

ALLEGATO A

PRINCIPI GENERALI DELLA CONSULENZA GENETICA ONCOLOGICA (CGO)

(dal documento “Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte di AIOM - SIGU” , ottobre 2013)

PREMESSA

La Genetica Clinica Oncologica (GCO) è nata negli anni '90 per far fronte alle sfide poste dall'applicazione nella pratica medica corrente della scoperta dei geni responsabili di alcune forme non rare di tumori ereditari, quali il tumore ereditario del colon-retto non associato a poliposi (o sindrome di Lynch, 1993-1997) ed il tumore ereditario della mammella e dell'ovaio (1994-1995).

Nell'ambito della genetica oncologica, il processo clinico che conduce alla diagnosi di tumore ereditario e alla gestione dei soggetti ad alto rischio genetico di cancro viene comunemente denominato “Consulenza Genetica Oncologica” (CGO).

Per alcune forme di tumori ereditari, la disponibilità dei test genetici ha portato alla messa a punto di percorsi di prevenzione primaria e/o diagnosi precoce di provata efficacia (sia pure ancora con forza delle evidenze limitata per quanto riguarda i dati di riduzione di mortalità). In questi casi (es., tumore del colon retto e della mammella/ovaio), la CGO viene oggi considerata a pieno titolo un'attività clinica nel campo dei servizi assistenziali che devono essere offerti a tutti i cittadini.

Non esistono tuttavia standard di riferimento specifici per la CGO e solo di recente si sono sviluppate esperienze assistenziali basate su diversi modelli organizzativi. Inoltre, vi sono ancora tanti aspetti in cui le conoscenze sono in divenire (es. la scoperta di nuovi geni di predisposizione, gli studi sulle varianti genetiche di incerto significato, gli studi sui modificatori del rischio, l'applicazione di nuove tecnologie per la diagnosi precoce). E' quindi generalmente riconosciuto che le attività assistenziali di genetica oncologica debbano essere fortemente collegate alla ricerca, traslazionale e clinica.

Condizioni minime per la consulenza genetica oncologica

La consulenza genetica oncologica viene offerta ad una persona e, spesso, a più persone di una stessa famiglia che sono, o ritengono di essere, a rischio di tumore per la presenza di una predisposizione di tipo ereditario. Sono scopi della CGO:

- 1) valutare il rischio genetico individuale di tumore sulla base delle conoscenze disponibili, compresi i test genetici, quando disponibili;
- 2) aiutare la persona che chiede la CGO a comprendere le basi scientifiche su cui si fondano il calcolo del rischio e le misure di sorveglianza proposte e ad integrare, nel modo migliore possibile, queste informazioni nell'anamnesi personale e familiare della malattia e nelle scelte individuali;
- 3) programmare le eventuali misure di sorveglianza clinica e strumentale (secondo le linee guida nazionali o internazionali o programmi locali di ricerca formalizzati ed approvati).

Nel predisporre percorsi di CGO occorre tenere presente che:

- 1) il rapporto tra i geni e il cancro è particolarmente complesso e le basi genetiche della suscettibilità ereditaria alla malattia sono state solo in parte definite.

Il cancro è una malattia genetica della cellula somatica, nella quale comunque l'ambiente riveste una notevole importanza. E' noto che il genotipo costituzionale ha un ruolo primario nella definizione del rischio individuale in alcune sindromi mendeliane (cosiddetti “tumori ereditari”). Tuttavia, la maggior parte delle aggregazioni familiari di tumori non sono inquadrabili in sindromi mendeliane e, in queste situazioni, l'eventuale coinvolgimento di specifici geni e/o meccanismi genetici nel rischio individuale di malattia rimane da provare. Proprio per questo motivo, numerose situazioni di aggregazione familiare di cancro (“tumori familiari”) suscitano un forte interesse dal punto di vista della ricerca. I tumori familiari sono frequenti nella popolazione e la maggior parte delle persone potenzialmente interessate alla CGO rientra in questa categoria. Il percorso assistenziale deve perciò prevedere la definizione dei protocolli di comportamento del centro che

offre la CGO, relativamente all'accesso ai test genetici e ad eventuali misure di sorveglianza, non solo in caso di tumore ereditario ma anche nelle situazioni nelle quali la storia familiare non rientra nei criteri internazionalmente riconosciuti per le sindromi ereditarie. Questo intervento richiede competenze epidemiologiche specifiche e nel settore della prevenzione oncologica.

2) la prevenzione, discussa durante la CGO, riguarda l'individuazione di eventuali azioni mediche utili a ridurre il rischio di cancro (riduzione della morbidità e/o mortalità) in soggetti non affetti, adulti e minori.

Nella maggior parte delle malattie genetiche, la prevenzione è quasi sempre confinata nell'ambito della programmazione consapevole delle scelte riproduttive della coppia a rischio genetico (prevenzione primaria). Al contrario, la prevenzione dei tumori rappresenta un vasto e complesso settore della medicina che possiede specifici strumenti conoscitivi e d'attuazione. La prevenzione secondaria dei tumori ha oggi un ruolo principale. Tuttavia, per la maggior parte dei tumori, l'efficacia delle misure clinico-strumentali potenzialmente disponibili è ancora oggetto di studio ed il livello delle conoscenze è variegato, a seconda del tipo di tumore e della fascia di rischio considerati.

Queste conoscenze non rientrano nel bagaglio professionale del genetista e, pertanto, è importante che la CGO sia svolta da genetisti con esperienza nel settore oncologico. Inoltre, è importante che la definizione dei percorsi della CGO sia fatta in collaborazione con specialisti in oncologia o in programmi di prevenzione dei tumori.

3) il cancro è una malattia molto frequente nel mondo occidentale e ha importanti valenze psico-sociali.

Il processo di adattamento dell'individuo all'informazione ricevuta in occasione della CGO comprende l'assunzione consapevole di eventuali comportamenti preventivi, anche se non è limitato a quest'ambito. Soprattutto quando l'informazione è supportata da un'analisi che identifichi il difetto genetico, responsabile del rischio di malattia, il percorso conoscitivo identifica un'informazione su una caratteristica biologica già presente, che diventerà o potrà diventare malattia nel futuro. Data la recente introduzione dei test genetici, non conosciamo ancora gli effetti psicologici a lungo termine di un'informazione di questo tipo né le caratteristiche personali che potrebbero aiutarci a prevedere danni psicologici, negli anni successivi al test genetico. E' importante quindi che, nell'identificare percorsi assistenziali della CGO, si tenga conto del fatto che fattori di natura non-medica potrebbero avere un ruolo rilevante nelle decisioni assunte dopo la CGO.

Sono state individuate le seguenti condizioni minime per la CGO:

1. definizione di percorsi della CGO
2. presenza di un'equipe multidisciplinare

Percorsi di CGO.

Ciascun centro che intenda offrire un servizio di CGO deve definire i propri percorsi di consulenza, precisando, sotto forma di protocollo operativo scritto:

- i criteri d'accesso alla CGO, le modalità di contatto dell'utente e dei suoi familiari;
- i criteri diagnostici per le diverse fasce di rischio e per l'accesso ad eventuali test genetici;
- le caratteristiche dei test genetici offerti (laboratori di riferimento, informatività, tempi di esecuzione);
- i programmi di sorveglianza discussi come opzioni alternative, per le diverse fasce di rischio e, eventualmente, dopo l'acquisizione del risultato del test genetico.

Presenza di un'equipe multidisciplinare

In relazione agli aspetti peculiari della CGO, i centri che offrono questo servizio devono avvalersi di professionisti con competenze integrate, tra cui Genetisti, Specialisti in medicina preventiva,

diagnosi e cura dei tumori e Psicologi. Inoltre, i centri devono individuare i laboratori di riferimento accreditati per l'esecuzione dei test genetici.

La presenza di più specialisti è necessaria sia nella fase di definizione dei percorsi della CGO sia nelle fasi della loro gestione e valutazione. Pertanto, ciascun servizio di CGO deve avvalersi di uno staff di consulenti, interni o esterni, e deve formalizzare le competenze e responsabilità dei collaboratori. La responsabilità delle varie fasi del percorso di CGO (diagnosi genetica, esecuzione del test, controlli clinico-strumentali per la diagnosi precoce, interventi di chirurgia profilattica) si configura come responsabilità d'equipe.

E' possibile individuare CGO con diverso livello di complessità a cui possono corrispondere diverse modalità organizzativo-gestionali e diversi bacini d'utenza (regionali, sovraregionali, nazionali).

Relativamente agli aspetti organizzativo-gestionali (ad es. ruolo delle diverse figure nei momenti di contatto diretto con il paziente), non esistono modelli riconosciuti come ottimali da studi dedicati. Pertanto, rientra nei compiti dei singoli centri la decisione di adottare protocolli che prevedano la presenza contemporanea di una o più figure professionali durante i colloqui con il paziente. E' ragionevole pensare che percorsi gestionali, che prevedono il coinvolgimento costante di più figure professionali, possano essere utili nell'affrontare aspetti specifici, come la chirurgia profilattica, la diagnosi prenatale o la diagnosi su minori.

Test genetico

La diagnosi genetica in CGO si basa oggi quasi sempre sul risultato di (almeno) un test genetico richiesto sulla base di un sospetto diagnostico. **Pertanto, la qualità dell'attività del laboratorio che effettua ed interpreta il test genetico è di fondamentale importanza.**

In relazione all'avanzamento tecnologico in atto (nuove tecnologie di sequenziamento e di analisi del genoma) è anche auspicabile che vengano individuati pochi laboratori super-specialistici che assicurino un corretto ed efficiente utilizzo dei test di nuova generazione. I laboratori che effettuano test genetici per i tumori ereditari devono fornire garanzie di qualità e nel referto di laboratorio deve essere indicata in modo comprensibile l'interpretazione del risultato del test genetico.

