncol. 2015*

- 6 programmi di sorveglianza in alto rischio
- donne  $\geq 50$  anni
- Mx + RM = in BRCA1/2  $\geq 50$  aa  sensibilità = < 50aa

Il limite di 50 aa per la sorveglianza RM deve essere riconsiderato

# Sorveglianza mammella

## RACCOMANDAZIONI TIPO [A]

- 1° La sorveglianza deve iniziare entro l'età di 25 anni ed in ogni caso 10 anni prima dell'età d'insorgenza del carcinoma mammario ad esordio più precoce nella famiglia (e comunque non prima dei 18 anni)
- 2° La sorveglianza deve prevedere, sia in età pre-menopausale che post-menopausale, l'impiego della RM
- 3° Mammografia non prima dei 35 anni [Sardanelli EUSOMA]

## RACCOMANDAZIONI TIPO [B]

- 1° L'inizio del programma di sorveglianza con controllo clinico-ecografico può essere anticipato a 20 anni
- 2° Le indagini strumentali a cadenza annuale dovrebbero essere eseguite sfasate di 6 mesi

# Sorveglianza mammella

## PROTOCOLLI DI SORVEGLIANZA: VARIABILITA' NAZIONALI

**Table 2. Screening and Treatment Guidelines for Carriers of BRCA1 or BRCA2 Mutations.\***

| Type of Screening or Therapy | NCCN (United States)   | NICE (United Kingdom)†  | GC-HBOC- (Germany)   | eviQ Cancer Treatments Online (Australia)  | IKNL-KIMS (Netherlands)   |
|------------------------------|--|---|--|--|---|
| Mammography                  | Recommended annually at 30–75 yr of age, or younger if woman in family has received breast-cancer diagnosis before 25 yr of age and MRI is not available | Recommended for consideration annually at 30–39 yr of age; recommended once yearly at 40–69 yr of age and every 3 yr at ≥70 yr of age | Recommended every 1–2 yr at 49–69 yr of age if breast density classified as ACR 1 or 2, with ultrasonography twice yearly‡ | For BRCA1 carriers, recommended annually at 30–50 yr of age, with or without ultrasonography. For BRCA2 carriers, recommended annually at 30–50 yr of age, with or without ultrasonography; at >50 yr of age, mammography recommended annually, with or without ultrasonography, with clinical breast examination; if diagnosis in family member <35 yr of age, may recommend individualized schedule      | Recommended annually; because risk of radiation-induced tumors is greater in young women, first mammogram recommended at 30 yr of age |
| MRI                          | Recommended annually at 25–75 yr of age, but earlier if younger age of onset in any family member  | Recommended annually at 30–49 yr of age unless breast density is high, in which case should be continued until 70 yr of age           | Recommended annually at 25–69 yr of age if breast density is classified as ACR >1  | For BRCA1 carriers, recommended annually at 30–50 yr of age, with or without ultrasonography. For BRCA2 carriers, recommended annually at 30–50 yr of age, with or without ultrasonography; at >50 yr of age, mammography recommended annually, with or without ultrasonography, with clinical breast examination; if diagnosis in family member <35 yr of age, individualized schedule may be recommended | Recommended annually, starting 25 yr of age   |

Easton DF et al. *N Engl J Med* 2015.



The NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE



I.R.C.C.S. Ospedale San Raffaele

Gruppo San Donato

# Sorveglianza mammella

## PROTOCOLLI DI SORVEGLIANZA: VARIABILITA' REGIONALI

| Regione                              | MAMMOGRAFIA                             | ECOGRAFIA                                  | RM con MDC   |
|--------------------------------------|---|--|--|
| Emilia Romagna                       | Annuale dai 35 ai 69 anni, poi biennale | Semestrale dalla diagnosi mutazionale      | Annuale dai 25 anni  |
| Liguria                              | Annuale dai 40 anni                     | NA   | Annuale dai 30 ai 49 anni; dai 50 entro strategia personalizzata |
| Lombardia<br>(solo positive al test) | Annuale dai 30 anni                     | Semestrale/annuale dai 18 anni             | Annuale dai 25 ai 55/65  |
| Piemonte                             | Annuale dai 40 anni                     | Dai 30 anni entro strategia personalizzata | Annuale dai 30 ai 49 anni; dai 50 entro strategia personalizzata |
| Toscana (ATNO)                       | Annuale dai 30 ai 75 anni               | Semestrale dai 25 ai 75 anni               | Annuale dai 25 ai 60; oltre i 75 da stabilire caso per caso      |



# Sorveglianza mammella

Donne sottoposte a RT toracica in età pediatrica o giovane/adulta

*Mariscotti G et al: Mammography and MRI for screening women who underwent chest radiation therapy (lymphoma survivors): recommendations for surveillance from the Italian College of Breast Radiologists by SIRM. Rad Med 2016*

L'incidenza cumulativa tra 40-45 aa è 13-20%, simile a quella delle portatrici di mutazione BRCA

La sensibilità della RM è inferiore (63-80 %) e quella della Mx superiore (67-70 %) rispetto a quella osservata nelle donne con predisposizione ereditaria, per via della più elevata incidenza di CDIS con microcalcificazioni e scarsa angiogenesi.

# Sorveglianza mammella

Donne sottoposte a RT toracica in età pediatrica o giovane/adulta

Raccomandazioni:

RM & Mx annuale

- per RT < 30 aa con dose  $\geq 10\text{Gy}$
- dai 25 aa o almeno dopo 8 aa dal trattamento

\* rispetto alle mutate: sensibilità > Mx Vs RM  
maggiore incidenza DCIS con microcalcificazioni



# Strategie di intervento per le donne ad alto rischio



# La sorveglianza radiologica

Pietro Panizza  
U.O. Radiologia Senologica



I.R.C.C.S. Ospedale  
San Raffaele  
Gruppo San Donato