

IL PRESIDENTE IN QUALITA' DI COMMISSARIO AD ACTA

(delibera del Consiglio dei Ministri del 21 Marzo 2013)

OGGETTO: Programma Operativo 2016-2018 (DCA n. U00052/2017). Approvazione documento di indirizzo per la prevenzione secondaria del tumore al seno, gestione delle donne ad alto rischio e follow-up delle donne post-trattamento.

IL PRESIDENTE IN QUALITA' DI COMMISSARIO AD ACTA

VISTA la Legge Costituzionale 18 ottobre 2001, n.3;

VISTO lo Statuto della Regione Lazio;

VISTA la Legge 23 dicembre 1978, n. 833 e successive modifiche e integrazioni, concernente l'istituzione del Servizio Sanitario Nazionale;

VISTO il Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modifiche e integrazioni, concernente il riordino della disciplina in materia sanitaria;

VISTA la Legge Regionale 16 giugno 1994, n. 18 e successive modifiche e integrazioni, concernente il riordino del servizio sanitario regionale ai sensi del d.lgs. 502/1992;

VISTO il Regolamento Regionale 6 settembre 2002, n. 1 concernente il "Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta regionale" e successive modifiche e integrazioni;

VISTA la Deliberazione del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013, con cui il Presidente della Giunta della Regione Lazio Nicola Zingaretti è stata nominato Commissario *ad Acta* per la realizzazione degli obiettivi di risanamento finanziario previsti dal Piano di Rientro dai disavanzi regionali del settore sanitario;

DATO ATTO che con delibera del Consiglio dei Ministri del 1.12.2014 l'Arch. Giovanni Bissoni è stato nominato Sub Commissario nell'attuazione del Piano di Rientro dai disavanzi del SSR della Regione Lazio, con il compito di affiancare il Commissario ad Acta nella predisposizione dei provvedimenti da assumere in esecuzione dell'incarico commissariale, ai sensi della deliberazione del Consiglio dei Ministri del 21.3.2013;

VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale del Lazio n. 723 del 14 dicembre 2015 con la quale è stato conferito al dott. Vincenzo Panella l'incarico di Direttore della Direzione Regionale "Salute e Politiche Sociali";

VISTA la DGR n. 66 del 12 febbraio 2007 concernente "Approvazione del "Piano di Rientro" per la sottoscrizione dell'Accordo tra Stato e Regione Lazio ai sensi dell'art. 1, comma 180 della Legge 311/2004";

VISTA la DGR n. 149 del 6 marzo 2007 avente ad oggetto: "Presenza d'atto dell'Accordo Stato Regione Lazio ai sensi dell'art. 1, comma 180 della Legge n. 311/2004, sottoscritto il 28 febbraio 2007. Approvazione del Piano di Rientro";

VISTO il patto per la Salute sancito in Conferenza Stato - Regioni e P.A. il 3 dicembre 2009 con il quale, all'art. 13, comma 14 è stato stabilito che per le regioni già sottoposte ai piani di rientro e già commissariate all'entrata in vigore delle norme attuative del medesimo patto restano fermi l'assetto commissariale previgente per la prosecuzione del piano di rientro, secondo programmi operativi

IL PRESIDENTE IN QUALITA' DI COMMISSARIO AD ACTA

(delibera del Consiglio dei Ministri del 21 Marzo 2013)

coerenti con gli obiettivi finanziari programmati, predisposti dal Commissario ad Acta, nonché le relative azioni di supporto contabile e gestionale;

CONSIDERATO l'art.1 comma 4 del citato Decreto Legislativo 29 aprile 1998, n. 124 che specifica che la partecipazione ai programmi di prevenzione è garantita senza oneri a carico dell'assistito;

VISTO l'Accordo tra il Ministero della Sanità e le Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano sulle linee-guida concernenti la prevenzione, la diagnostica e l'assistenza in oncologia. Rep. Atti n. 1179 dell'8 marzo 2001;

CONSIDERATO che il DPCM del 29 novembre 2001 concernente "Definizione dei livelli essenziali di assistenza" colloca tra questi, i programmi organizzati di diagnosi precoce e prevenzione collettiva;

VISTA l'Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n.131, in attuazione dell'articolo 1, comma 173, della legge 30 dicembre 2004, n. 311 tra Stato, Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano. Atto rep. n. 2271 del 23 marzo 2005;

VISTO il documento tecnico del Ministero della Salute concernente "Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto" 2006, in attuazione dell'art.2 bis della Legge 138/2004 e del Piano nazionale della prevenzione 2005-2007;

VISTO il Decreto del Commissario ad Acta n. U00059 del 13 luglio 2010 avente ad oggetto "Rete Oncologica";

VISTO il Decreto del Commissario ad Acta del 6 dicembre 2013, n. U00480, recante "Definitiva adozione dei Programmi Operativi 2013-2015 a salvaguardia degli obiettivi strategici di Rientro dai disavanzi sanitari della Regione Lazio";

VISTA la Determinazione n. G02879/2014 dell'11 marzo 2014 "Istituzione del Sistema Informativo Unico Regionale degli Screening Oncologici per i tumori della mammella, della cervice uterina e del colon retto";

VISTA l'Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 10 luglio 2014, concernente il nuovo Patto per la salute per gli anni 2014-2016;

VISTO il Decreto del Commissario ad Acta n. U00247 del 25 luglio 2014 recante "Adozione della nuova edizione dei Programmi Operativi 2013-2015 a salvaguardia degli obiettivi strategici di rientro dai disavanzi sanitari della Regione Lazio";

CONSIDERATO che i Programmi Operativi 2013-2015, di cui al Decreto del Commissario ad Acta n. U00247 del 25 luglio 2014, hanno previsto nell'ambito dell'intervento di "Qualificazione dei programmi di screening oncologici e adeguamento agli standard nazionali" l'emanazione di un documento regionale in materia di screening oncologici finalizzato all'aggiornamento della DGR 4236/97 istitutiva degli screening ed espliciti modelli organizzativi, requisiti, risorse sia umane che tecniche, protocolli e debito informativo;

IL PRESIDENTE IN QUALITA' DI COMMISSARIO AD ACTA

(delibera del Consiglio dei Ministri del 21 Marzo 2013)

VISTO il Regolamento Ministeriale del 5 agosto 2014 recante "Definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera", approvato successivamente con Decreto Ministeriale del 2 aprile 2015, n. 70;

VISTO il Decreto del Commissario ad Acta n. U00376 del 12 novembre 2014 recante "Riorganizzazione dell'Assistenza Territoriale e la medicina d'iniziativa, in attuazione del protocollo d'intesa del 23 luglio 2014. Atto di recepimento dell'accordo con i medici di medicina generale";

VISTO il Decreto del Commissario ad Acta n. U00412 del 26 novembre 2014 avente ad oggetto: "Rettifica DCA n. U00368/2014 avente ad oggetto "Attuazione Programmi Operativi 2013-2015 di cui al Decreto del Commissario ad Acta n. U00247/2014. Adozione del documento tecnico inerente: "Riorganizzazione della rete ospedaliera a salvaguardia degli obiettivi strategici di rientro dai disavanzi sanitari della Regione Lazio";

VISTE le Determinazioni della Direzione Regionale Salute ed Integrazione Sociosanitaria n. G06187 del 28/04/2014, n. G06968 del 13/05/2014, n. G08018 del 04/06/2014, n. G09641 del 3/07/2014, n. G08272 del 06/07/2015 e n. G13052 del 29/10/2015 relative all'Istituzione del Gruppo di Lavoro Regionale Tecnico di supporto alla Direzione per le attività previste nei Programmi Operativi 2013-2015 sulla Rete Oncologica, con il compito di riorganizzare l'offerta assistenziale regionale per le persone affette da patologie tumorali, dettagliando le reti assistenziali di quei tumori a maggiore prevalenza ed impatto assistenziale;

VISTO il Decreto del Commissario ad Acta n. U00038 del 3 febbraio 2015 "Recepimento dell'Atto di Intesa del 18 dicembre 2014 della Conferenza Stato - Regioni sul documento recante "Linee di indirizzo sulle modalità organizzative ed assistenziali della rete dei Centri di Senologia" ed adozione del documento tecnico inerente "Rete oncologica per la gestione del tumore della mammella nel Lazio", ai sensi del DCA n. U00247/2014";

VISTO il Decreto del Commissario ad acta n. U00191 del 14/05/2015 "Approvazione del Documento Tecnico "Programmi di Screening Oncologici nella Regione Lazio"; che definisce un nuovo modello di offerta regionale per i tre programmi di screening oncologici attivi per i tumori della mammella, della cervice uterina e del colon retto, definendo i bacini d'utenza, i requisiti minimi dei centri, l'articolazione dei percorsi e le modalità di accesso ai percorsi mediante la redazione di un documento tecnico che tenga conto delle indicazioni espresse nella normativa nazionale ed alla luce delle nuove evidenze scientifiche;

VISTO il Decreto del Commissario ad Acta n. U00549/2015 "Istituzione della rete specialistica disciplinare dei Laboratori di Genetica Medica in attuazione dei Programmi Operativi 2013-2015. Approvazione del documento relativo alla "Rete dei Laboratori di Genetica Medica della Regione Lazio";

VISTO il Decreto del Commissario ad Acta n. U00551 del 18.11.2015 "Recepimento dell'Atto di Intesa, Rep. N. 144/CSR del 30 ottobre 2014, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano concernente il "Documento tecnico di indirizzo per ridurre il *burden* del cancro - Anni 2014-2016";

VISTO il Decreto del Commissario ad Acta n. U00593 del 16 dicembre 2015 recante la versione definitiva del Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018 (di cui al DCA n. U00309 del 6 luglio 2015) ai sensi dell'Accordo Stato- Regioni del 25 marzo 2015 (Rep. Atti n.56/CSR)

IL PRESIDENTE IN QUALITA' DI COMMISSARIO AD ACTA

(delibera del Consiglio dei Ministri del 21 Marzo 2013)

concernente il Piano nazionale per la prevenzione per gli anni 2014-2018- Documento per la valutazione”;

VISTO il Decreto del Commissario ad Acta n. U00109 dell'11/04/2016 “Adozione del Catalogo Unico Regionale delle prestazioni specialistiche prescrivibili per l'avvio delle prescrizioni dematerializzate su tutto il territorio della Regione Lazio”, aggiornato con le Determinazioni G06886 del 16/06/2016, G00293 del 16/01/2017 e G04918 del 19/04/2017;

VISTO il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017 concernente “Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all’articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502”;

VISTO il Decreto del Commissario ad Acta n. U00050 del 22 febbraio 2017 concernente “Adozione del Programma Operativo 2016-2018 a salvaguardia degli obiettivi strategici di rientro dai disavanzi della Regione Lazio nel settore sanitario denominato "Piano di riorganizzazione, riqualificazione e sviluppo del Servizio Sanitario Regionale”;

VISTO il Decreto del Commissario ad Acta n. U00110 del 11 aprile 2017 concernente “Piano Regionale per il Governo delle Liste d'Attesa 2016-2018. Aggiornamento del Piano regionale 2013-2015 per le prestazioni di specialistica ambulatoriale. Criteri per l'individuazione degli Ambiti di garanzia. Progetti straordinari per l'abbattimento delle liste di attesa”;

CONSIDERATO che il “PAC per la sorveglianza e la diagnosi precoce del carcinoma mammario - ovarico in donne ad alto rischio genetico-familiare” è in fase di emanazione essendo stato positivamente valutato dallo specifico gruppo di lavoro di cui alle determinazioni dirigenziali G17750 del 10/10/2014; G7450 del 16/6/2015; G10751 del 26/9/2016.