E' importante che il medico che gestisce la consegna del risultato del test nel percorso di CGO abbia adeguate conoscenze professionali per comprendere le basi scientifiche che hanno portato a questa classificazione e per valutare le evidenze presenti in letteratura sul possibile significato patogenetico della variante identificata.

Si rimanda al documento AIOM – SIGU per approfondimenti sugli aspetti delle fasi fondamentali del percorso di CGO (accesso, diagnosi, prevenzione) che caratterizzano i momenti decisionali qualificanti e critici.

ALLEGATO B

LINEE GUIDA REGIONALI PER L'IDENTIFICAZIONE E LA PRESA IN CARICO DEI SOGGETTI A RISCHIO EREDITARIO DI CANCRO

Dipartimento Ligure di Genetica, Gruppo di lavoro Genetica Oncologica

PARTE SPECIFICA 1:

SINDROMI EREDITARIE ASSOCIATE AD UN ALTO RISCHIO DI CARCINOMA DELLA MAMMELLA E DELL'OVAIO

GRUPPO DI LAVORO

Gruppo promotore
(IRCCS AOU San Martino – IST)

- **Liliana Varesco**, medico genetista (responsabile scientifico ^) *
- **Luigina Bonelli**, epidemiologo *
- **Paolo Bruzzi**, epidemiologo
- **Viviana Gismondi**, biologo genetista
- **Maria Teresa Ricci**, medico genetista (segreteria scientifica)

Sottogruppo mammella – ovaio

- | | |
|---|-----------------------|
| • Massimo Calabrese , radiologo senologo | IRCCS San Martino IST |
| • Giuseppe Canavese , chirurgo senologo | IRCCS San Martino IST |
| • Maria Grazia Centurioni , ginecologo | IRCCS San Martino IST |
| • Giovanna Ferrandes , psicologo | IRCCS San Martino IST |
| • Lucia Del Mastro , oncologo | IRCCS San Martino IST |
| • Andrea De Censi , oncologo (chemioprevenzione) | E.O. Galliera |
| • Giovanni Orengo , igienista | IRCCS San Martino IST |

Nota: sottogruppo ridotto a 1 referente per le 6 principali aree di expertise clinico identificate (non vi è necessità di ampio coinvolgimento poiché non ci sono cambiamenti sostanziali intervenuti dal 2005), più un igienista per aspetti HTA.

^ Progetto finanziato da fondi regionali assegnati al Dipartimento Ligure di Genetica

* Delibera Regionale n. 1345 del 30/10 /2008 Funzione di coordinamento per le attività relative a condizioni di rischio familiare e rischio genetico di cancro

Questa versione è stata redatta nel 2013 e sostituisce la precedente versione delle Linee Guida Regionali per le sindromi ereditarie ad alto rischio di carcinoma della mammella e dell'ovaio del giugno 2005. La revisione di queste linee guida è subordinata ad aggiornamenti delle linee guida internazionali a cui fanno riferimento e/o a nuove conoscenze evidence based che modifichino in modo sostanziale la pratica clinica.

La metodologia adottata per la stesura e l'aggiornamento delle LG regionali per le sindromi ereditarie ad alto rischio di cancro fa riferimento ai principi indicati dal manuale metodologico del Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (<http://www.snlg-iss.it/metodo#>).

Nella maggior parte dei casi, le raccomandazioni contenute nelle LG regionali non si riferiscono a singole procedure o test diagnostici ma all'insieme delle attività assistenziali che caratterizzano i principali momenti del percorso di consulenza genetica oncologica. In particolare, le LG regionali delineano i contenuti e i comportamenti ritenuti appropriati nelle varie fasi del percorso assistenziale. Pertanto, anziché assegnare un *grading* relativo alla forza della raccomandazione secondo il sistema

PNLG come fatto nella prima versione, si è ritenuto più adeguato assegnare a ciascun gruppo di raccomandazioni un “livello di concordanza” (LdC) che esprime il grado di condivisione di quanto riportato nella raccomandazione tra le LG di riferimento internazionali/ nazionali e la posizione delle LG regionali. I livelli individuati sono i seguenti:

- LdC grado A: sostanziale accordo con tutte le LG (anche se non necessariamente identica raccomandazione)
- LdC grado B: sostanziale accordo con alcune LG mentre le altre LG sono in disaccordo o non trattano l’argomento
- LdC grado C: sostanziale disaccordo con alcune LG mentre le altre LG non trattano l’argomento
- LdC grado D: nessuna LG tratta l’argomento
-

Le modifiche di contenuti rispetto alla versione 2005 sono evidenziate nelle sezioni “Raccomandazione” con la presenza dell’indicazione: [2013]

1.0 LINEE GUIDA DI RIFERIMENTO

Le linee guida (LG) individuate come riferimento per l’aggiornamento sono:

Estensori	Titolo	Anno	Referenze
The French National Ad Hoc Committee	Identification and management of hereditary breast/ovarian cancers	2004	Bull Cancer 2004; 91 (3): 219-37
National Health and Medical Research Council(Australian CancerNetwork)	Clinical Practice Guidelines – Familial aspects of cancer: a guide to clinical practice (chapter 6 / 8)	1999	ISBN 1 86496 020 5 Commonwealth of Australia
National Comprehensive Cancer Network	Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast and Ovarian	2013	Clinical Practice Guidelines in oncology – v.1.2013

National Institute of Clinical Excellence (NICE) ScHARR, University of Sheffield	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	June 2013	www.nice.org.uk/guidance/CG164
U.S. Preventive	Genetic risk assessment and BRCA mutation	2005	Ann Intern Med. 2005 Sep 6;143(5):355-61.

Services Task Force	testing for breast and ovarian cancer susceptibility: recommendation statement. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement DRAFT	April 2013	Draft for public consultation http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspstrgen.htm
Alberta Health Service	Risk reduction and surveillance strategies for individuals at high genetic risk for breast and ovarian cancer	2011	http://www.nlhr.ca/
Regione Piemonte	Documento di indirizzo sulla diagnostica genetica e la gestione clinica del carcinoma familiare della mammella-ovaio	2007	http://www.rigenio.it/Home/lineeGuida.pdf

COMMENTO

Ove disponibili, sono state considerate le versioni aggiornate delle linee guida di riferimento del 2005. Inoltre, sono state individuate quattro ulteriori linee guida (due internazionali e due regionali) che sono state pubblicate successivamente alla redazione delle LG 2005.

Per quanto riguarda la raccolta e l'analisi delle evidenze, le linee guida aggiornate NICE e USPTF rappresentano un importante riferimento in quanto sono basate su revisioni sistematiche della letteratura al settembre 2012 (NICE) e al dicembre 2012 (USPTF).

Il confronto delle posizioni espresse nelle LG di riferimento evidenzia differenze, più o meno marcate, di posizioni e non omogeneità nel trattamento degli argomenti pur in presenza di un generale accordo sull'approccio alla problematica e sull'analisi delle evidenze disponibili.

Alla luce della necessità di adattamento al contesto della realtà locale, nessuna delle linee guida appare "migliore" delle altre per tutti gli argomenti.

Pertanto, ogni paragrafo contiene un'esplicita indicazione su quale sia la LG internazionale di riferimento delle LG regionali per quell'argomento.

1.1 CRITERI di INVIO alla CONSULENZA GENETICA ONCOLOGICA per SOSPETTO TUMORE EREDITARIO della MAMMELLA e/o dell' OVAIO

L'invio alla Consulenza Genetica Oncologica per sospetto tumore ereditario della Mammella e dell'Ovaio (CGO-Mammella/Ovaio, di seguito indicata come CGO-M/O) deve essere considerato

dai medici di famiglia o altri specialisti in presenza di una storia personale o familiare del proprio assistito che rientri potenzialmente in una (o più) delle situazioni sotto elencate che definiscono i “Criteri di Invio alla CGO-M/O” .

I criteri vengono utilizzati anche dalle strutture specialistiche che erogano CGO-M/O per l’accesso alla consulenza genetica di soggetti che si rivolgono direttamente a queste strutture.

RACCOMANDAZIONI (LdC grado A)

CRITERI di INVIO alla Consulenza Genetica Oncologica per sospetto tumore ereditario della Mammella e dell’Ovaio [2013]

SOGGETTO CON STORIA PERSONALE DI TUMORE:

- Maschio con carcinoma mammario
- Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico
- Donna con carcinoma mammario:
 - < 36 anni,
 - < 50 anni con carcinoma bilaterale,
 - < 50 anni e storia familiare di ≥ 1 parente di primo grado* con:
 - carcinoma mammario < 50 anni
 - carcinoma ovarico a qualsiasi età
 - carcinoma mammario bilaterale
 - carcinoma mammario maschile
 - > 50 anni solo se storia familiare di carcinoma mammario o ovarico in ≥ 2 parenti in primo grado tra di loro* (di cui uno in primo grado con lei)
 - < 60 anni con carcinoma mammario “triplo-negativo” [2013]
 - ad ogni età con storia familiare di carcinoma esocrino del pancreas in ≥ 2 parenti in primo grado tra di loro* (di cui uno in primo grado con lei) [2013]
- Donna con carcinoma ovarico/tuba/primitivo del peritoneo a qualsiasi età [2013]
- Soggetto con carcinoma esocrino del pancreas e storia familiare di carcinoma della mammella o dell’ ovaio o esocrino del pancreas in ≥ 2 parenti in primo grado tra di loro* (di cui uno in primo grado con lei/lui) [2013]

SOGGETTO CON SOLA STORIA FAMIGLIARE DI TUMORE:

- che rientri in uno dei punti sopra elencati a partire da un parente di primo grado*
- con precedente identificazione in famiglia di una mutazione ereditaria in un gene predisponente (BRCA1, BRCA2, P53, PTEN, ecc.)
- Situazioni di storia familiare oncologica in cui siano presenti casi di carcinoma mammario e pattern complicati di tumori multipli insorti in giovane età (tra cui in particolare: sarcomi, carcinoma gastrico diffuso, carcinoma prostatico aggressivo, tumori primitivi multipli, tumori rari)

*genitore, fratello, figlio e, per il lato paterno della famiglia, considerare anche familiari di secondo grado

LG DI RIFERIMENTO

I criteri adottati nelle LG regionali 2005 erano in sostanziale accordo con quelli delle LG internazionali ed erano gli stessi criteri in uso presso alcuni importanti centri italiani (es. INT-IFOM, Milano; Cattedra di Genetica, Università di Torino). Si era ritenuto importante adottare criteri condivisi da altre realtà nazionali per poter eventualmente confrontare l'attività svolta in Liguria con quella svolta in altre regioni italiane.

Per quanto riguarda i criteri introdotti nella presente versione delle LG regionali, essi sono in sostanziale accordo con quelli delle LG internazionali aggiornate al 2013.

In accordo con le LG NCCN e dopo valutazione delle evidenze, i criteri che consideravano il carcinoma ovarico sono stati sostituiti da un solo criterio (carcinoma ovarico/tubarico/primitivo del peritoneo ad ogni età). Inoltre, sono stati aggiunti criteri che prendono in considerazione il carcinoma mammario "triplo negativo" e il carcinoma del pancreas.

Inoltre, similmente a quanto indicato nelle linee guida NICE, si è deciso di aggiungere un criterio generale che includesse un riferimento a quelle situazioni poco frequenti di storia oncologica che possono portare all'identificazione di forme ereditarie sindromiche molto rare associate ad alto rischio di tumore della mammella.

COMMENTO

Sono note diverse sindromi ereditarie associate ad un alto rischio di sviluppo di tumore mammario. La gran parte sono molto rare (es. s. di Cowden, s. di Li-Fraumeni) e sono diagnosticate in base a criteri riconosciuti a livello internazionale essendo caratterizzate dalla presenza di specifiche associazioni di manifestazioni cliniche, tumorali e non, in diversi apparati.

Al contrario, la forma più frequente (sindrome HBOC – tumore ereditario mammella-ovaio, legata a mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2- OMIM113705 e OMIM600185, rispettivamente) non viene definita in base alla presenza di peculiari associazioni di tipo sindromico ma per la ricorrenza in famiglia del carcinoma della mammella e/o dell'ovaio secondo le modalità di presentazione attese per le patologie ereditarie di tipo mendeliano autosomico dominante (più generazioni, età giovane, tumori multipli). In questo caso, quindi, il 'criterio diagnostico' è una 'stima di probabilità' che la situazione di storia personale e/o familiare sia dovuta alla segregazione in famiglia di un singolo gene in grado di conferire un alto rischio di sviluppare la malattia. *Si pone quindi il problema di definire quale sia il valore minimo di probabilità che viene considerato valido per avviare un approfondimento diagnostico.* Questa scelta è generalmente condizionata dalle risorse disponibili a livello locale per far fronte al carico assistenziale che scaturisce dall'avvio alla CGO-M/O: esso comprende non solo le risorse necessarie all'esecuzione dei test genetici (oggi ancora molto costosi) ma anche quelle necessarie a rispondere alle aspettative di 'gestione della salute' suscitate da questo approfondimento della valutazione del rischio oncologico individuale (consulenza genetica multidisciplinare, ambulatori di sorveglianza dedicati, ecc.).

I criteri regionali sopra esposti individuano situazioni di storia personale/familiare di carcinoma della mammella e/o dell'ovaio in cui la probabilità che sia presente una mutazione BRCA1/BRCA2 è maggiore del 10% (in accordo con la soglia del 10% indicata nella maggior parte delle linee guida internazionali come probabilità di riferimento per l'accesso al test genetico BRCA).

Tale soglia di probabilità è ritenuta un compromesso accettabile che garantisce una buona sensibilità salvaguardando una specificità accettabile:

- si avviano alla CGO-M/O situazioni in cui la probabilità a priori è bassa per favorire il riconoscimento di tutte le situazioni ad alto rischio tenendo conto della limitazione intrinseca di tale valutazione del rischio che si basa sull'interpretazione degli eventi osservati nella famiglia e che, quindi, è condizionata fortemente dalla struttura della famiglia e dalla qualità delle informazioni;
- i dati disponibili dall'esperienza dei centri che li hanno utilizzati indicano che utilizzando questi criteri si identifica una mutazione nel 15-30% delle famiglie esaminate.

Si ritiene, inoltre, che sia possibile individuare a livello regionale le risorse necessarie a far fronte al carico stimato di attività conseguente all'applicazione di questi criteri. Si stima che, ogni anno, in Liguria circa 200 donne presentino una situazione di malattia personale/familiare che rientra nei criteri proposti (qualora i criteri fossero utilizzati da subito in modo uniforme, il carico di attività prevedibile nei primi anni è maggiore perché molti casi degli ultimi anni eleggibili a questo percorso non sono stati presumibilmente già avviati alla CGO-M/O).

I criteri devono essere sufficientemente 'stretti' da consentire di evitare il più possibile l'invio alla CGO-M/O di situazioni di familiarità per le quali oggi non è riconoscibile alcuna base genetica.

A questo proposito è importante notare che la maggior parte delle situazioni di storia familiare di carcinoma della mammella non rientra nei criteri dell'alto rischio genetico e, pertanto, la domanda di prevenzione da parte di questo gruppo di donne deve essere eventualmente gestita dai medici di famiglia/altri specialisti facendo riferimento a LG specifiche per il rischio legato alla familiarità.

Al momento attuale le evidenze disponibili rendono possibile un'iniziale valutazione degli effetti dell'avvio di questo tipo di intervento ma le stime dei possibili benefici netti presentano ampie incertezze. In particolare, nelle raccomandazioni USPTF 2013 ove vengono utilizzati criteri di invio sovrapponibili a quelli indicati in queste linee guida, viene raccomandato l'invio alla CGO sulla base di una "moderata certezza" che vi sia un beneficio netto "moderato": questo sta ad indicare che nuove informazioni potrebbero cambiare la grandezza o la direzione degli effetti dell'azione e che queste modificazioni potrebbero portare ad una conclusione diversa da quella attuale.

1.1.1 UTILIZZO DEI CRITERI di invio alla CGO-M/O

L'utilizzo dei criteri di invio in CGO-M/O deve essere preceduto, e accompagnato, da iniziative di presentazione degli stessi ai medici del servizio sanitario regionale (SSR) e deve essere oggetto di una periodica valutazione.

La proposta stessa dell'approfondimento genetico da parte del medico è da considerarsi parte di quel delicato processo comunicativo che è parte sostanziale della CGO-M/O.

RACCOMANDAZIONI (LdC grado A)

- **RACCOLTA DELLA STORIA FAMILIARE ONCOLOGICA.** La raccolta dell'anamnesi familiare dei parenti di primo grado (genitori, fratelli/sorelle, figli) fa parte della pratica medica corrente. Qualora emerga una storia di carcinoma della mammella o dell'ovaio, è importante acquisire alcune ulteriori informazioni (età alla diagnosi, presenza di tumori multipli) che sono discriminanti per l'invio alla CGO-M/O.
Poiché gli uomini possono trasmettere la predisposizione ad ammalarsi ma generalmente non sono affetti da carcinoma mammario, è importante considerare anche la storia di malattia nei parenti di secondo grado del ramo paterno (zie, nonna).
La storia familiare può cambiare ed è, quindi, importante che essa venga periodicamente aggiornata. Non è necessario in questa fase procedere all'acquisizione di documentazione scritta relativa ai casi di malattia riferiti.
- **UTILITA' CLINICA/PREVENTIVA DELLA PROPOSTA DI INVIO.** In presenza di situazioni che rientrino potenzialmente nei criteri di invio alla CGO-M/O, soprattutto qualora non vi sia un'esplicita richiesta da parte dell'utente, prima di proporre la consulenza genetica è importante considerare gli elementi di utilità clinica del percorso di consulenza genetica che si possono prospettare in quel contesto specifico in relazione
 - a) alla situazione personale del soggetto che presenta i criteri per la CGO-M/O e
 - b) alla situazione familiare.L'utilità clinica di un percorso di CGO-M/O è principalmente legata alla sua capacità di indirizzare donne ad alto rischio di tumore della mammella e dell'ovaio ad interventi mirati di prevenzione con potenziali benefici netti in termini di salute/qualità di vita.
Per le donne con precedente diagnosi di tumore, l'utilità a livello personale deve essere

valutata nel contesto della prognosi della malattia già diagnosticata. Nei casi in cui l'utilità a livello personale non sia ravvisabile, l'invio in CGO-M/O deve essere considerato in relazione all'utilità che deriverebbe alle altre donne adulte della famiglia nel caso di una diagnosi genetica di predisposizione al tumore della mammella/ovaio nella persona considerata per l'invio. [2013]

- **MODALITA' DELLA PROPOSTA DI INVIO ALLA CGO-M/O.** E' necessario valutare i tempi e i modi più opportuni per suggerire l'avvio del percorso di CGO-M/O, in particolare nel caso in cui non sia la donna a portare il problema familiarità all'attenzione del medico. Devono essere raccolte le aspettative e le preoccupazioni delle donne con l'intento di rassicurarle (nella maggior parte dei casi la presenza di familiarità non cambia in modo importante il rischio di malattia che rimane sovrapponibile a quello delle donne della stessa età) fornendo loro la possibilità di ulteriori fonti di approfondimento personale (materiale informativo di varia tipologia, successivo colloquio dopo contatto del medico con il centro che offre CGO-M/O).
- **CONSULENZA PER I MEDICI DEL SSR.** E' importante che vengano previste modalità di consulenza diretta tra i medici del SSR ed i medici genetisti che effettuano CGO-M/O al fine di assicurare una migliore applicazione dei criteri, sia rispetto alla loro applicabilità che alla gestione degli aspetti psico-sociali.