ATTESA la necessità di completare il percorso assistenziale del tumore della mammella con un documento di indirizzo per il gruppo di donne ad alto rischio e per il follow-up post trattamento;

DECRETA

per le motivazioni espresse in premessa che si intendono integralmente richiamate:

- di adottare il “Documento di indirizzo per la prevenzione secondaria del tumore al seno, la gestione delle donne ad alto rischio e il follow-up delle donne post trattamento”, elaborato dal Gruppo di Lavoro Regionale Tecnico per le attività dei Programmi Operativi sulla Rete Oncologica e dal Gruppo di Lavoro “Alto rischio”, allegato e parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
- di dare mandato a ciascuna Azienda Sanitaria dell’implementazione di quanto contenuto nel suddetto documento ed all’Area Rete Ospedaliera e Risk Management ed all’Area Prevenzione e Promozione della Salute della Direzione Salute e Politiche Sociali di verificare l’attuazione del percorso per la gestione delle donne ad alto rischio per il tumore della mammella e del follow-up post trattamento.

Avverso il presente provvedimento è ammesso ricorso giurisdizionale innanzi al Tribunale Amministrativo Regionale del Lazio nel termine di giorni 60 (sessanta) dalla sua pubblicazione, ovvero, ricorso straordinario al Capo dello Stato entro il termine di giorni 120 (centoventi) dalla sua pubblicazione.

Il presente provvedimento sarà pubblicato sul B.U.R.L.

Nicola Zingaretti



31 MAG. 2017

Roma, li



Programma Operativo 2016-2018 (DCA 52/2017)

Approvazione documento di indirizzo per la prevenzione secondaria del tumore al seno, gestione delle donne ad alto rischio e follow-up delle donne post-trattamento

Documento a cura di:

Gruppo di Lavoro Regionale Tecnico di supporto alla Direzione Regionale Salute e Politiche sociali per le attività dei Programmi Operativi sulla Rete Oncologica

Domenico Di Lallo – *Dirigente Responsabile Area Program. Rete Ospedaliera e Risk Management, Regione Lazio*
Alessandra Barca – *Dirigente Responsabile Ufficio Screening–Area Prevenzione Promozione Salute, Regione Lazio*
Francesca Cardillo – *Direttore UOSD Oncologia DEA I Livello Presidio Ospedaliero Centro-Sud ASL Latina*
Francesco Cognetti – *Direttore Dipartimento Oncologia Medica IRCCS Regina Elena*
Enrico Cortesi – *Responsabile UOC Oncologia Azienda Universitaria Policlinico Umberto I*
Vittorio Donato – *Responsabile UOC Radioterapia A.O. San Camillo Forlanini*
Maria Teresa Gamucci – *Responsabile SC Oncologia Presidio Ospedaliero Sora ASL Frosinone*
Carmelina Guerrera – *Funzionario Area Programmazione Rete Ospedaliera e Risk Management, Regione Lazio*
Eleonora Macci – *Funzionario Area Programmazione Rete Ospedaliera e Risk Management, Regione Lazio*
Paolo Marchetti – *Responsabile UOC Oncologia A.O. Sant’Andrea*
Lorenzo Mazzilli – *Responsabile UOC Sviluppo Strategico e Organizzativo ASL Rieti*
Luigi Pinnarelli – *Dirigente Medico Dipartimento Epidemiologia SSR*
Marco Rosselli Del Turco – *Componente Gruppo di Lavoro Tecnico Regionale sulla Rete Oncologica*
Enzo Maria Ruggeri – *Responsabile UOC Oncologia ASL Viterbo*
Mario Santarelli – *Delegato Associazione Italiana Radioterapia Oncologica (AIRO)*
Giovanni Scambia – *Responsabile UOC Ginecologia Oncologica Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli*
Giuseppe Tonini – *Responsabile UOC Oncologia Medica Policlinico Universitario Campus Biomedico*
Silvana Zambrini – *Vice Presidente Federazione Italiana Associazioni Volontariato Oncologia (FAVO)*
Ester Zantedeschi – *Dirigente Medico Area Programmazione Rete Ospedaliera e Risk Management, Regione Lazio*

Gruppo di lavoro “Alto rischio”

Maurizio Genuardi – *Istituto di Medicina Genomica, Università Cattolica del Sacro Cuore - UOC Genetica Medica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli*
Paola Grammatico – *Direttore UOC Laboratorio di Genetica Medica, Università Sapienza, AO San Camillo-Forlanini*
Emanuela Lucci Cordisco – *Istituto di Medicina Genomica, Università Cattolica del Sacro Cuore*
Laura De Marchis – *Università Sapienza, Azienda Universitaria Policlinico Umberto I*
Daniela Terribile – *Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli*

Si ringraziano per la collaborazione Giorgia Garganese (*Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli*) e Paola Giannantonio (*Area Rete Programmazione rete ospedaliera e risk management*)

INDICE

1. Premessa	4
2. Definizione dei criteri di rischio, modalità di individuazione dei soggetti ad alto rischio, criteri di accesso al test genetico	5
3. Percorsi e protocolli di sorveglianza diagnostica in base alla categoria di rischio	10
4. Offerta di interventi di profilassi chirurgica (mammella e ovaio) in donne ad alto rischio	14
5. Indicazioni per la gestione del follow-up post trattamento del tumore della mammella	19
6. Sintesi del percorso assistenziale per attività di prevenzione secondaria fuori screening e gestione delle donne ad alto rischio di tumore della mammella	20
Allegato 1	22
Allegato 2	23
Allegato 3	24

1. PREMESSA

In tema di prevenzione secondaria dei tumori della mammella si evidenzia nella Regione Lazio una vasta attività, spesso disomogenea, con ricorso a molteplici accertamenti diagnostici, e con percorsi non strettamente correlati a criteri di appropriatezza. Ciò induce una consistente spesa sanitaria a fronte di creazione di liste di attesa e disagio per le assistite.

Al fine di razionalizzare questa attività - in aggiunta all'offerta di percorsi di screening per la popolazione femminile in età 50-69 anni con mammografia ogni due anni su invito personalizzato, recentemente regolamentata con DCA N. U00191/2015 - si ritiene necessario definire, in base a criteri di appropriatezza, il ricorso a specifici accertamenti diagnostici a scopo preventivo nei seguenti gruppi:

- donne a rischio aumentato, in linea con quanto inserito nel Piano Regionale della Prevenzione 2016-2018 (DCA 593/2015), che prevede tra le linee progettuali l'adozione di indirizzi regionali programmatori per l'identificazione precoce delle donne a rischio eredo-familiare per tumore della mammella;
- donne fuori fascia screening a rischio non significativamente aumentato;
- donne in follow-up post-trattamento per una neoplasia mammaria o precancerosi (iperplasia duttale atipica-ADH, papillomatosi etc.).

Si è inoltre ritenuto necessario stabilire i criteri di definizione del rischio e gli indirizzi per la sorveglianza e il *counselling* in merito a interventi di profilassi nelle donne ad alto rischio. È stato infine definito il percorso assistenziale a partire dalle modalità di selezione delle donne ad alto rischio da parte dei medici di medicina generale, specialisti territoriali e programmi di screening fino alla presa in carico dai Centri di Senologia e dai Centri di Genetica Medica, laddove necessario.

2. DEFINIZIONE DEI CRITERI DI RISCHIO, MODALITÀ DI INDIVIDUAZIONE DEI SOGGETTI AD ALTO RISCHIO, CRITERI E MODALITÀ DI OFFERTA DEL TEST GENETICO

Il carcinoma della mammella (CM) è un problema sociale e umano di notevoli proporzioni, che colpisce circa il 12% delle donne nell'arco della vita. Raro prima della terza decade, diventa più frequente nelle donne oltre i 40 anni, con progressivo aumento dell'incidenza tra i 50 e 65 anni, rimanendo poi stabile.

La mortalità globale per CM mostra un andamento divergente rispetto all'incidenza. Grazie alla diagnosi sempre più precoce dovuta ai programmi di screening, ai protocolli terapeutici più diffusi ed efficaci e alla creazione dei reparti di chirurgia integrati con le altre specialità, la mortalità per CM in Europa è in continua diminuzione. Nonostante il trend in decremento, il CM costituisce ancora oggi la prima causa di morte oncologica nel sesso femminile (14%) conservando le stesse variazioni geografiche dell'incidenza (1).

2.1 Fattori di rischio genetici

Il 5%-10% dei casi di CM è considerato di natura "ereditaria"; questa definizione implica la presenza di varianti genetiche rare che conferiscono predisposizione al CM con alto rischio di sviluppare la malattia, trasmesso in maniera mendeliana (finora sono state identificate esclusivamente forme autosomiche dominanti). Fattori genetici sono coinvolti anche negli altri casi di CM "comuni", i quali riconoscono un'etiologia multifattoriale: in questo caso i determinanti genetici hanno effetti lievi, e la loro presenza non è né necessaria né sufficiente per lo sviluppo della patologia.

I principali geni responsabili di alto rischio di CM sono *BRCA1* e *BRCA2* (indicati nel testo complessivamente come geni "*BRCA*"), i quali sarebbero implicati in circa la metà dei casi delle forme ereditarie, mentre la restante quota di casi è legata ad altri geni, di cui alcuni responsabili di forme molto rare (es. *TP53* nella sindrome di Li-Fraumeni; *PTEN* nella sindrome di Cowden; *STK11* nella sindrome di Peutz-Jeghers; *PALB2*), altri non ancora conosciuti, ed altri conosciuti ma il cui ruolo non è ancora ben definito.