LG DI RIFERIMENTO

Pur all'interno di una priorità comune (offrire tutte le informazioni disponibili a chi, potendone potenzialmente beneficiare, desidera approfondirle al fine di poter decidere cosa è meglio fare per sé stessa), le LG internazionali contengono indicazioni diverse che riflettono gli atteggiamenti culturali e le realtà sanitarie presenti nei vari paesi.

Le LG regionali fanno riferimento alle LG francesi ed inglesi.

Le LG internazionali non presentano un esplicito riferimento all'opportunità tener conto dell'utilità clinica presunta dell'invio in CGO-M/O nei casi in cui vi è una storia personale/familiare suggestiva. Si è deciso di inserire un capoverso specifico in questo capitolo delle LG regionali perché si è ritenuto importante mettere in evidenza la centralità di questo aspetto (proprio di ogni atto medico) e la sua complessità (potenziale conflitto tra interesse personale e familiare; moderata certezza di benefici netti).

COMMENTO

La CGO-M/O rappresenta il percorso assistenziale specifico che permette di soddisfare in modo corretto una specifica richiesta del proprio assistito/a riguardo al significato, per sé e/o i propri cari, della storia oncologica familiare e/o personale di tumore della mammella e/o dell'ovaio.

Si pone tuttavia il problema di quanto il medico debba essere 'attivo' nella richiesta di informazioni al fine di individuare situazioni di rischio genetico di carcinoma mammario e/o ovarico quando non vi è un'esplicita domanda da parte dell'interessato/a. Questo dubbio è legittimato oggi anche dal fatto che abbiamo limitate evidenze sull'entità e tipologia dei benefici e dei rischi collegati alla diagnosi genetica e/o alle diverse opzioni di prevenzione proposte alle donne ad alto rischio genetico di carcinoma della mammella e/o dell'ovaio.

Qualora si rilevino situazioni che potenzialmente rientrano nei criteri d'invio alla CGO-M/O, deve essere anche tenuta in considerazione l'utilità clinica presunta della proposta di invio in quello specifico contesto di storia personale e familiare. In particolare, il numero di donne adulte della famiglia è un elemento che condiziona fortemente l'utilità clinica del percorso di CGO-M/O che si va eventualmente ad avviare perché essa sarà minore/nulla se non vi è alcuna donna nella famiglia oltre a quella per cui si sta considerando l'invio. Questo aspetto diviene rilevante soprattutto quando i criteri di invio vengono osservati in una persona che non ha posto il problema ed è il

medico a dover decidere se proporre (e come proporre) l'opportunità di un approfondimento del significato della storia oncologica personale/famigliare a scopo preventivo.

In generale, vi è anche da considerare quello che viene chiamato il “diritto a non sapere” ovvero la liceità per il medico di entrare, senza che ciò venga richiesto, in aspetti riguardanti la salute/ rischio di malattia grave che esulano da quelli che sono oggetto iniziale della relazione medico-paziente. Essere portati a riflettere sulla possibilità di aver ereditato (o di trasmettere ai propri figli) un gene che ci rende a rischio di ammalarsi di cancro è una situazione inevitabilmente collegata ad una reazione di stress: il momento (ed il modo) con cui questo argomento viene affrontato può condizionare i comportamenti successivi perché diversa può essere la strategia utilizzata dalla persona per il superamento di questa situazione di stress (evitamento vs risposte in base ad obiettivi personali).

E' importante che questi aspetti psico-sociali vengano riconosciuti e che adeguate misure di superamento delle criticità collegate alla fase di 'pre-CGO' vengano inserite nel percorso assistenziale per l'alto rischio genetico di carcinoma mammario e/o ovarico (es. materiale informativo sulla familiarità e rischio genetico rispondente a richieste di livelli di approfondimento diversi del problema, materiale informativo sui contenuti della CGO-M/O e sugli scenari aperti dall'eventuale approfondimento genetico, ecc.).

I criteri devono essere presentati in modo 'semplice' per consentire l'individuazione di situazioni a sospetta base genetica da inviare alla CGO-M/O anche da parte di medici non specialisti in genetica oncologica. *E' prevedibile che in un certo numero di casi si avrà un'oggettiva difficoltà ad applicare i criteri (per la particolare struttura della famiglia e/o la mancanza di informazioni facilmente reperibili su alcuni familiari, la presenza di aggregazioni familiari di altri tipi di cancro).* Pertanto, devono essere previste modalità definite di superamento di tali difficoltà quali le consulenze a distanza tra medico di famiglia/altro specialista e il medico genetista.

Infine, è importante che siano intraprese iniziative di informazione dei medici del SSR (incontri, corsi, materiale scritto). E' infatti molto probabile che non vi sia stata adeguata offerta di eventi di aggiornamento in questo settore, essendo le conoscenze sulla genetica dei tumori eredo-familiari molto recenti e di limitata applicazione clinica.

2. CONSULENZA GENETICA ONCOLOGICA

La consulenza genetica oncologica (CGO) è l'attività clinica che affronta il problema della prevenzione dei tumori, o delle loro conseguenze, in relazione al rischio genetico di malattia stimato in base alla storia familiare e/o personale di cancro.

Al termine del percorso di CGO vengono fornite e discusse a) la stima del rischio genetico (che include il risultato del test genetico, ove eseguito), b) la stima del rischio di cancro e c) le opzioni di sorveglianza/riduzione del rischio relative alla fascia di rischio considerata. [2013]

Il percorso di CGO può essere limitato ad un solo colloquio oppure configurarsi come un programma di presa in carico che può durare diversi anni. [2013]

RACCOMANDAZIONI (LdC grado A)

- COLLOQUIO INIZIALE. Al momento del colloquio iniziale, devono essere valutate le motivazioni e l'effettiva intenzione della donna a procedere nella CGO-M/O. Il primo colloquio è infatti un momento che deve dare risposta a tre importanti domande che hanno contenuti medici e non medici:
 - a) qual è la probabilità che la famiglia (o uno dei suoi rami) sia 'a rischio genetico' (diagnosi genetica);
 - b) qual è la probabilità che la donna venuta in CGO-M/O sia portatrice di una mutazione genetica (rischio individuale);

c) quali sono le modalità di svolgimento delle fasi successive della consulenza, in particolare vi è o meno la proposta del test genetico (appropriatezza e fattibilità del test) e qual è la reale volontà della persona di effettuare il test genetico (scenari, medici e non medici, aperti dai possibili risultati del test e dalla mancata esecuzione del test).

Il colloquio iniziale può essere svolto da più figure professionali con esperienza nel settore (medico, infermiere, *genetic counsellor*)[2013].

- **TEST GENETICO.** La decisione di effettuare il test genetico deve essere presa solo dopo un adeguato counseling; possono essere necessari più colloqui, inclusi colloqui multidisciplinari. Le donne che proseguono nel percorso di CGO-M/O, dopo aver avuto modo di comprendere le informazioni riguardanti la natura e i limiti tecnici del test proposto, i tempi di consegna dei risultati, conseguenze mediche e non mediche dei diversi risultati possibili del test, limiti e rischi delle opzioni preventive disponibili, debbono decidere se sono interessate o meno al test genetico (e/o se intendono proporre l'esecuzione dello stesso alla persona affetta della famiglia indicata dal medico genetista). In ogni momento l'interessato può cambiare idea riguardo l'esecuzione del test genetico o la volontà di conoscerne l'esito.
- **EQUIPE MULTIDISCIPLINARE.** La CGO per le situazioni di alto rischio genetico di carcinoma della mammella e/o dell'ovaio è una attività altamente specialistica che necessita di un'equipe composta da più figure professionali. Tra queste sono indispensabili le seguenti figure con specifica esperienza nel settore: medico genetista, psicologo, ginecologo, radiologo senologo, chirurgo senologo, oncologo. Tra i compiti di questa equipe multidisciplinare rientrano le attività di presa in carico delle donne ad alto rischio genetico.
- **PRESA IN CARICO.** Dopo la fase di valutazione del rischio individuale di cancro della mammella/ovaio (che include la risposta del test genetico ove questo venga eseguito), deve essere offerta alla donne a riconosciuto rischio genetico la possibilità di essere seguite nel tempo dall'equipe di CGO-M/O, direttamente o attraverso un'attività di consulenza e condivisione 'in rete' con i medici specialisti che operano sul territorio. La presa in carico deve assicurare nel tempo:
 - a) l'adesione consapevole ai programmi di prevenzione /riduzione del rischio di cancro prescelti;
 - b) la risoluzione tempestiva dei momenti di approfondimento medico nel caso di sospetto tumore;
 - c) l'aiuto alla risoluzione di problematiche non mediche (incluso, ove richiesto, un sostegno psicologico specialistico);
 - d) un'informazione aggiornata sulle scelte disponibili in relazione agli avanzamenti delle conoscenze.
- **AUDIT.** Deve essere previsto un programma di controllo del processo di CGO-M/O che includa la valutazione degli aspetti medici, psicologici e sociali della consulenza e di ogni intervento ad essa correlato. Tutte le procedure del percorso di CGO-M/O (test genetico, esami di sorveglianza, etc.) devono essere soggette ad un programma di controllo di qualità.

LG DI RIFERIMENTO

Le LG francesi, inglesi e australiane contengono raccomandazioni sulla CGO-M/O che sono sostanzialmente sovrapponibili (le LG americane sono meno approfondite per quanto riguarda gli aspetti generali della CGO in questo contesto).

Le LG regionali fanno riferimento alle LG francesi e inglesi.

COMMENTI

La CGO si sta sviluppando come settore specialistico con propri obiettivi e modelli di comportamento rispetto alla consulenza genetica “classica” (CG prenatale) e gli studi disponibili riguardanti le modalità di CGO necessarie per fornire una prestazione efficace ed efficiente sono ancora limitati.

Nella parte generale delle LG regionali si fa riferimento alle LG della SIGU (Società Italiana di Genetica Medica) che individuano nella presenza di protocolli diagnostico-assistenziali e di una equipe multidisciplinare le condizioni minime per una CGO adeguata.

La presenza di un’ equipe di specialisti si considera necessaria per poter offrire una gestione corretta di tutte le problematiche associate all’identificazione di un soggetto ad alto rischio di cancro. All’interno dell’equipe, il medico specialista in Genetica Medica, responsabile della diagnosi genetica, è affiancato dai genetisti di laboratorio per l’interpretazione delle analisi genetiche, dallo psicologo per le problematiche psicologiche e di relazione familiare, e dai medici specialisti per le problematiche cliniche connesse alle opzioni preventive.

La presenza di figure professionali non mediche dedicate (genetic counselor, infermiere case manager) è un altro importante aspetto che deve essere considerato per la realizzazione di modelli di presa in carico specifici per l’alto rischio genetico in relazione alla multidimensionalità della CGO-M/O (rivolta alla famiglia e non a singoli individui, presa in carico rispetto a più programmi di prevenzione, gestione dei momenti di crisi nel caso di eventi tumorali incidenti nella famiglia).

2.1 CONTENUTI E MODALITA’

I contenuti e le modalità di effettuazione della CGO-M/O devono essere illustrati nelle loro linee generali nel momento in cui viene proposta / richiesta una CGO.

Durante lo svolgimento delle varie fasi della CGO-M/O, debbono essere adeguatamente forniti sia i contenuti di tipo informativo (inclusi i limiti dei test e delle opzioni disponibili) che quelli di counseling (relativi agli aspetti personali più rilevanti messi in gioco dalla diagnosi genetica).

RACCOMANDAZIONI (LdC grado A)

- **INFORMAZIONI SUI CONTENUTI PRIMA DELLA CGO-M/O.** Le donne inviate in CGO-M/O devono ricevere prima del colloquio materiale informativo standard che descriva il processo della CGO-M/O, le informazioni da raccogliere prima del colloquio, gli argomenti che verranno discussi e un materiale informativo sui tumori ereditari della mammella e dell’ovaio e sul test genetico.
- **ASPETTATIVE E PREOCCUPAZIONI.** Devono essere tenute in considerazione le aspettative e le preoccupazioni delle donne che si presentano in CGO-M/O attraverso l’acquisizione di informazioni relative alle motivazioni personali e alle conoscenze già in possesso sulla genetica e sulla prevenzione oncologica.
- **STORIA FAMILIARE.** Deve essere raccolta una storia familiare almeno fino ai parenti di terzo grado; per un’accurata valutazione del rischio è importante avere informazioni sull’età alla diagnosi dei familiari affetti e sull’età attuale dei familiari non affetti. La validazione dei casi riferiti mediante acquisizione della relativa documentazione clinica deve essere sempre effettuata ove possibile ma soprattutto nel caso in cui si stiano valutando importanti decisioni cliniche (es. chirurgia profilattica).
- **STORIA PERSONALE.** Deve essere raccolta un’adeguata storia personale che comprenda i fattori di rischio noti per il tumore della mammella (storia riproduttiva, uso di ormoni, precedenti biopsie).
- **STIMA DEI RISCHI DI MUTAZIONE.** Durante la CGO-pre test deve essere offerta una stima del rischio individuale di mutazione. Per quanto riguarda il rischio di mutazione BRCA, la presenza di almeno uno dei criteri di invio alla CGO-M/O in un soggetto affetto da tumore della mammella o dell’ovaio/tuba corrisponde ad una probabilità di mutazione maggiore

≥10%. Qualora vengano offerte anche stime individuali basate su metodi riconosciuti a livello internazionale (es. BOADICEA, BRCAPRO, Tyrer-Cuzick), queste stime devono essere accompagnate da informazioni sulle incertezze ad esse collegate. [2013]

- **TEST GENETICO.** La proposta di eseguire o non eseguire il test genetico, i limiti del test e l'interpretazione dei possibili risultati del test devono essere discussi con il soggetto durante la CGO pre-test tenendo conto del grado di comprensione dell'utente, in modo da fornire un'informazione completa che consenta alla persona di effettuare una scelta libera e consapevole. Durante la CGO post-test, il risultato (ed i limiti) del test genetico eseguito devono essere discussi in relazione al contesto specifico in cui il test è stato effettuato, con particolare riferimento alla valutazione post-test del rischio di cancro e all'utilizzo del risultato nella famiglia. [2013]
- **STIMA DEI RISCHI DI CANCRO.** Durante la CGO-post test deve essere offerta una stima del rischio individuale di cancro. Questo rischio può essere presentato a diverse scadenze temporali (5, 10 o più anni) o in riferimento all'intero arco di vita. Queste stime devono essere basate su metodi riconosciuti a livello internazionale (es. BOADICEA, BRCAPRO, Tyrer-Cuzick) e accompagnate da informazioni sulle incertezze ad esse collegate. Inoltre, le stime devono essere presentate secondo più modalità (es. un rischio numerico e un rischio qualitativo). [2013]
- **OPZIONI PREVENTIVE.** Deve essere offerta una discussione dei vantaggi e dei limiti connessi alle opzioni mediche disponibili per la diagnosi precoce/riduzione del rischio del carcinoma mammario e del carcinoma ovarico. Devono, inoltre, essere date informazioni generali sulla storia naturale e sulle possibilità terapeutiche che si aprono a seguito della diagnosi di tali patologie. Gli aspetti connessi alla prevenzione/riduzione del rischio e/o delle conseguenze del cancro devono essere parte integrante del/i colloquio/i che precedono la decisione di effettuare il test genetico. In presenza di diagnosi genetica, durante la restituzione del risultato del test genetico e nei contatti di follow-up/presa in carico, deve essere offerta la possibilità di una discussione multidisciplinare. [2013]
- **RELAZIONE SCRITTA.** Al termine della CGO-M/O diagnostica, deve essere inviata una relazione scritta sui contenuti che includa l'informazione sul rischio individuale e le opzioni di sorveglianza/riduzione del rischio ritenute appropriate.
- **PRESA IN CARICO.** Ai soggetti a rischio genetico di cancro (o a rischio equivalente) deve essere offerto un percorso di presa in carico multidisciplinare che abbia l'obiettivo di facilitare la comunicazione tra i professionisti coinvolti nell'erogazione delle prestazioni cliniche e di aiutare la persona a: i) aderire ai programmi di prevenzione scelti; ii) superare i momenti di difficoltà legati ad approfondimenti diagnostici/diagnosi di cancro; iii) inserire in modo positivo le problematiche legate alla diagnosi genetica nella propria vita di relazione e familiare. [2013]

LG DI RIFERIMENTO

Le LG di riferimento contengono raccomandazioni sostanzialmente sovrapponibili.

Le LG regionali fanno riferimento LG inglesi e americane.

COMMENTI

Le raccomandazioni relative ai contenuti e alle modalità pongono in risalto la necessità di dedicare estrema attenzione all'aspetto comunicativo sia durante i colloqui che mediante l'utilizzo di materiale scritto pre- e post-CGO che può essere condiviso dall'utente con altri medici o persone di fiducia. L'obiettivo della CGO-M/O è, infatti, aiutare la donna ad alto rischio genetico a trovare le risorse personali per prendere la decisione 'migliore' per se stessa, dopo essere stata adeguatamente informata.

L'importanza data nella CGO-M/O ad un approccio rispettoso dell'autonomia di scelta rientra nel tradizionale principio della "non-direttività". Inoltre, è in linea con quanto viene generalmente

invocato per la medicina moderna, ossia la necessità di una *medicina predittiva e partecipativa* in cui le scelte sono fatte su base personale a fronte di una discussione con il medico sulle evidenze relative all'entità di benefici e danni attesi dall'intraprendere un determinato intervento preventivo. Questo principio vale per interventi di provata utilità e a maggior ragione deve valere per interventi per i quali vi è una moderata certezza di un beneficio netto moderato (USPTF).

3. TEST GENETICO

La responsabilità della proposta del test genetico è del genetista operante nell'equipe di CGO-M/O. L'indicazione al test genetico si basa sulla presenza dei criteri di invio alla CGO-M/O elencati al punto 1.1. Questa presenza deve essere valutata in riferimento alla situazione specifica del soggetto (es. dimensioni della famiglia, qualità delle informazioni disponibili).

L'esecuzione del test genetico deve essere valutata caso per caso quando il test genetico non sia proposto dal genetista ma venga ugualmente richiesto dalla persona adeguatamente informata in colloqui di CGO-M/O. In tutti i casi, la scelta di effettuare il test deve essere autonoma e consapevole; inoltre, la persona che ha scelto di effettuare un test può revocare in ogni momento il suo assenso e/o cambiare le modalità di restituzione del risultato.

Il test genetico deve essere eseguito in un laboratorio specialistico con esperienza nel settore, che partecipi a controlli di qualità esterni, secondo le direttive dell'accordo Stato-Regioni sulle strutture di genetica (allegato A: Principi generali della consulenza genetica oncologica), e sia inserito in reti collaborative nazionali/internazionali per gli aspetti di ricerca, con particolare riferimento alla problematica delle varianti di incerto significato (VUS), al fine di favorire lo sviluppo delle conoscenze in questo settore e di assicurare un corretto passaggio delle conoscenze dalla ricerca all'assistenza [2013]

L'interpretazione del risultato del test genetico ai fini clinici è responsabilità del medico genetista che fornisce la CGO-M/O (allegato A: Principi generali della consulenza genetica oncologica).

RACCOMANDAZIONI (*LdC grado A*)

Ove possibile, il test genetico deve essere condotto inizialmente su un familiare affetto da tumore della mammella o dell'ovaio. Il test genetico è infatti un processo a due fasi:

- FASE 1. Ricerca della mutazione in un familiare affetto.

Il test genetico inizia con l'analisi dei geni candidati (BRCA1, BRCA2; in casi particolari p53, PTEN) nel DNA estratto da sangue periferico di un individuo affetto da tumore.