Il rischio di sviluppare CM nel corso della vita (*lifetime risk*; LTR) per le donne eterozigoti per varianti patogenetiche *BRCA* è stimato in un recente studio prospettico tra 44-75% per *BRCA1* e 41-70% per *BRCA2*. Inoltre alterazioni di questi geni conferiscono un notevole aumento del rischio di sviluppare carcinoma ovarico/tubarico, stimato rispettivamente nell'ordine del 43-76% per *BRCA1* e del 7,5-34% per *BRCA2* (2). Nel complesso, si ritiene che circa il 10% dei carcinomi ovarici (CO) sia riconducibile a difetti costituzionali di *BRCA1* o *BRCA2*, e questa frazione sale al 20-25% fra i carcinomi sierosi di alto grado.

Le donne portatrici di varianti patogenetiche *BRCA* hanno diagnosi di CM mediamente in età più precoce rispetto alla popolazione generale, e spesso sviluppano CM primitivi multipli. Il rischio cumulativo di CM controlaterale è del 69-94% per *BRCA1* e 44-79,5% per *BRCA2* (2). Nelle forme legate al gene *BRCA1* il CM frequentemente si presenta come carcinoma duttale infiltrante scarsamente differenziato con alta attività proliferativa e fenotipo "triplo negativo". Varianti di *BRCA2*, e in misura minore di *BRCA1*, sono anche responsabili di aumento del rischio di CM maschile e di carcinoma della prostata.

Alla luce di tale profilo di rischio sono stati condotti diversi studi che hanno dimostrato un sicuro beneficio di una specifica sorveglianza mammaria nelle donne, affette e non, portatrici di varianti patogenetiche *BRCA*. Infatti, a 10 anni dalla diagnosi, le donne sottoposte a RMN mammaria annuale hanno mostrato una sopravvivenza del 95% rispetto al 74% in quelle non sottoposte a sorveglianza (3). Per questo motivo, le correnti linee guida raccomandano fortemente a partire dai 25 anni di età una sorveglianza attiva mediante RMN mammaria, in aggiunta alle indagini strumentali indicate per la popolazione generale o, in alternativa, misure profilattiche chirurgiche (mastectomia e salpingo-ovariectomia) (4-17).

2.2 Stime di prevalenza di donne affette da CM e portatrici di varianti patogenetiche *BRCA* nel Lazio e delle consulenze genetiche previste

Le donne affette da CM nel Lazio sono stimate essere 58.940 (1); considerando una frazione di casi ereditari attribuibili a *BRCA1* o *BRCA2* del 5%, il numero di donne affette da CM portatrici di varianti patogenetiche a carico di uno dei due geni è stimabile in 2.947. Considerando un tasso di donne positive al test fra quelle

che rientrano nei criteri di accesso (Allegato 3) pari al 30%, il numero di consulenze da effettuare per individuare tutti i casi sarebbe di circa 9.000. A queste andrebbero aggiunte le consulenze per donne affette da CO, non considerate in questi dati.

2.3 Classificazione del rischio

La valutazione preliminare dei profili di rischio deve essere effettuata dal medico di medicina generale (MMG), dai programmi di screening e da medici specialisti mediante compilazione di apposita scheda per la raccolta di informazioni personali e familiari (Allegato 1). Questa serve a determinare se il soggetto in esame (che può essere affetto da CM e/o CO, oppure non affetto ma con familiarità per questi tumori) ha un rischio basso, assimilabile a quello della popolazione generale, o significativamente aumentato (presenza di almeno uno dei criteri elencati nell'Allegato 1). In caso di rischio aumentato la donna sarà inviata al Centro di Senologia. Alcune categorie di persone possono essere direttamente inviate alla consulenza genetica, o per le loro caratteristiche cliniche altamente suggestive di predisposizione genetica o perché appartenenti a famiglie in cui è stata accertata la presenza di una variante che causa alto rischio.

Presso i Centri di Senologia viene effettuata la stima del rischio di sviluppare CM nel corso della vita (lifetime risk - LTR), utilizzando lo strumento IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool disponibile all'indirizzo <http://www.ems-trials.org/riskevaluator/> (18), che tiene conto della storia familiare e di una serie di fattori personali (es. storia riproduttiva, uso di estroprogestinici, peso).

In base alle valutazioni effettuate, si definiscono quindi le seguenti categorie di rischio:

- **rischio basso**, assimilabile a quello della popolazione generale: include le donne con LTR < 20%
- **rischio intermedio**: include le donne con LTR 20-29%
- **rischio alto**: include persone con LTR > 30%

La categoria ad alto rischio comprende, oltre alle donne con LTR > 30% stimato con IBIS, anche persone che rispondono ai seguenti criteri, le quali sono individuate nelle Strutture di Genetica (ad eccezione del gruppo d, individuato nei Centri di Senologia):

- a) soggetti con test *BRCA* positivo (eterozigoti per variante di Classe 4 o 5 secondo classificazione IARC) (19);
- b) familiari di 1° grado di portatori di variante patogenetica *BRCA* in attesa di eseguire il test;
- c) soggetti affetti, con test *BRCA* non informativo, per i quali sia stato stimato LTR >30% di sviluppare CM controlaterale con software Cagene disponibile all'indirizzo <http://www4.utsouthwestern.edu/breasthealth/cagene/> o in base a dati epidemiologici (20-22). Poiché in questo caso la stima del rischio è conseguente all'esito non informativo del test genetico, essa viene effettuata in sede di consulenza genetica (si veda dopo);
- d) familiari sane di questi ultimi (punto c), con LTR >30% oppure con LTR >20% + rischio a 10 anni di sviluppare CM >8% calcolato secondo IBIS.

A ciascuna di queste categorie di rischio si applicano specifiche misure di sorveglianza/prevenzione definite nel capitolo 3.

Presso i Centri di Senologia viene anche valutata la presenza di caratteristiche suggestive di predisposizione ereditaria utilizzando i criteri specificati nell'Allegato 2.

2.4 Consulenza genetica e test genetico

La consulenza genetica pre-test, svolta dal genetista, si basa sulla raccolta anamnestica personale e familiare di almeno tre generazioni consecutive con indicazione dell'età d'insorgenza delle neoplasie e/o di decesso dei singoli componenti (laddove possibile corredata di referti istologici), oltre che della eventuale associazione con altri tumori o fattori che possano ricondurre ad un quadro sindromico noto.

Sulla base delle informazioni raccolte viene posta o meno indicazione al test genetico (23-26), secondo i criteri indicati nell'Allegato 3. Nel caso in cui la/il consultanda/o opti per l'esecuzione del test genetico,

viene raccolto il consenso informato, copia del quale deve essere conservata dal Laboratorio di Genetica Medica che esegue il test.

Il test deve produrre un risultato nell'arco di un tempo massimo di 4 mesi dalla acquisizione del campione biologico.

Il referto del test genetico deve contenere, secondo le linee guida nazionali ed internazionali, tutte le informazioni inerenti le varianti identificate, il loro significato ed eventuali approfondimenti utili a definire il ruolo delle varianti di significato incerto.

Alle/ai pazienti che hanno eseguito il test deve essere offerta una consulenza genetica post-test che ha lo scopo di fornire, verbalmente e con relazione scritta, informazioni circa:

- 1) il significato clinico del risultato del test, inclusa la stima del rischio di neoplasia, e le opzioni preventive disponibili
- 2) l'indicazione alla consulenza per i familiari a rischio nel caso di test positivo per varianti patogenetiche;
- 3) nel caso di test non informativo (apparente assenza di varianti patogenetiche o potenzialmente patogenetiche), una stima del rischio di sviluppare neoplasia mammaria controlaterale;
- 4) nel caso di test con riscontro di varianti di significato incerto, eventuali indicazioni per rendere la classificazione della variante clinicamente utile (19), oltre alla stima del rischio di CM controlaterale.

Sono da prevedere inoltre dei percorsi dedicati a situazioni di urgenza terapeutica, che includono:

- pazienti affette da carcinoma ovarico di alto grado non mucinoso, per le quali i referti devono essere garantiti nell'arco di 6 settimane;
- pazienti con biopsie positive per CM e rispondenti ai criteri elencati nell'Allegato 3 che sono in attesa di intervento chirurgico, per le quali i referti devono essere disponibili nell'arco di 4 settimane.

Nel caso in cui il test sia stato eseguito su campione pervenuto al Laboratorio di Genetica Medica da altra struttura (Laboratorio di Genetica Medica di I livello, Struttura di Genetica Medica/Clinica, Centro di Senologia riconosciuto dalla Regione), il referto sarà consegnato alla struttura inviante e riporterà l'indicazione alla consulenza genetica.

2.5 Modalità di prescrizione

- Le prescrizioni per i test genetici devono essere effettuate dal genetista o - sulla base di percorsi condivisi all'interno del Centro di senologia con la Struttura di Genetica, che garantiscano la appropriatezza dei test genetici erogati - la prescrizione può essere effettuata anche dallo specialista del Centro di Senologia che rispetta i criteri di collaborazione interdisciplinare stabiliti dal DCA 38/2015.
- Le prescrizioni per test genetico finalizzato a uno specifico trattamento terapeutico per carcinoma ovarico, possono essere effettuate, oltre che dal genetista, anche dall'oncologo con invio diretto al Laboratorio di Genetica Medica.

2.6 Bibliografia

1. I numeri del cancro in Italia 2016. <http://www.registri-tumori.it>
2. Mavaddat N et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst.* (2013);105:812-22.
3. Evans GD et al (2014) MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis. *Breast Cancer Res Treat* 145:663–672
4. Hampel H et al. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med.* 2015;17(1):70-87
5. Guidelines of the AGO Breast Committee: Breast Cancer Risk and Prevention <http://www.ago-online.de/en/guidelines-mamma/march-2016/>
6. Linee guida NEOPLASIE DELLA MAMMELLA Edizione 2016 www.aiom.it
7. Lu KH et al. American Society of Clinical Oncology Expert Statement: Collection and Use of a Cancer Family History for Oncology Providers *J Clin Oncol.* 2014;32(8):833-40
8. Balmana J et al. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines *Annals of Oncology* 22 (Supplement 6): vi31–vi34, 2011
9. Mutch D et al. Hereditary gynecologic cancers. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014 Mar;124(3):189-92. Singer CF et al. Clinical Practice Guideline for the prevention and early detection of breast and ovarian cancer in women from HBOC (hereditary breast and ovarian cancer) families. *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127(23-24):981-6
10. Linee guida NICE (The National Institute for Health and Care Excellence)
11. Linee guida NCCN (National Comprehensive Cancer Network): Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast and Ovarian (Version 1.2016) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf
12. Linee guida SCAN (Singapore Cancer Network): <http://cancernetwork.sg/professional/hereditary-cancer>
13. Documento di indirizzo sulla diagnostica genetica e la gestione clinica del carcinoma familiare della mammella-ovaio: Regione Piemonte www.reteoncologica.it/area-operatori/gruppi-per-patologie/patologie/tumori-ginecologici/124-raccomandazioni
14. Llort G et al. SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer. *Clin Transl Oncol* (2015) 17:956–961
15. Lancaster JM et al. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions *Gynecologic Oncology* 136 (2015) 3–7
16. Gadzicki D et al. Genetic testing for familial/hereditary breast cancer—comparison of guidelines and recommendations from the UK, France, the Netherlands and Germany. *J Community Genet* (2011) 2:53–69
17. U.S. Preventive Services Task Force Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women: Recommendation Statement. *Am Fam Physician.* 2015 91(2):Online
18. Amir E et al. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. *J Med Genet.* 2003;40(11):807-14.
19. Plon SE et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum. Mutat.* 29:1282-1291 (2008).
20. Metcalfe KA et al. Breast cancer risks in women with a family history of breast or ovarian cancer who have tested negative for a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Br J Cancer.* (2009) ;100(2):421-5
21. Rhiem K et al. The risk of contralateral breast cancer in patients from BRCA1/2 negative high risk families as compared to patients from BRCA1 or BRCA2 positive families: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2012;14(6):R156
22. Reiner AS et al. Risk of asynchronous contralateral breast cancer in noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations with a family history of breast cancer: a report from the Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology Study. *J Clin Oncol.* 2013;31(4):433-9

23. Azzollini J et al Mutation detection rates associated with specific selection criteria for BRCA1/2 testing in 1854 high-risk families: A monocentric Italian study. *Eur J Intern Med.* (2016) 32:65-71
24. Kast K et al. Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *J Med Genet.* (2016) 53:465-71
25. Pinto C et al. Recommendations for the implementation of BRCA testing in the care and treatment pathways of ovarian cancer patients. *Future Oncol.* 2016; 12:2071-5.
26. Wong-Brown MW et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* (2015) 150:71-80

3. PERCORSI E PROTOCOLLI DI SCREENING E SORVEGLIANZA DIAGNOSTICA IN BASE ALLA CATEGORIA DI RISCHIO

3.1 Donne a rischio basso, assimilabile a quello della popolazione generale

In questa fascia di rischio valgono le indicazioni di screening vigenti per la popolazione generale. Si conferma quindi la partecipazione allo screening mammografico in età da 50 ai 69 anni con frequenza biennale tramite invito periodico personalizzato.

Considerata la buona sensibilità della mammografia e dell'allungamento dell'attesa di vita, si ritiene comunque opportuno ampliare alla fascia di età 70-74 anni, autorizzando la richiesta individuale di proseguire i controlli mammografici presso i Centri di screening, con frequenza biennale (13,14), utilizzando gli stessi protocolli diagnostici. I programmi di screening dovranno, quindi, impegnarsi al reinvito periodico delle donne che ne facciano richiesta.

BOX Estensione alle fasce di età 45-49 anni nei programmi di screening.

Tenuto conto di una certa efficacia dello screening mammografico anche in età inferiore ai 50 anni, seppure l'evidenza in termini di riduzione di mortalità sia di minore entità e vi siano risultati discordanti in letteratura, è raccomandata l'esecuzione di una mammografia ogni 12-18 mesi nelle donne di età compresa tra i 45-49 anni, effettuabile presso le Strutture di diagnostica clinica e successivamente nei programmi di screening.

Infatti l'aumento della quota di popolazione da arruolare nei programmi organizzati produrrebbe il raddoppio del carico di lavoro dei Centri di screening, pertanto si ritiene opportuno vincolare l'ampliamento dell'offerta attiva alla fascia di età 45-49 anni al consolidamento dei risultati raggiunti in termini di estensione dei programmi (>90%) e al raggiungimento di valori regionali di adesione allo screening "desiderabili" (dall'attuale 40% al 60%).

Le Strutture di diagnostica clinica ubicate nei Centri di senologia, al fine anche di ridurre le attuali liste di attesa, dovranno dedicarsi all'effettuazione di indagini volte alle seguenti finalità: a) diagnostiche, su richiesta del medico curante per presenza di sintomatologia; b) follow-up di pazienti già operate; c) follow up di donne a rischio più elevato (si veda sotto).

3.2 Donne a rischio intermedio

In questa fascia di rischio si ritiene opportuno prevedere l'età di entrata nella sorveglianza a 40 anni, con frequenza annuale, mantenuta tale fino ai 59 anni.

In questo caso i controlli potranno essere effettuati sia presso i centri di screening (fascia di età 50-59) sia presso le strutture di diagnostica clinica (fascia di età 40-49), con gli stessi protocolli diagnostici dello screening che prevedono l'esecuzione di approfondimenti (compresa l'ecografia) in casi limitati a giudizio del radiologo.

3.3 Donne ad alto rischio

Numerosi studi hanno dimostrato che la sensibilità della Risonanza Magnetica (RM) con mezzo di contrasto è largamente superiore alla mammografia, all'ecografia mammaria e alla loro combinazione nello screening nelle donne ad alto rischio, sia prima sia dopo i 50 anni (1-5). In questa fascia di donne ad alto rischio si raccomanda quindi l'esecuzione della RM con mezzo di contrasto con cadenza annuale. Il ruolo della mammografia e dell'ecografia è definito come segue.

Nelle donne incluse nei programmi di sorveglianza con età inferiore a 35 anni, data la bassa probabilità di tumori invasivi falsi negativi alla RM e veri positivi alla mammografia e la maggiore radiosensibilità delle

donne portatrici di varianti patogenetiche BRCA e di altri geni di predisposizione (in particolare *TP53*), il controllo multimodale può essere limitato alla sola RM. Tuttavia, qualora l'indagine RM non sia eseguibile (ad es. per claustrofobia o controindicazioni) o abbia prodotto un risultato tecnicamente inadeguato (ad es. per artefatti da movimento), il controllo dovrà includere anche la mammografia. Dai 35 anni il controllo annuale include RM e mammografia, utilmente alternate a intervalli semestrali. In caso di RM negativa l'ecografia non apporta guadagno diagnostico.

Età di inizio, frequenza e fine della sorveglianza

L'inizio della sorveglianza deve avvenire ordinariamente a 25 anni di età. È indicato iniziare in età inferiore (ma non prima dei 18 anni) in presenza di storia familiare di CM diagnosticato prima dei 35 anni di età in una parente di primo, secondo o terzo grado; in questi casi l'inizio della sorveglianza va anticipato di 10 anni rispetto all'età di diagnosi nel familiare. Qualora la donna da sottoporre a sorveglianza con inizio prima dei 25 anni non abbia eseguito test genetico si ritiene sufficiente effettuare un controllo clinico-ecografico con cadenza semestrale. Allo stato attuale non ci sono evidenze che consentano di definire a quale età porre termine ai controlli periodici con RM, sebbene numerosi studi abbiano riportato un'elevata proporzione di casi di tumore mammario diagnosticati anche con sola RM tra i 50 e i 70 anni in donne ad alto rischio ereditario (6-7).

Pregresso trattamento radioterapico

Tenuto conto che a) le donne che hanno avuto un trattamento radioterapico in età pediatrica o giovane (con dose cumulativa \geq a 10 Gy prima dei 30 anni; ad esempio trattamento per linfoma di Hodgkin) hanno un rischio di ammalare di tumore alla mammella nell'età compresa tra 40 e 45 anni paragonabile alle donne portatrici di variante patogenetica BRCA o in altro gene di alto rischio, e b) che è riportato in questa fascia di età un importante contributo della mammografia (oltre alla RM) per la presenza di tumori in situ diagnosticabili con microcalcificazioni (8-12), si consiglia di procedere con RM annuale a partire dai 25 anni, con aggiunta di mammografia annuale a partire dai 35 anni fino all'entrata nei programmi di screening ai 50 anni, ove si concorderà con la donna, sulla base anche del profilo personale, se continuare il solo controllo mammografico annuale fino ai 59 anni e poi biennale o adottare protocolli più intensivi.

Schema riassuntivo delle raccomandazioni per la sorveglianza diagnostica in funzione dell'età e del rischio individuale

Età	Rischio basso	Rischio intermedio	Rischio alto	
			Donne con trattamento Radioterapico (≥ a 10 Gy < 30 anni di età)	Donne con variante patogenetica in gene di alto rischio accertata
18-24	-	-	-	Esame clinico ogni 6 mesi + RM annuale solo se familiare con diagnosi di CM < 35 anni
25-34	-	-	Esame clinico ogni 6 mesi + RM annuale	Esame clinico semestrale e RM annuale Ecografia e M se RM non eseguibile o inconclusiva
35-39	-	-		
40-44	-	M ogni 12 mesi	RM e M annuale, e esame clinico semestrale	
45-49	M su richiesta ogni 12-18 mesi	M ogni 12 mesi		
50-59	M screening ogni 24 mesi	M ogni 12 mesi	M ogni 12 mesi	RM e M annuale, possibilmente intervallate ogni sei mesi e esame clinico semestrale.
60-69	M screening ogni 24 mesi		M ogni 24 mesi	Ecografia annuale, intervallata a 6 mesi dalla M, solo se RM non eseguibile o inconclusiva.
70-74	M su richiesta ogni 24 mesi		M ogni 24 mesi	

* comprende: a) donne con LTR > 30% stimato con software IBIS; b) soggetti affetti, con test BRCA non informativo, per i quali sia stato stimato LTR >30% di sviluppare CM controlaterale con software Cagene; c) familiari sane di questi ultimi, con LTR >30% oppure con LTR >20% + rischio a 10 anni di sviluppare CM >8% calcolato secondo IBIS.