Se sono disponibili più familiari con diagnosi di tumore, il test genetico deve essere eseguito sul soggetto con la più alta probabilità di essere portatore di mutazione (età giovane alla diagnosi, tumori bilaterali o multipli, istologia del tumore più suggestiva, caratteristiche biologiche).

La ricerca di mutazione non nota deve tendere all'utilizzo di metodiche che consentano l'individuazione di alterazioni patogenetiche con una sensibilità il più possibile vicina al 100%. In particolare, i geni BRCA devono essere analizzati interamente mediante analisi di sequenza (esoni + giunzioni esone-introne) e grossi riarrangiamenti genomici coinvolgenti questi loci genici devono essere esclusi mediante MLPA (o tecniche equivalenti).

La classificazione delle varianti identificate deve seguire criteri internazionali ed il referto deve contenere informazioni sull'interpretazione delle varianti identificate rispetto al quesito clinico posto (i.e. presenza di variante associata *ad alto rischio* di tumore della mammella e/o dell'ovaio, cosiddette *varianti patogenetiche*). Il laboratorio deve avere protocolli di periodica rivalutazione delle varianti di incerto significato (VUS=Variant of Unknown Significance). E' responsabilità del laboratorio comunicare al medico genetista che aveva richiesto l'analisi l'eventuale successiva riclassificazione delle VUS in varianti patogenetiche o di scarso/nulla significato clinico.

Quando il significato della mutazione identificata nel malato rimane incerto (VUS), l'eventuale esecuzione del test genetico in altri membri della famiglia deve essere proposta al solo scopo di

chiarire il ruolo biologico di quella mutazione e non come test di tipo predittivo.

Il medico genetista dell'equipe di CGO-M/O è responsabile dell'aggiornamento del paziente/famiglia qualora la riclassificazione della VUS cambi l'utilizzo del risultato del test genetico a scopo clinico.

Quando il test genetico sul malato non porta all'identificazione di alcuna mutazione, il test viene considerato non conclusivo per l'interpretazione della storia di quella famiglia i cui membri non potranno sapere se c'è un gene alterato in famiglia (test non informativo).

- FASE 2. Test predittivo (test specifico per mutazione conosciuta).

Quando una mutazione patogenetica viene identificata in una famiglia, è possibile mettere a disposizione dei consanguinei un test specifico che valuta la presenza o meno nei singoli membri della famiglia di quel preciso difetto genetico (cosiddetto *test genetico predittivo*).

Ove possibile, è importante confermare la presenza della mutazione in individui con diagnosi di cancro appartenenti alla famiglia nucleare del soggetto a cui si propone il test (genitore, fratria). Inoltre, il test mutazione-specifico deve essere proposto ai soggetti con diagnosi di cancro indipendentemente dalla presenza di famigliari sani interessati al test qualora il risultato del test sia utile nella programmazione del follow-up relativamente al rischio di nuovi tumori primitivi. [2013] Il test genetico predittivo per forme di predisposizione al tumore della mammella e/o dell'ovaio deve essere proposto solo a persone adulte, in grado di formulare un consenso consapevole (generalmente si può considerare un'età non inferiore a quella legale - 18 anni).

Il coinvolgimento dei famigliari nel percorso di CGO-M/O deve sempre seguire i principi di rispetto della privacy del soggetto identificato come portatore di mutazione. E' auspicabile che l'informazione ai famigliari venga data dal soggetto stesso o da altri membri della famiglia a conoscenza della disponibilità del test. L'equipe di CGO-M/O deve rendersi disponibile a facilitare il passaggio dell'informazione genetica e solo in casi particolari/motivati può essere tentato il contatto con i famigliari senza il coinvolgimento/assenso del soggetto venuto in CGO, nel rispetto della normativa sulla privacy. [2013]

RACCOMANDAZIONE (LdC grado B) [2013]

Se non sono disponibili famigliari con diagnosi di tumore della mammella e/o dell'ovaio, il test genetico può essere offerto direttamente all'individuo della famiglia che ha richiesto la CGO-M/O oppure, se presente, ad altro membro della famiglia con più alta probabilità di essere portatore di mutazione.

I limiti connessi all'interpretazione del risultato del test nel caso di test non informativo devono essere adeguatamente discussi in sede di CGO-M/O e riportati nella relazione scritta redatta al termine della CGO diagnostica.

LG DI RIFERIMENTO

Le LG di riferimento contengono raccomandazioni generali sostanzialmente sovrapponibili.

Le LG regionali fanno riferimento LG inglesi, francesi e americane.

In accordo con le linee guida internazionali, nelle LG regionali la probabilità di mutazione BRCA uguale o superiore al 10% viene presa come riferimento per l'accesso appropriato al test genetico dato che i criteri tabellari elencati al punto 1.1 corrispondono a tale probabilità quando riferiti ad un soggetto affetto della famiglia.

In alcune LG internazionali l'invio al test genetico non è basato sulla presenza di criteri tabellari ma sulla valutazione della probabilità di mutazione mediante strumenti riconosciuti dalla letteratura internazionale (es. BOADICEA, Manchester score nelle LG NICE) o decisi a livello nazionale (score delle LG francesi).

In assenza di studi nazionali prospettici di validazione degli strumenti utilizzati nelle LG internazionali, si è deciso di non adottare alcun metodo quantitativo per la stima della probabilità di mutazione.

In relazione al problema dell'invio al test di soggetti sani per l'indisponibilità di un familiare con diagnosi di tumore, in questa versione delle LG regionali è stata aggiunta una raccomandazione di livello di concordanza B in quanto questo atteggiamento è in linea con le LG inglesi che offrono l'invio al test alle persone sane che sono primi grado di soggetti con diagnosi di cancro e probabilità di mutazione BRCA $\geq 20\%$ ma considerano anche l'invio di soggetti sani che sono primi grado di soggetti con diagnosi di cancro e probabilità di mutazione BRCA $\geq 10\%$ (situazione che equivale alla presenza di almeno uno dei criteri tabellari delle LG regionali).

Nelle LG internazionali non viene fatto esplicito riferimento alle problematiche connesse al cosiddetto "cascade testing" cioè all'utilizzo nella famiglia del test genetico mutazione-specifico secondo una modalità "a cascata" (a partire da ogni nuovo caso di portatore di mutazione osservato nella famiglia vengono identificati i potenziali soggetti interessati al test). Nelle LG regionali si è voluto rimarcare che l'equipe di CGO-M/O ha un ruolo importante anche nel momento del passaggio dell'informazione nella famiglia.

COMMENTI

Le raccomandazioni relative al test genetico ribadiscono la necessità di procedere al coinvolgimento nella CGO-M/O di un familiare affetto da tumore al fine di poter avviare l'esecuzione di un test genetico che possa essere d'aiuto nella valutazione del rischio individuale. Una gran parte di storie personali/familiari di carcinoma della mammella suggestive per la presenza di una predisposizione di tipo ereditario in un singolo gene maggiore non sono attribuibili ai geni noti. Pertanto, è necessario per prima cosa capire se in quella singola famiglia siano rilevabili mutazioni nei geni oggi analizzabili andando a studiare il DNA di una persona della famiglia che ha sviluppato la malattia con le caratteristiche più tipiche per le forme a base ereditaria (età giovane, tumori multipli). Se analizziamo per primo un soggetto sano, in caso di test 'negativo' non potremo distinguere tra due situazioni del tutto diverse: - il soggetto non ha ereditato la mutazione presente in famiglia (quindi, non è a rischio aumentato); - il soggetto appartiene ad una famiglia in cui è presente una mutazione non rilevabile dal test (quindi, è a rischio aumentato anche se quel test è negativo).

Il numero di famiglie in cui può venir utilizzato un test genetico a seguito dell'analisi sul malato della famiglia dipende dai criteri di invio al test genetico. In base ai criteri proposti in queste linee guida, si può stimare che una mutazione verrà identificata in circa 1 su 5 famiglie. Quindi, anche dopo l'esecuzione del test genetico, in 4 su 5 famiglie considerate 'ad alto rischio' di mutazione non sarà possibile utilizzare un test predittivo per valutare il rischio di malattia dei soggetti sani della famiglia perché non verrà identificata alcuna mutazione nel malato della famiglia.

Una problematica che presenta diversi aspetti non risolti è l'interpretazione (e la gestione clinica) del test genetico qualora venga evidenziata la presenza di una variante genetica che non può essere classificata come patogenetica (cioè associata ad alto rischio di cancro della mammella/ovaio) né come variante di scarso/nullo significato clinico (cioè sicuramente non associata ad alto rischio di cancro). Le cosiddette "varianti di incerto significato" (VUS) vengono infatti osservate in una percentuale non trascurabile di casi sottoposti al test (circa 10%). La gestione di questo tipo di risultato risulta complessa sia perché non esistono attualmente standard internazionali validati per la classificazione e la refertazione (quindi la stessa definizione di VUS può cambiare da laboratorio a laboratorio) sia perché non vi sono validati protocolli di comportamento in CGO-M/O specifici per queste situazioni.

In famiglie in cui è presente una mutazione BRCA si osservano casi di cancro della mammella anche in donne che non sono portatrici della mutazione perché, questo tumore è frequente nella popolazione generale (circa 1 donna su 10 sviluppa tumore della mammella nella vita). Più una donna è geneticamente lontana dal parente con mutazione identificata, più è alta la probabilità che il

tumore della mammella in quella donna non sia BRCA-associato. Inoltre, in alcune rare famiglie saranno presenti due diverse mutazioni BRCA. Queste situazioni complicano l'utilizzo del test genetico mutazione-specifico nei consanguinei, soprattutto (ma non solo) per individui che non siano parenti stretti. E' importante che questi aspetti siano noti ed è necessario che in sede di CGO-M/O vengano adeguatamente considerati ed eventualmente discussi con l'utente.