Legenda:

M = Mammografia bilaterale in 2 proiezioni

M Screening = Mammografia su invito nell'ambito del programma di screening di popolazione

M su richiesta = Mammografia su richiesta della donna dopo opportuna informazione su rischi e benefici

RM = Risonanza Magnetica con mezzo di contrasto

CM = Carcinoma Mammario

3.4 Bibliografia

1. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, Helbich T, Heywang-Köbrunner SH, Kaiser WA, Kerin MJ, Mansel RE, Marotti L, Martincich L, Mauriac L, Meijers-Heijboer H, Orecchia R, Panizza P, Ponti A, Purushotham AD, Regitnig P, Del Turco MR, Thibault F, Wilson R. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010 May;46(8):1296-316.
2. Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results. Sardanelli F, Podo F, Santoro F, Manoukian S, Bergonzi S, Trecate G, Vergnaghi D, Federico M, Cortesi L, Corcione S, Morassut S, Di Maggio C, Cilotti A, Martincich L, Calabrese M, Zuiani C, Preda L, Bonanni B, Carbonaro LA, Contegiacomo A, Panizza P, Di Cesare E, Savarese A, Crecco M, Turchetti D, Tonutti M, Belli P, Maschio AD; High Breast Cancer Risk Italian 1 (HIBCRIT-1) Study. *Invest Radiol*. 2011 Feb;46(2):94-105. doi: 10.1097/RLI.0b013e3181f3fcdf.
3. National Institute for Clinical Excellence (NICE), *Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer NICE guidelines [CG164]* Published date: June 2013 Last updated: August 2015
4. Sardanelli F, Podo F, D'Agnolo G et al. Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HiBCRIT study): Interim results. *Radiology* 2007; 242:698-715.
5. Sardanelli F, Giuseppetti G, Canavese G et al. FORUM: Indicazioni alla risonanza magnetica mammaria Documento di Consenso dal Congresso Attualità in Senologia. *ATTUALITÀ IN SENOLOGIA*, N. 53 – 2008
6. Phi XA, Houssami N, Obdeijn IM, Warner E, Sardanelli F, Leach MO, Riedl CC, Trop I, Tilanus-Linthorst MM, Mandel R, Santoro F, Kwan-Lim G, Helbich TH, de Koning HJ, Van den Heuvel ER, de Bock GH. 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;33(4):349-56. doi: 10.1200/JCO.2014.56.6232. Epub 2014 Dec 22.
7. Brandt A, Lorenzo Bermejo J, Sundquist J, Hemminki K. Breast cancer risk in women who fulfill high-risk criteria: at what age should surveillance start? *Breast Cancer Res Treat*. 2010;121(1):133-41. doi: 10.1007/s10549-009-0486-y. Epub 2009 Jul 30
8. Mariscotti G, Belli P, Bernardi D, Brancato B, Calabrese M, Carbonaro LA, CavalloMarincola B, Caumo F, Clauser P, Martinich L, Montemezzi S, Panizza P, Pediconi F, Tagliafico A, Trimboli RM, Zuiani C, Sardanelli F. 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 *Radiol Med* Pub online 12 Luglio 2016
9. Ng AK, Garber JE, Diller LR, Birdwell RL, Feng Y, Neuberg DS, Silver B, Fisher DC, Marcus KJ, Mauch PM. Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(18):2282-8.
10. Tieu MT, Cigsar C, Ahmed S, Ng A, Diller L, Millar BA, Crystal P, Hodgson DC. Breast cancer detection among young survivors of pediatric Hodgkin lymphoma with screening magnetic resonance imaging. *Cancer*. 2014;120(16):2507-13.
11. Sung JS, Lee CH, Morris EA, Oeffinger KC, Dershaw DD. Screening breast MR imaging in women with a history of chest irradiation. *Radiology*. 2011;259(1):65-71
12. Cutuli B, Kanoun S, Tunon De Lara C, Baron M, Livi L, Levy C, Cohen-Solal-Lenir C, Lesur A, Kerbrat P, Provencio M, Gonzague-Casabianca L, Mege A, Lemanski C, Delva C, Lancrenon S, Velten M. Breast cancer occurred after Hodgkin's disease: clinico-pathological features, treatments and outcome: analysis of 214 cases *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;81(1):29-37.
13. Lauby-Secretan B, Ph.D., Scoccianti C, Ph.D., Loomis D, Ph.D., Benbrahim-Tallaa L, Ph.D., Bouvard V, Ph.D., Bianchini F, Ph.D., and Kurt Straif K, M.P.H., M.D., Ph.D., for the International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. *Breast-Cancer Screening - Viewpoint of the IARC Working Group N Engl J Med* 2015;372:2353-2358,2015
14. Conferenza di consenso sulla estensione dello screening mammografico a nuove fasce di età. Documento di consenso. *GISMa* 2006

4. OFFERTA DI INTERVENTI DI PROFILASSI CHIRURGICA (MAMMELLA E OVAIO)

In presenza di donne ad alto rischio è opportuno proporre strategie atte a ridurre il rischio e/o conseguenze dello sviluppo di cancro con procedure chirurgiche a livello mammario e ovarico accanto alle altre modalità di prevenzione già illustrate (1-6). La mastectomia profilattica bilaterale rappresenta la procedura associata a una consistente riduzione, dell'ordine dell'85-90%, del rischio di sviluppare un carcinoma mammario(7-8), e inoltre la salpingo-ovariectomia, già in grado di ridurre il rischio di carcinoma ovarico pari al 80-90% (3), riduce anche il rischio di carcinoma della mammella pari al 50% circa, se effettuata entro i 40 anni o in fase pre-menopausale (9-11).

Un appropriato processo di counseling multidisciplinare rappresenta una tappa imprescindibile del percorso da offrire a tali donne così come il counseling psicologico, che può consistere in uno o più colloqui, a giudizio dello psicologo e in funzione delle esigenze della donna, si integra nel contesto del counseling chirurgico. È suggerita una consulenza scritta pre-operatoria dello psicologo in merito alla idoneità della stessa a sottoporsi a chirurgia preventiva.

Il chirurgo senologo e il chirurgo plastico devono informare la donna riguardo tutte le opzioni chirurgiche disponibili, comprese efficacia e limiti della chirurgia profilattica, le differenti modalità ricostruttive, le complicanze precoci e tardive, gli esiti permanenti e la necessità di eventuali successivi interventi.

Altrettanto essenziale è il counseling ginecologico nel caso di salpingo-ovariectomia profilattica per gli innegabili risvolti della procedura.

Nelle linee-guida NICE(3), è riportata l'opportunità di offrire alla donna, possibilmente ancora in fase decisionale, la possibilità di un confronto e sostegno con altre donne che abbiano già effettuato i percorsi proposti o prima di procedere alla fase chirurgica profilattica è comunque necessario verificare l'assenza di patologia mammaria con una RM (effettuata entro i 6 mesi precedenti) e mammografia in donne > 35 anni (entro 1 anno). Ciò è richiesto sia in donne sane che con CM monolaterale in atto o in anamnesi. In questo secondo caso è utile valutare con l'oncologo l'opportunità di una ristadiatione completa. In caso di anamnesi positiva per altro tumore (CO o altro) è opportuno accertarsi che la donna sia libera da malattia prima di effettuare una mastectomia di riduzione del rischio.

È consigliabile disporre di un consenso specifico estremamente dettagliato ai fini di una formalizzazione dell'avvenuta e concordata informazione.

4.1 Mastectomia profilattica bilaterale con ricostruzione.

La mastectomia profilattica bilaterale ovvero "risk reducing mastectomy" (MRR) è indicata nelle pazienti BrCa mutate, in assenza di neoplasia accertata della mammella, come strategia di riduzione del rischio di sviluppare un carcinoma della mammella (senza azzerarlo) ed anche di ridurre la mortalità cancro relata(8). Tale intervento consente inoltre di contenere al contempo la forte ansia e il timore di ammalarsi della donna, informata dettagliatamente della percentuale di rischio individuale che la sua situazione comporta.

Consiste in una chirurgia bilaterale e, nella maggior parte dei casi, alla fase demolitiva segue in contemporanea una fase ricostruttiva eseguita dal chirurgo plastico o dal chirurgo senologo opportunamente formato. Le procedure di mastectomia e di ricostruzione vengono pianificate in funzione di precise indicazioni, discusse e concordate anche con la paziente(12).

Non vi è evidenza definitiva di quale sia la tecnica chirurgica ottimale di MRR. Le tecniche a disposizione della chirurgia demolitiva bilaterale sono fondamentalmente tre: la mastectomia totale, e le mastectomie cosiddette "conservative": la mastectomia skin-sparing e la mastectomia nipple-skin-sparing. Nessuna di queste tecniche garantisce un abbattimento del rischio del 100%: casi di carcinoma della mammella sono stati documentati per ciascuna di queste tecniche a causa della persistenza di tessuto mammario, con un rischio residuo del 5-10% circa (8)(13). La mastectomia totale è la metodica che garantisce la maggiore riduzione del rischio (95-98%) con l'asportazione della quasi totalità del tessuto mammario. È stata la tecnica utilizzata in passato come unica procedura di riduzione del rischio mentre oggi è attuata solo se la paziente rifiuta una ricostruzione immediata o vi sono importanti controindicazioni alla ricostruzione

immediata o differita. La principale problematica è rappresentata dall'assenza di un risultato estetico accettabile, con un impatto decisamente più importante sul senso di mutilazione

La mastectomia skin sparing, ovvero con risparmio di tutto l'involucro cutaneo tranne il capezzolo e l'areola determina una riduzione del rischio leggermente inferiore rispetto alla precedente (92-95%) per la maggiore probabilità di lasciare residui tissutali poiché le problematiche principali sono legate all'ischemia e necrosi della cute (5-8%) (13).

La mastectomia nipple-sparing (o NAC sparing), più recentemente introdotta, conserva il complesso capezzolo-areola ed è considerata attualmente l'intervento chirurgico di elezione per la chirurgia mammaria di riduzione del rischio con riduzione del rischio dell'ordine dell'88-92% per la possibilità di residui ghiandolari residui al di sotto di areola e capezzolo. Le problematiche principali sono dovute all'ischemia della cute e del capezzolo, parziale e transitoria (1-9%) e totale, (0-8%)(14).

La biopsia del linfonodo sentinella associata alle MRR, non è indicata(1) per la ridottissima percentuale (<3-5%) di carcinomi infiltranti riscontrati all'esame istologico definitivo delle mammelle asportate.

Il tessuto mammario asportato nelle mastectomie di riduzione del rischio (MRR) deve infatti essere sottoposto ad esame istologico: si possono rinvenire focolai occulti di CM, in prevalenza lesioni in situ in < 5% dei casi (13).

La ricostruzione mammaria bilaterale o controlaterale dopo mastectomia di riduzione del rischio può essere effettuata con diverse tecniche operatorie:

- espansore-protesi definitiva /protesi definitiva
- lembo di muscolo gran dorsale (con protesi)
- lembo addominale (DIEP: deep inferior epigastric perforator)
- altri lembi (dal gluteo, dalla coscia)

La scelta della metodica ricostruttiva più adatta dipende da diversi fattori: struttura fisica/anatomica della donna età, condizioni generali, abitudini di vita e comorbidità preferenze della donna(12)(15).

4.2 Mastectomia profilattica controlaterale in BrCa mutate

Nel caso di pazienti BRCA mutate affette e trattate per carcinoma mammario il rischio annuo di insorgenza di tumore nella mammella controlaterale è di circa il 3%, pertanto all'età di 70 anni queste donne presentano un rischio del 52% di sviluppare una neoplasia nella mammella residua(16). Questo rischio è particolarmente significativo in pazienti giovani per le quali la mastectomia profilattica controlaterale (MPC) è il trattamento che offre le maggiori garanzie di prevenzione della malattia a livello locale, infatti l'intervento riduce di oltre il 90% il rischio di insorgenza di carcinoma pur non modificando sostanzialmente la sopravvivenza globale. Il vantaggio di una MCP è significativamente età dipendente: prima dei 40 anni il rischio di un CM controlaterale nei 10 anni successivi è del 24% - 31% (BRCA1: 24% - 32%, BRCA2: 17% - 29%); dopo i 40 anni scende a 8% - 21% (BRCA1: 11% - 52%; BRCA2: 7% - 18%). Pertanto, la differenza di rischio di tumore controlaterale in funzione dell'età deve essere incluso nelle variabili del counseling chirurgico con la donna in merito alla scelta di una MPC(17-18).

La scelta di MPC comporta un processo decisionale multidisciplinare complesso che deve tenere conto di molteplici aspetti. L'età, lo stato recettoriale e bio-patologico della prima neoplasia e l'impiego di terapie adiuvanti impattano non solo sul rischio di recidiva o di comparsa di un tumore metacrono controlaterale ma anche e soprattutto sulla sopravvivenza. Ad oggi sono sporadiche le osservazioni di un impatto favorevole della MPC sulla sopravvivenza di donne BrCa mutate(19-20). Peraltro nelle pazienti con una storia pregressa di carcinoma mammario l'opzione della mastectomia controlaterale dipende certamente dall'esperienza della malattia, per cui il pensiero di ripercorrere un iter diagnostico-terapeutico difficile può rendere più agevole la scelta demolitiva.

4.3 Riduzione chirurgica del rischio ovarico

Le donne portatrici di mutazioni BRCA1/2 hanno un maggiore rischio di sviluppare un tumore dell'ovaio, delle tube o del peritoneo (rischio complessivo lifetime del 36-46% per mutazioni del BRCA1 e del 10-27% per mutazioni del BRCA2) (21).

L'assenza di metodiche affidabili per una diagnosi precoce e la severità della prognosi di queste neoplasie, costituiscono solide ragioni per considerare la possibilità di una riduzione chirurgica del rischio mediante l'annessiectomia bilaterale, efficace fino a più del 90% (9). Il rischio di un tumore a partenza peritoneale persiste inevitabilmente, fino a un 4.3% (22).

Considerando che l'età media di esordio della neoplasia ovarica nelle donne mutate è di 50.8 (10) anni, il timing ottimale per la programmazione della profilassi chirurgica è nella fascia di età tra 35-40 anni. L'annessiectomia bilaterale riduce anche il rischio di sviluppare un tumore alla mammella, soprattutto quando avviene prima dei 40 aa, riducendo lo stimolo estrogenico sulla ghiandola mammaria (per il 56% nelle BRCA1 mutate vs il 46% nelle BRCA2 mutate) (11).

La proposta di una riduzione chirurgica del rischio deve avvenire mediante un accurato counseling che tenga conto dell'età, del desiderio di maternità o di conservazione della funzione ovarica, del tipo di mutazione, della penetranza nella famiglia, delle condizioni generali e metaboliche del soggetto e naturalmente della sua volontà.

Prima della chirurgia profilattica è raccomandabile effettuare una ecografia pelvica trans-vaginale, il dosaggio sierico del Ca 125 ed esame ginecologico.

L'approccio laparoscopico consente un'ispezione dell'intera cavità addominale più accurata rispetto all'accesso laparotomico. È indicato attuare una raccolta del liquido di lavaggio peritoneale per la ricerca citologica delle cellule neoplastiche in sospensione. In caso di evidenza di lesioni peritoneali sospette è necessario effettuare un prelievo biotico su ciascuna di esse.

Infine è raccomandabile istruire il patologo sulla natura profilattica della procedura chirurgica, poiché è necessario che i campioni vengano esaminati con campionamento intensivo delle tube e delle ovaie (23-24).

Questa procedura chirurgica infine può essere programmata contestualmente alla chirurgia mammaria per la riduzione del rischio, nel caso la scelta della donna ad alto rischio la preveda(25).

4.3 Bibliografia

1. *National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. version 1 2017 - www.nccn.org*
2. *B.A.M. Heemskerk-Gerritsen, C. Seynaeve, C.J. van Asperen, M.G.E. M. Ausems, J.M. Collée, H.C. van Doorn, E.B. Gomez Garcia, C.M. Kets, F.E. van Leeuwen, H.E.J. Meijers-Heijboer, M.J.E. Mourits, T. A. M. van Os, H.F.A. Vasen, S. Verhoef, M.A. Rookus*, M.J. Hoening*; for the Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands. Breast Cancer Risk After Salpingo-Oophorectomy in Healthy BRCA1/2 Mutation Carriers: Revisiting the Evidence for Risk Reduction. JNCI J Natl Cancer Inst (2015) 107(5): djv033.*
3. *Familial breast cancer: classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer NICE 2013 (www.nice.org.uk/guidance/CG164)*
4. *Hilgart JS, Coles B, Iredale R. Cancer genetic risk assessment for individuals at risk of familial breast cancer (Review). 2012, The COCHRANE Collaboration. http://www.thecochranelibrary.com Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement DRAFT USPSTF 2013 (Draft for public consultation) (http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspbrgen.htm)*
5. *Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte di AIOM-SIGU. Febbraio 2014 http://sigu.net/*

6. Road map per lo sviluppo di un programma di genetica oncologica senologica in Italia. Analisi dei bisogni), consegnato congiuntamente ad analogo documento dell'Osservatorio Nazionale Screening (marzo 2015 al Ministero della Salute
http://www.senonetwork.it/app/public/files/download/Road/map/per/lo/sviluppo/di/un/programma/di/genetica/oncologica/senologica/in/Italia./Analisi/de/bisogni._j06g7fpz.pdf
7. Ludwig KK, Neuner J, Butler A, Geurts JL, Kong AL. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *Am J Surg.* 2016 Oct;212(4):660-669. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.06.010. Epub 2016 Jul 18
8. Hartmann LC, Lindor NM. The Role of Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Feb 4;374(5):454-68. doi: 10.1056/NEJMra1503523.
9. Guillem JG, Wood WC, Moley JF, et al. ASCO/SSO review of current role of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(28):4642-4660.
10. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, Evans G, Isaacs C, Daly MB, Matloff E, Olopade OI, Weber BL; Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med.* 2002 May 23;346(21):1616-22. Epub 2002 May 20.
11. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, Moller P, Lynch HT, Offit K, Weber B, Rebbeck T, Neuhausen SL, Ghadirian P, Foulkes WD, Gershoni-Baruch R, Friedman E, Rennert G, Wagner T, Isaacs C, Kim-Sing C, Ainsworth P, Sun P, Narod SA. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study *J Clin Oncol.* 2005 Oct 20;23(30):7491-6.
12. Khansa I, Wang D, Coriddi M, Tiwari P. Timing of prophylactic hysterectomy-oophorectomy, mastectomy, and microsurgical breast reconstruction in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Microsurgery* 2014 May 34(4):271-6
13. van Verschuer VMT, Maijers MC, van Deurzen, Koppert LB. Oncological safety of prophylactic breast surgery: skin-sparing and nipple-sparing versus total mastectomy. *Gland Surg* 2015;4(6):467-475.
14. A. T. Manning, C. Wood, A. Eaton, M. Stempel, D. Capko, A. Pusic, M. Morrow and V. Sacchini. Nipple-sparing mastectomy in patients with BRCA1/2 mutations and variants of uncertain significance. *BJS* 2015; www.bjs.co.uk
15. Antony AK, McCarthy C, Disa JJ, Mehrara BJ. Bilateral Implant Breast Reconstruction: Outcomes, Predictors, and Matched Cohort Analysis in 730 2-Stage Breast Reconstructions Over 10 Years. *Ann Plast Surg.* 2013 Apr 17
16. Kurian AW, Munda dt, Ruot P et al. On line tool to guide decision for BRCA1/2 mutation carriers *J Clin Oncol.* 2012 Feb 10;30(5):495-506.
17. van den Broek AJ, van 't Veer LJ, Hoening MJ et al. Impact of Age at Primary Breast Cancer on Contralateral Breast Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers. *J Clin Oncol.* 2015 Dec 23. pii: JCO623942.
18. Basu NN, Ross GL, Evans DG, Barr L. The Manchester guidelines for contralateral risk-reducing mastectomy. *World J Surg Oncol.* 2015 Aug 7;13:237. doi: 10.1186/s12957-015-0638-y
19. Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, Ausems MG, Collée JM, Jansen L, Kets CM, Keymeulen KB, Koppert LB, Meijers-Heijboer HE, Mooij TM, Tollenaar RA, Vasen HF; HEBON, Hoening MJ, Seynaeve C. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer.* 2015 Feb 1;136(3):668-77. doi: 10.1002/ijc.29032. Epub 2014 Jul 8
20. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, Snyder C, Tung N, Kim-Sing C, Eisen A, Foulkes WD, Rosen B, Sun P, Narod SA. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ.* 2014 Feb 11;348:g226. doi: 10.1136/bmj.g226.
21. Ford D, Easton D, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, Bishop D, Weber B, Lenoir G, Chang-Claude J, Sobol H, Teare M, Struwing J, Arason A, Scherneck S, Peto J, Rebbeck TR, Tonin P, Neuhausen S, Barkardottir R, Eyfjord J, Lynch H, Ponder BA, Gayther SA, Zelada-Hedman M, et al. *Am J Hum Genet.* Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. 1998 Mar;62(3):676-89.

22. Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al.: *Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation*. *JAMA* 296 (2): 185-92, 2006.
23. Sherman ME, Piedmonte M, Mai PL, et al.: *Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: primary results from Gynecologic Oncology Group Trial GOG-0199*. *J Clin Oncol* 32 (29): 3275-83, 2014
24. Domchek SM, Friebel TM, Garber JE, et al.: *Occult ovarian cancers identified at risk-reducing salpingo-oophorectomy in a prospective cohort of BRCA1/2 mutation carriers*. *Breast Cancer Res Treat* 124 (1): 195-203, 2010.
25. <http://www.cancer.gov/types/ovarian/patient/ovarian-prevention-pdq>. Updated: January 8, 2016

5. INDICAZIONI PER LA GESTIONE DEL FOLLOW UP POST TRATTAMENTO DEL TUMORE DELLA MAMMELLA

Il Gruppo di Lavoro Regionale Tecnico concorda, per la gestione del follow up del tumore della mammella, con le indicazioni delle Linee Guida AIOM (Neoplasie della mammella www.aiom.it, 2016) di seguito riportate:

Esame clinico	Anamnesi ed esame obiettivo dovrebbero essere eseguiti ogni 3-6 mesi nei primi tre anni dal trattamento primario, ogni 6-12 mesi nei successivi 2 anni e poi annualmente ¹ .
Mammografia	La mammografia dovrebbe essere eseguita entro un anno dalla mammografia che ha diagnosticato la neoplasia (nelle donne sottoposte a chirurgia conservativa, una mammografia dopo almeno 6 mesi dalla fine della radioterapia), poi una volta all'anno ^{2,3}
Monitoraggio degli effetti collaterali dei trattamenti	In caso di terapia con <i>inibitori dell'aromatasi</i> è raccomandabile un controllo periodico dei livelli ematici di colesterolo e trigliceridi, così come della densitometria ossea. In caso di terapia con <i>tamoxifene</i> , una valutazione ginecologica annuale (visita ed eventuale ecografia pelvica) può essere presa in considerazione, pur riconoscendo l'assenza di evidenza a sostegno della utilità clinica ⁴
Promozione di corretti stili di vita	Tutte le pazienti dovrebbero essere incoraggiate ad adottare uno stile di vita sano (limitazione del consumo alcolico, astensione dal fumo se fumatrici, attività fisica regolare, riduzione del peso corporeo con opportuno programma nutrizionale se obese o in sovrappeso) ⁴
Procedure non raccomandate	In assenza di indicazioni cliniche i seguenti esami non sono raccomandati: RMN della mammella; TC encefalo-torace-addome; TC-PET con FdG; esami del sangue; radiografia del torace; ecografia addominale, scintigrafia ossea; determinazione dei marcatori tumorali (CEA, CA 15.3, CA 125 ecc.) ⁶⁻¹⁰

“Allo stato attuale non esiste evidenza che supporti la prescrizione routinaria degli esami sottoindicati nel follow up del carcinoma mammario:

- esame emocromocitometrico e profilo biochimico;
- rx torace, scintigrafia ossea, ecografia epatica;
- marcatori tumorali.”