Il "cascade testing" inteso come intervento attivo per raggiungere i famigliari di soggetti con mutazione patogenetica nota è stato sperimentato in alcuni paesi nell'ambito di studi che valutavano diverse modalità di approccio al problema. In Italia non vi sono norme che espressamente impediscano questo tipo di approccio. E' possibile quindi pensare a modalità di comportamento del team di CGO-M/O basate su un approccio pro-attivo in cui il carico del "portatore d'informazione" non sia solo lasciato all'utente. Tuttavia, al momento attuale valgono le stesse considerazioni generali espresse per l'invio in CGO-M/O, ovvero il fatto che ogni intervento "attivo" deve tener conto che le evidenze di beneficio netto sono ancora di certezza moderata (USPTF).

4. RISCHIO DI CANCRO [2013]

4.1 Tumore della mammella

In CGO-M/O, la stima del rischio di cancro della mammella in donne sane viene discussa principalmente in relazione agli scenari di prevenzione proposti per i seguenti profili di rischio individuati oltre al rischio della popolazione generale (utilizzato come riferimento e definito come "basso rischio"): 1) rischio moderato; 2) alto rischio non su base genetica; 3) alto rischio genetico equivalente; 4) alto rischio genetico accertato.

Questo rischio può essere presentato a diverse scadenze temporali (5, 10 o più anni) o in riferimento all'intero arco di vita. Nel documento le stime presentate sono quelle relative al rischio cumulativo nel corso della vita (fino a 75 anni).

La responsabilità della valutazione del rischio di cancro della mammella (e dell'ovaio) nei soggetti afferenti alla CGO-M/O può rientrare come responsabilità d'equipe all'interno di un percorso multidisciplinare.

Nel caso in cui non vi siano i criteri per l'esecuzione del test genetico, al termine della CGO-M/O il genetista può fornire una valutazione del rischio di cancro della mammella ma deve inviare la donna per la valutazione completa al centro che ha in carico la donna per i controlli preventivi o, se la donna non ha avviato alcun tipo di controllo, ad una struttura di riferimento (ove possibile, una struttura di senologia che si avvalga della collaborazione di un medico genetista).

Nel caso in cui sia stato effettuato il test genetico, la stima del rischio di cancro della mammella (e dell'ovaio) deve essere discussa dal medico genetista nell'ambito della CGO-M/O post-test. Tale stima deve essere derivata da metodi riconosciuti dalla letteratura internazionale (es. BRCAPRO, BOADICEA, Tyrer-Cuzick), documentata e presentata in modo da far comprendere sia il rischio relativo che il rischio assoluto nelle fasce d'età d'interesse/nella vita ed evidenziando i limiti delle stime possibili.

RACCOMANDAZIONE (LdC grado B) [2013]

Durante la CGO-post test deve essere valutato il profilo di rischio di cancro della mammella:

0. RISCHIO POPOLAZIONE GENERALE. Rischio stimato < 15%

1. RISCHIO MODERATO. Rischio nella vita stimato compreso tra 15 e 29%

2. ALTO RISCHIO NON SU BASE GENETICA. Rischio nella vita stimato $\geq$ 30%

3. ALTO RISCHIO GENETICO EQUIVALENTE. Probabilità di mutazione BRCA o p53 >30% in soggetti che non hanno effettuato il test genetico (soggetti che non vogliono eseguire il test predittivo; soggetti con il 50% di probabilità di essere portatori di mutazione appartenenti ad una famiglia con probabilità di mutazione >60% non testata o con test non informativo)

4. ALTO RISCHIO GENETICO PER MUTAZIONE ACCERTATA. Rischio nella vita stimato >30% per le donne portatrici di varianti patogenetiche. Questo rischio non è applicabile alle donne portatrici di varianti di incerto significato (VUS) che devono essere valutate considerando il risultato del test come non informativo.

4.2 Tumore dell'ovaio

Per quanto riguarda la stima del rischio di tumore ovarico, in assenza di metodi di comprovata validità con cui effettuare la stima del rischio ed in relazione al fatto che la principale utilità clinica di una tale valutazione è legata all'eventuale decisione della donna di effettuare la chirurgia profilattica, viene proposto di discutere questi aspetti (stime, limiti delle stesse) solo nel caso in cui la donna stia prendendo in considerazione questo tipo di decisione.

RACCOMANDAZIONE (*LdC grado B*) [2013]

Nei casi senza mutazione patogenetica BRCA accertata, la stima del rischio di tumore ovarico ed i limiti di questa stima vengono discussi principalmente in relazione all'eventuale decisione della donna di sottoporsi a chirurgia profilattica (salpingo-ooforectomia bilaterale).

LG DI RIFERIMENTO

La maggior parte delle LG di riferimento è specifica per le situazioni di alto rischio genetico e non considera in modo esplicito la problematica del rischio di cancro nei soggetti non identificati come alto rischio genetico. Fanno eccezione le LG inglesi (NICE) che invece sono specificatamente rivolte al problema della valutazione del rischio di cancro in soggetti con storia familiare di tumore della mammella e comprendono quindi una classificazione del rischio familiare che va oltre il rischio genetico.

Nelle LG regionali si è fatto riferimento alle LG inglesi per quanto riguarda le fasce di rischio di cancro della mammella nei soggetti senza mutazione accertata. I valori che definiscono le soglie di rischio sono diversi da quelli inglesi perché tengono conto del diverso rischio di popolazione nei due paesi.

COMMENTI

Secondo la definizione di queste LG, la CGO-M/O è l'attività clinica che affronta il problema della prevenzione dei tumori, o delle loro conseguenze, in relazione al rischio genetico di malattia stimato in base alla storia familiare e/o personale. Poiché è noto che la maggior parte delle donne che iniziano questo percorso non risulteranno essere ad alto rischio genetico (incluse la maggioranza delle donne correttamente inviate alla CGO-M/O dato che in 4 su 5 famiglie il test genetico eseguito risulta non informativo), è importante che vengano definiti responsabilità e comportamenti del genetista quando non vi sia una diagnosi genetica. Idealmente, la responsabilità di definire il rischio di cancro della mammella dovrebbe essere dell'equipe multidisciplinare della struttura di senologia di riferimento. In queste LG regionali specifiche per le sindromi ereditarie si è voluto far riferimento a questo modello ed individuare anche differenti responsabilità dei componenti dell'equipe multidisciplinare e/o della rete di servizi regionale a seconda dell'appropriatezza dell'invio in CGO-M/O. Si è cioè distinto tra due situazioni: a) donne sane che hanno intrapreso un percorso di CGO-M/O che ha portato all'esecuzione di un test genetico, in loro stesse o in un loro familiare con diagnosi di cancro; b) donne sane inviate in CGO-M/O per le quali il test genetico di ricerca della mutazione nella famiglia non è risultato appropriato. Nel primo caso, ove il

coinvolgimento della figura del genetista è maggiore, sembra ragionevole che la valutazione del rischio di cancro sia compresa nella discussione del risultato del test da parte del genetista anche nei casi di test non informativo (la maggior parte). Nel secondo caso, ove il genetista svolge principalmente la funzione di valutare l'opportunità di eseguire un test genetico per arrivare ad una migliore stima individuale del rischio di cancro, sembra più indicato che il genetista discuta in maniera più generica questo aspetto, inviando la donna per una valutazione completa ad altro specialista (radiologo senologo) in modo da favorire una corretta presa in carico.

5. SCENARI DI PREVENZIONE

Sulla base della stima del rischio di cancro della mammella discussa in CGO-M/O, alle donne sane vengono proposti diversi scenari di prevenzione per i seguenti profili di rischio individuati oltre al rischio della popolazione generale (utilizzato come riferimento e definito come “basso rischio”): 1) rischio moderato; 2) alto rischio non su base genetica; 3) alto rischio genetico equivalente; 4) alto rischio genetico accertato.

Per i profili 3 e 4, al termine della CGO-M/O il genetista deve poter offrire una modalità di presa in carico (si veda il paragrafo successivo).

Per i profili di rischio 1 e 2, al termine della CGO-M/O il genetista deve inviare la donna per la valutazione completa al centro che ha in carico la donna per i controlli strumentali o, se la donna non ha avviato alcun tipo di controllo, al Centro di senologia di riferimento.

5.1 RISCHIO MODERATO

RACCOMANDAZIONI (*LdC grado B*) [2013]

- Le donne devono essere adeguatamente informate sui pro e contro dell'effettuazione di procedure di sorveglianza in relazione all'età e alla presenza di storia familiare per carcinoma mammario
- Prima dei 40 anni non si deve raccomandare alcun intervento specifico
- Tra i 40 e 49 anni viene suggerita la mammografia annuale
- Dai 50 anni, la mammografia annuale può essere considerata entro strategia personalizzata
- La risonanza magnetica mammaria può essere proposta solo entro studi approvati dal Comitato Etico

5.2 ALTO RISCHIO NON SU BASE GENETICA

RACCOMANDAZIONI (*LdC grado B*) [2013]

- Le donne devono essere adeguatamente informate sui pro e contro dell'effettuazione di procedure di sorveglianza in relazione all'età e alla presenza di storia familiare per carcinoma mammario
- Prima dei 40 anni non si deve raccomandare alcun intervento specifico
- Dai 40 viene suggerita la mammografia annuale
- La risonanza magnetica mammaria può essere proposta solo entro studi approvati dal Comitato Etico

5.3 DONNE CON MUTAZIONE BRCA o P53 o CON RISCHI EQUIVALENTI

Presupposti indispensabili alla realizzazione nel tempo di un migliore utilizzo delle opzioni preventive disponibili, per ogni singola donna a rischio genetico, sono sia l'esperienza nelle specifiche problematiche cliniche da parte dei singoli operatori coinvolti nell'esecuzione delle procedure diagnostiche che la presenza di un approccio multidisciplinare al problema.