Il Gruppo ritiene che il follow-up specialistico vada assicurato per i primi 5 anni dai Centri di Senologia ove la donna è stata trattata o di competenza territoriale.

I Centri di Senologia per i primi 5 anni, quindi, dovranno farsi carico di modalità di richiamo attivo per consentire l'esecuzione dei controlli previsti senza che la donna debba programmare e prenotare i relativi accertamenti.

Al termine del follow up specialistico, fra 6 e 10 anni, la paziente deve essere affidata al MMG per il follow up con mammografia e visita clinica annuale.

Successivamente la donna può rientrare nel Programma di sorveglianza previsto per le donne a rischio intermedio: mammografia ogni 12 mesi dai 40 ai 59 anni e biennale oltre i 60 anni, sotto il controllo del MMG.

6. SINTESI DEL PERCORSO ASSISTENZIALE PER ATTIVITÀ DI PREVENZIONE SECONDARIA FUORI SCREENING E GESTIONE DELLE DONNE AD ALTO RISCHIO DI TUMORE DELLA MAMMELLA

6.1 Organizzazione del percorso

Il percorso si articola all'interno della Rete Senologica già definita, comprendendo le strutture di screening e i Centri di Senologia, alcuni dei quali inseriti in Aziende/Policlinici che sono anche sede di Laboratori di Genetica Medica di II livello.

Il **reclutamento** delle pazienti è effettuato da parte del MMG, dal personale del Centro di screening o da medici specialisti, coadiuvati da un questionario da sottoporre alla donna quale strumento di selezione per una prima valutazione del profilo di rischio eredo-familiare per il CM.

Ciò serve a valutare se il soggetto in esame (che può essere affetto da CM e/o CO, o non affetto ma con familiarità per questi tumori) ha un rischio basso, assimilabile a quello della popolazione generale, oppure un rischio significativamente aumentato (presenza di almeno uno dei criteri elencati nell'Allegato 1.a).

In caso di rischio basso, le donne vengono invitate a seguire le procedure di sorveglianza previste per la popolazione generale; in caso di rischio aumentato la donna sarà inviata al Centro di Senologia.

Laddove si rilevasse la presenza di criteri per l'invio diretto a consulenza genetica (Allegato 1.b), è previsto l'invio diretto alla specifica consulenza.

Centro di Senologia

Sono i Centri di Senologia identificati nell'ambito della Rete oncologica per la gestione del tumore della mammella (DCA 38/2015).

Il Centro riceve le pazienti inviate dal Programma Screening, dal MMG o dallo specialista perché definite a rischio aumentato mediante il questionario di valutazione preliminare (Allegato 1.a) e approfondisce il rischio eredo-familiare di tumore della mammella.

In presenza di almeno 1 dei criteri elencati nell'Allegato 2 è previsto l'invio diretto alla Consulenza genetica pre-test. Negli altri casi, verrà stimato il rischio di sviluppare CM nel corso della vita (lifetime risk; LTR) mediante lo strumento IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool.

In base alla valutazione effettuata, se:

- *rischio basso*: le donne vengono invitate a seguire le procedure di sorveglianza diagnostica previste per la popolazione generale;
- *rischio intermedio*: le donne vengono invitate a seguire le procedure di sorveglianza diagnostica descritte nel capitolo 3. Tali procedure sono effettuate dai 40 a 49 anni presso le Strutture di diagnostica clinica (anche sede di Centro Senologia) e successivamente presso i Centri di screening.
- LTR > 30% e altre condizioni¹ - alto rischio: le donne vengono invitate a seguire, presso il Centro di senologia, la specifica sorveglianza descritta nel capitolo 3.

Uno strumento utile per gestire la sorveglianza in donne ad alto rischio potrà essere lo specifico Pacchetto Ambulatoriale Complesso (PAC), già approvato e in corso di emanazione.

Struttura di Genetica Medica

Sono le strutture di Genetica Medica identificate dal DCA 549/2015 (*Riorganizzazione della Rete dei Laboratori di Genetica Medica della Regione Lazio*), come Laboratori di II livello: A.O. San Camillo-Forlanini,

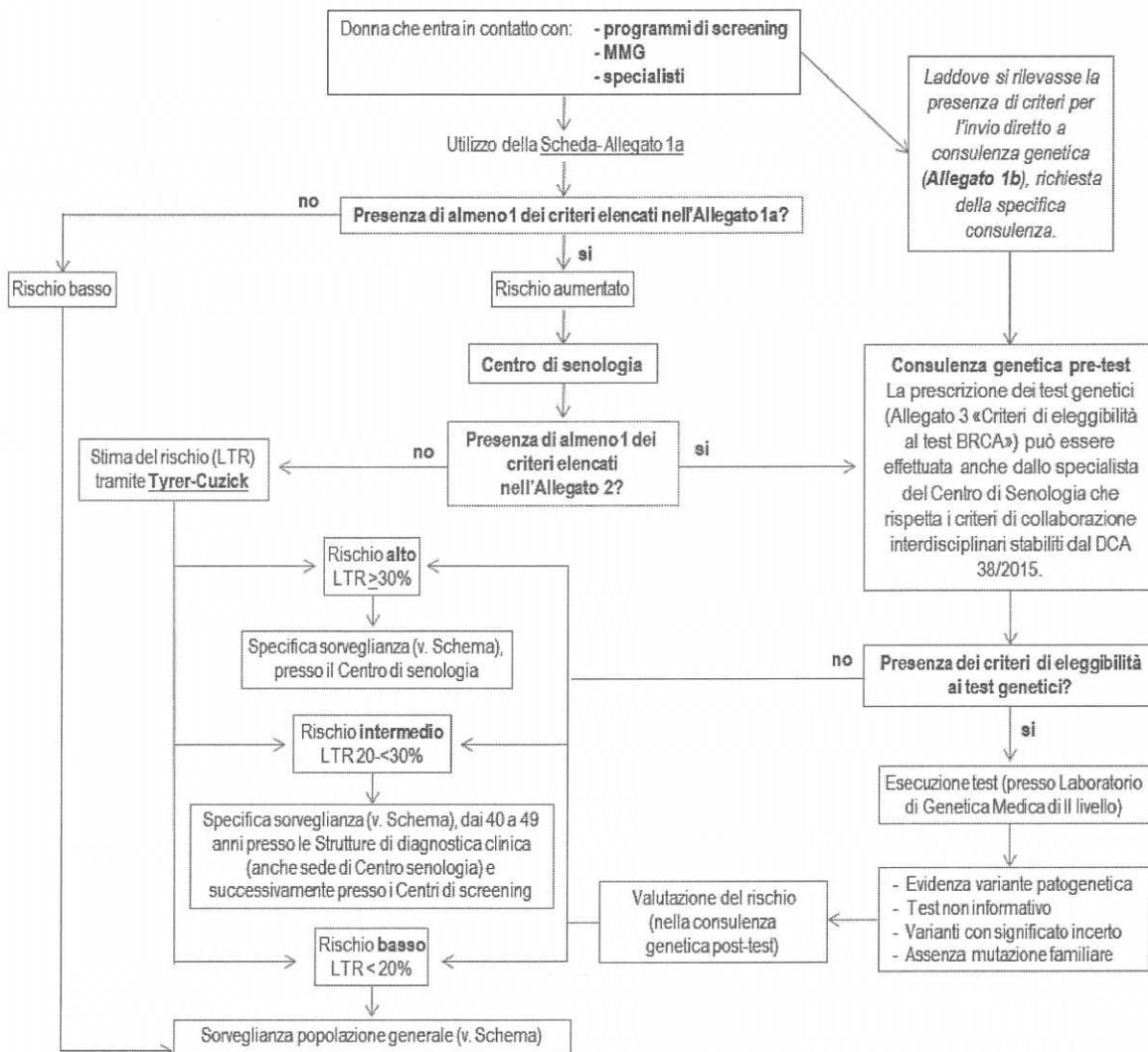
¹ Includono: a) soggetti con test *BRCA* positivo (eterozigoti per variante di Classe 4 o 5 secondo classificazione IARC) (19);

b) familiari di 1° grado di portatori di variante patogenetica *BRCA* in attesa di eseguire il test; c) soggetti affetti, con test *BRCA* non informativo, per i quali sia stato stimato LTR >30% di sviluppare CM controlaterale; d) familiari sani di questi ultimi (c) con LTR >30% oppure con LTR >20% + rischio a 10 anni di sviluppare CM >8% (calcolato secondo IBIS).

Azienda Policlinico Umberto I, A.O. Universitaria Sant'Andrea, Policlinico Tor Vergata, Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli. Le Strutture di Genetica Medica effettuano la consulenza genetica, verificano la presenza di criteri di indicazione al test genetico (Allegato 3), eseguono e refertano il test genetico e, dopo valutazione del rischio, indirizzano alla specifica sorveglianza. Inoltre, prendono in carico la famiglia per la individuazione dei soggetti a rischio.

I Centri di Senologia che non hanno al loro interno un Laboratorio di Genetica Medica devono attivare specifiche convenzioni con le strutture individuate dalla Rete prevista dal DCA 549 del 18-11-2015, avvalendosi delle stesse per la consulenza genetica e per la esecuzione dei test molecolari. Nel caso il campione biologico venga inviato da altra Struttura regionale o extraregionale, il referto verrà poi inviato alla Struttura richiedente con l'eventuale indicazione alla consulenza genetica.

Si riporta di seguito una sintesi del percorso sopra descritto.



6.2 Riferimenti

- Delibera di Giunta Regionale n. 220/2010 - "Rischio eredo familiare per i carcinomi della mammella - Approvazione Linee Guida per le Aziende Sanitarie della Emilia Romagna
- Circolare Regionale n. 21 del 29/12/2011 "Indicazioni sul percorso e relativa modulistica di riferimento sul rischio eredo-familiare per il carcinoma della mammella. DGR 220/2010"
- ASSOCIAZIONE SENONETWORK ITALIA ONLUS IL NETWORK DEI CENTRI ITALIANI DI SENOLOGIA FOCUS ON 2013 Seno network Italia "Rischio eredo-famigliare di carcinoma mammario" Road map per lo sviluppo di un programma di genetica oncologica senologica in Italia. Analisi dei bisogni.

ALLEGATO 1 - STRUMENTO PER LA SELEZIONE PRELIMINARE DELLE/DEI PAZIENTI

(per MMG, Programmi screening, medici specialisti)

Sono delineati due percorsi in base alle caratteristiche della storia familiare e personale: uno che prevede l'invio ai Centri di Senologia ai fini di una valutazione più approfondita del rischio (1.a) e l'altro che prevede l'invio diretto alla consulenza genetica (1.b).

1.a. Questionario per la selezione delle pazienti da inviare ai Centri di Senologia

La risposta affermativa ad una delle seguenti domande ne determina l'invio al Centro di senologia (si può quindi prevedere l'interruzione della somministrazione del questionario dopo la prima risposta affermativa).

In assenza di risposte affermative, la paziente prosegue lo screening secondo le indicazioni valide per la popolazione generale

- 1) Una delle sue parenti di primo grado (madre, sorella, figlia) ha avuto un tumore della mammella entro l'età di 40 anni?
- 2) Una delle sue parenti di primo grado (madre, sorella, figlia) ha avuto un tumore della mammella bilaterale, di cui almeno uno diagnosticato entro l'età di 50 anni?
- 3) Sua nonna paterna (madre di suo padre) o una zia paterna (sorelle di suo padre) ha avuto un tumore della mammella entro l'età di 40 anni?
- 4) Sua nonna paterna o una zia paterna) ha avuto un tumore della mammella bilaterale, di cui almeno uno insorto entro l'età di 50 anni?
- 5) Nella sua famiglia ci sono casi di tumore della mammella in parenti maschi?
- 6) Una delle sue parenti di primo grado (madre, sorella, figlia) ha avuto un tumore dell'ovaio?
- 7) Sua nonna paterna o una zia paterna ha avuto un tumore dell'ovaio?
- 8) La figlia di un fratello di suo padre (cugina paterna) ha avuto un tumore dell'ovaio?
- 9) Sua nonna materna o una sorella di sua madre ha avuto un tumore ovarico? Se sì c'è in famiglia un altro caso, inclusa lei stessa, di tumore della mammella diagnosticato entro l'età di 59 anni o di tumore mammario bilaterale?
- 10) Ci sono nella sua famiglia (inclusa lei stessa) almeno 2 casi di tumore mammario bilaterale?
- 11) Ci sono nella sua famiglia (inclusa lei stessa) almeno 2 casi di tumore mammario diagnosticato entro l'età di 59 anni?
- 12) Ci sono nella sua famiglia (inclusa lei stessa) almeno 1 caso di tumore della mammella diagnosticato entro l'età di 59 anni e 1 caso di tumore mammario bilaterale?
- 13) Ci sono stati 3 o più casi di tumori della mammella nella sua famiglia?

1.b. Criteri per l'invio diretto alla consulenza genetica

A. Persona con storia personale di:

- Cancro Mammella (CM[§]) diagnosticato entro i 35 anni
- Cancro Mammella Triplo Negativo (CMTN) diagnosticato entro i 60 anni
- Cancro Mammella Maschile (CMM)
- 2 CM indipendenti (esclusa recidiva) nella stessa donna, di cui almeno uno diagnosticato entro i 50 anni
- Cancro Ovarico (CO) epiteliale, delle tube di Falloppio e primitivo peritoneale*

B. Persona sana appartenente a famiglia in cui è presente una variante patogenetica dei geni *BRCA1*, *BRCA2* o di altri geni di alto rischio per CM (*TP53*, *PTEN*, *STK11*, *PALB2*).

[§] incluso carcinoma duttale *in situ*

* Per le pazienti affette da carcinoma dell'ovaio il test genetico può essere utile per la scelta terapeutica. Quando indicato, queste possono accedere al test attraverso un percorso specifico a partire dai centri di Oncologia Medica o Ginecologia Oncologica.

ALLEGATO 2 - CRITERI DI INVIO ALLA CONSULENZA GENETICA DA PARTE DEI CENTRI DI SENOLOGIA

A) STORIA PERSONALE di:

1. CM diagnosticato entro i 35 anni o entro i 40 anni se con storia familiare non informativa*
2. CO epiteliale non mucinoso e non borderline, delle tube di Falloppio e primitivo peritoneale
3. CMM
4. CMB o CMI, di cui almeno uno diagnosticato entro i 50 anni
5. CM e CO (qualsiasi istotipo)
6. CMTN entro i 60 anni

B) STORIA PERSONALE di CO (qualsiasi istotipo) e STORIA FAMILIARE (in parenti di 1° e 2° grado) di:

1. CM a qualsiasi età
2. CO a qualsiasi età
3. CMB o CMI, almeno uno dei quali diagnosticato entro i 50 anni
4. CMTN
5. CMM

D) STORIA PERSONALE di CM a qualsiasi età e STORIA FAMILIARE (in parenti di 1° e 2° grado) di:

1. CM entro i 50 anni,
2. CMTN
3. CMB o CMI
4. CMM
5. CO

E) VARIANTE PATOGENETICA FAMILIARE NOTA DI BRCA1 E BRCA2 O DI ALTRI GENI DI ALTO RISCHIO

F) SOGGETTO NON AFFETTO ma parente di 1° grado di soggetti che soddisfano i criteri sopra riportati

LEGENDA:

CM = Cancro mammella (*incluso carcinoma duttale in situ*)

CO = Cancro ovaio

CMB = Cancro mammella bilaterale

CMI = Cancro mammella ipsilaterale (due eventi neoplastici su quadranti diversi, sincroni o metacroni, nella stessa mammella; oppure su stesso quadrante, ma con intervallo superiore a 5 anni tra i 2 eventi)

CMM = Cancro mammella maschile

CMTN = Cancro mammella triplo negativo

Parenti di 1° grado: genitori, fratello, sorella, figlio, figlia; per il lato paterno sono assimilati a parenti di primo grado anche nonni e zii.

Parenti di 2° grado: nel lato materno, nonni e zii; nel lato paterno sono assimilati i cugini di 1° grado

***Storia familiare non informativa:** assenza di storia familiare positiva per CM e CO con non più di un familiare di sesso femminile (madre, nonne, zie, figlie e cugine di 1° grado) vissuto oltre i 45 anni in uno dei 2 rami della famiglia

ALLEGATO 3 - CRITERI DI ELEGGIBILITÀ AL TEST BRCA[§]

Il test è indicato qualora la probabilità di trovare una variante patogenetica nei geni *BRCA1* o *BRCA2* sia pari o superiore al 10%. Il test deve essere eseguito su una persona affetta da una neoplasia dello spettro (CM e/o CO), se disponibile nella famiglia; può essere eseguito su persona sana solamente se superata la soglia di probabilità di esito positivo indicata sotto e se i parenti affetti sono tutti deceduti. Il caso indice, deve essere, quando possibile, quello con il quadro clinico più informativo (CO, CMB, CMM, oppure CM diagnosticato più precocemente in famiglia).

1. STORIA PERSONALE di:

- CM diagnosticato entro i 35 anni o entro i 40 anni in caso di storia familiare non informativa*
- CMTN diagnosticato entro i 60 anni
- CO epiteliale (escluso istotipo mucinoso e tumori borderline), delle tube di Falloppio, e primitivo peritoneale
- CMM
- CMB o CMI, di cui almeno uno diagnosticato entro l'età di 50 anni
- CM e CO (anche mucinoso e borderline)

2. STORIA PERSONALE di CM diagnosticato entro i 50 anni ed almeno 1 PARENTE di 1° GRADO con:

- CM diagnosticato entro i 50 anni
- CMTN diagnosticato entro l'età di 60 anni

2. STORIA PERSONALE di CM (qualsiasi età) e almeno 1 PARENTE di 1° GRADO con:

- CO
- CMB o CMI, di cui almeno uno diagnosticato entro l'età di 50 anni
- CMM (anche 2°)
- CMTN diagnosticato entro l'età di 60 anni

3. STORIA PERSONALE di CO e almeno 1 PARENTE di 1° GRADO con:

- CM
- CO
- CMM (anche 2°)
- CMB o CMI
- CMTN diagnosticato entro l'età di 60 anni

4. SOGGETTO AFFETTO O NON AFFETTO APPARTENENTE A FAMIGLIA CON DOCUMENTATA VARIANTE PATOGENETICA BRCA

5. SOGGETTO NON AFFETTO MA PARENTE DI 1° GRADO DI PERSONE CON LE CARATTERISTICHE SOPRA ELENcate E CON PROBABILITÀ DI ESSERE PORTATORE DI VARIANTE PATOGENETICA *BRCA1* o *BRCA2* CALCOLATA SECONDO PROGRAMMA BRCAPRO (<http://bcb.dfci.harvard.edu/bayesmendel/brcapro.php>) PARI O SUPERIORE AL 10%

6. SOGGETTO PARENTE DI 1° GRADO DI PAZIENTI CON CO EPITELIALE DI ALTO GRADO NON MUCINOSO

§ I criteri indicati valgono per i geni *BRCA1* e *BRCA2*. Per geni associati a condizioni di predisposizione ereditaria più rare (es. *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *PALB2*), si deve fare riferimento a criteri specifici, la cui presenza va valutata in sede di consulenza genetica.

LEGENDA:

CM = Cancro mammella (incluso carcinoma duttale *in situ*)

CO = Cancro ovaio

CMB = Cancro mammella bilaterale

CMI = Cancro mammella ipsilaterale

CMM = Cancro mammella maschile

CMTN = Cancro mammella triplo negativo

Parenti di 1° grado: genitori, fratello, sorella, figlio, figlia; per il lato paterno sono assimilati a parenti di primo grado anche nonni e zii.

Parenti di 2° grado: nel lato materno, nonni e zii; nel lato paterno sono assimilati i cugini di 1° grado

***Storia familiare non informativa:** assenza di storia familiare positiva per CM e CO con non più di un familiare di sesso femminile (madre, nonne, zie, figlie e cugine di 1° grado) vissuto oltre i 45 anni in uno dei 2 rami della famiglia.