RACCOMANDAZIONI (LdC grado A)

- **SORVEGLIANZA:** Strategie individualizzate devono essere sviluppate per donne con mutazione BRCA o p53 e per donne con rischi equivalenti di carcinoma mammario e/o ovarico.
- **OPZIONI CHIRURGICHE DI RIDUZIONE DEL RISCHIO.** Devono essere fornite a tutte le donne con mutazione BRCA, p53 o donne con rischi equivalenti, informazioni sulla mastectomia bilaterale come strategia di riduzione del rischio di carcinoma mammario e sulla salpingo-ooforectomia bilaterale come strategia di riduzione del rischio di carcinoma ovarico e come possibile strategia di riduzione del rischio di carcinoma mammario. Le opzioni chirurgiche di riduzione del rischio di carcinoma mammario e ovarico rappresentano atti irreversibili che possono avere anche gravi ripercussioni psicologico-relazionali (mastectomia profilattica) e/o fisiologiche (ovariectomia in età premenopausale). Inoltre, la chirurgia profilattica diminuisce in modo significativo ma non elimina la possibilità che la malattia si sviluppi. Pertanto, prima di arrivare ad una decisione di questo tipo, ogni donna deve poter considerare adeguatamente gli aspetti medici e non medici di questa scelta.

RACCOMANDAZIONI (LdC grado C)**

- **OPZIONI MEDICHE DI RIDUZIONE DEL RISCHIO.** Devono essere fornite alle donne sane ad alto rischio genetico interessate a questo tipo di terapia informazioni complete sugli effetti collaterali e sull'efficacia della chemioprevenzione con tamoxifen (o raloxifen) mediante un counseling oncologico mirato. Si ritiene che l'ambito migliore per considerare questa opzione rimanga quello degli studi clinici, data l'importanza delle problematiche ancora non risolte. Al momento attuale non si dispone di evidenze di riduzione di mortalità a seguito dell'utilizzo di queste terapie. Inoltre, il beneficio in termini di riduzione d'incidenza del tumore mammario è limitato ai tumori positivi per i recettori degli estrogeni; pertanto, nelle donne BRCA1 (che sviluppano principalmente tumori estrogeno-negativi) ci si attende un beneficio ancora più limitato. Infine, vi sono degli effetti negativi associati a queste terapie che includono un rischio aumentato di tumore dell'endometrio ed un rischio aumentato di eventi tromboembolici. [2013]

** Il disaccordo su questo argomento è presente anche tra i componenti del Gruppo di Lavoro (vedi anche paragrafo successivo).

LG DI RIFERIMENTO

Per i profili di rischio 1 e 2, non presenti nelle LG regionali 2005, è stato fatto riferimento alle linee guida inglesi e alle linee guida regionali ROL sul tumore della mammella femminile (2007).

Per i profili di rischio 3 e 4 (alto rischio genetico), in assenza di sostanziali cambiamenti delle evidenze sull'argomento, questo capitolo riprende largamente la versione delle LG regionali del 2005.

I programmi di sorveglianza per i gruppi a rischio genetico vengono oggi proposti in mancanza di solide evidenze scientifiche. Le Linee Guida, pertanto, sono principalmente il frutto di un consenso tra gli estensori delle stesse.

Le LG di riferimento contengono raccomandazioni generali di prevenzione sostanzialmente sovrapponibili. In tutte si indicano le due opzioni strategiche (sorveglianza vs chirurgia profilattica) e si fa riferimento alla necessità di personalizzare i programmi di prevenzione tenendo conto sia della specifica storia personale/familiare che della volontà della persona.

COMMENTI

I programmi di prevenzione personalizzati sono formulati relativamente alla situazione di rischio individuabile dopo la CGO-M/O diagnostica durante il processo di counseling successivo a tale fase. Le opzioni di prevenzione disponibili, con i loro potenziali limiti e vantaggi, vengono discusse in relazione alla situazione personale (medica e non medica) di cui la diagnosi genetica è un importante (ma non unico) elemento.

A parte i casi eccezionali di s. di Li-Fraumeni e s. di Cowden, la diagnosi genetica individua fondamentalmente 3 gruppi di donne ad aumentato rischio:

- *Donne che sono portatrici di una mutazione BRCA1 o BRCA2 patogenetiche*

Si stima che donne italiane portatrici di mutazione BRCA1 presentino un rischio di carcinoma mammario del 27% (95% CI 20-34%) a 50 anni e 39% (27-52%) a 70 anni e un rischio di carcinoma ovarico del 14% (7-22%) a 50 anni e 43% (21-66%) a 70 anni e che le donne portatrici di mutazione BRCA2 presentino un rischio di carcinoma mammario del 26% (18-34%) a 50 anni e 44% (29-58%) a 70 anni e un rischio di carcinoma ovarico del 3% (0-7%) a 50 anni e 15% (4-26%) a 70 anni (Marroni et al, EJHG 2004). Queste stime sulla popolazione italiana sono in buona parte sovrapponibili a quelle riportate in grossi studi di popolazione internazionali (cfr. Chen et al., 2006). Queste donne rappresentano il gruppo di persone in cui vi è un rischio genetico di cancro riconoscibile: nella valutazione del rischio individuale di carcinoma mammario e ovarico ci si affida, quindi, meno alla storia familiare di malattia e più alla categoria biologica di rischio individuata dalla mutazione (stime di penetranza), pur sapendo che le stime attuali presentano ampi limiti di confidenza e che ci sono sicuramente altri fattori (ambientali, geni modificatori, ecc...) che modulano il rischio associato a mutazioni BRCA. La principale ripercussione clinica di questo atteggiamento è il fatto che, in molti casi, questo significa dover assumere un rischio aumentato di carcinoma ovarico anche in assenza di storia familiare per questo tumore (e viceversa, un rischio aumentato di carcinoma mammario nelle famiglie in cui si sono presentati solo casi di carcinoma ovarico).

- *Donne in cui il test BRCA non porta ad una diagnosi genetica ‘certa’.*

Queste donne rappresentano la maggior parte di quelle che accedono alla CGO-M/O (4 su 5 con i criteri di invio di queste LG).

Il fatto che il test BRCA standard non abbia individuato una mutazione BRCA1 o BRCA2 con significato biologico ‘certo’ ha ripercussioni cliniche diverse in due principali gruppi di situazioni:

a) il test non informativo (nessuna alterazione BRCA identificata) permette di considerare minima la probabilità che una mutazione BRCA sia responsabile della storia di malattia in quella famiglia. Nella valutazione del rischio individuale di carcinoma mammario e ovarico ci si affida, quindi, alla storia familiare di malattia avendo però ‘escluso’ i due geni principali oggi noti (i.e. avendo una probabilità residua bassa che sia presente una mutazione BRCA non rilevabile dal test standard). Uno degli effetti clinici più importanti di questo ragionamento è che, in assenza di storia familiare di carcinoma ovarico, l’ipotesi di un rischio aumentato per questo tumore viene considerata poco probabile perché l’associazione ‘mammella-ovaio’ sembra essere fortemente caratteristica dei geni BRCA1 e BRCA2 (e si è potuto procedere a valutare lo status di questi geni). Tuttavia, è importante riconoscere i limiti dei test genetici attuali (incapacità tecnica di individuare alcuni tipi di mutazione situati in zone del locus genico non esaminate, es. negli introni) ed i limiti delle conoscenze (altri geni non ancora noti potrebbero essere responsabili di forme ereditarie di tumore della mammella e/o ovaio). Pertanto, nella valutazione del rischio di cancro delle donne sane viene individuata una categoria di rischio detta “rischio genetico equivalente” nei casi in cui la donna sana presenti una probabilità di mutazione molto alta (>30%) in quanto parente di primo grado del soggetto con test non informativo con probabilità di mutazione >60%.

b) il test ‘dubbio’ (identificata una variante BRCA dal significato biologico incerto) rappresenta un’evenienza non rara nel caso in cui si utilizzino metodiche ad alta sensibilità per l’analisi dell’intero gene (es. sequenziamento) (circa 10% delle varianti identificate). Dal punto di vista clinico, questo risultato protrae il tempo in cui non è possibile considerare il test genetico come

‘concluso’. La CGO-M/O potrà proporre l’esecuzione di ulteriori test genetici anche su altri familiari allo scopo di chiarire il potenziale significato della variante osservata. Inoltre è necessario che il ruolo di queste varianti sia rivalutato mediante revisioni periodiche in letteratura delle evidenze disponibili: inoltre, bisogna assicurarsi che le famiglie interessate siano ricontattate in maniera appropriata nel caso di aggiornamenti. In attesa di chiarire il ruolo della variante identificata, , bisogna discutere con la famiglia le strategie di prevenzione sulla base dei dati di rischio genetico ‘a priori’ derivati dalla storia familiare similmente alle situazioni in cui il test non viene eseguito, per volontà della donna o per mancanza di un soggetto affetto disponibile ad eseguirlo. Questa situazione è particolarmente soggetta ad errori interpretativi e a conseguenti danni iatrogeni, medici e non medici, ed è emblematica della necessità di offrire questi test genetici solo all’interno di una CGO-M/O altamente specialistica.

- Donne in cui il test BRCA era appropriato ma non è stato eseguito.

Queste donne hanno scelto di non eseguire il test individuale (in presenza o meno della possibilità di eseguire il test su un soggetto affetto della famiglia).

Le strategie di prevenzione verranno discusse, quindi, sulla base dei dati di rischio genetico ‘a priori’ derivati dalla storia familiare. La principale conseguenza clinica di questo contesto decisionale è che, in assenza di storia familiare di carcinoma ovarico, l’ipotesi di un rischio aumentato per questo tumore non può essere abbandonata con pari forza rispetto al caso in cui il test venga eseguito e sia non informativo (l’associazione ‘mammella-ovaio’ è fortemente caratteristica dei geni BRCA1 e BRCA2 ma non si è potuto procedere a valutare lo status di questi geni).

5.3.1 OPZIONI DI PREVENZIONE PER SOGGETTI A RISCHIO GENETICO

I programmi di prevenzione ritenuti appropriati per i soggetti a rischio genetico (profili 3 e 4) individuabili dopo la CGO-M/O diagnostica sono illustrati nelle loro linee generali già in fase di discussione dei contenuti della CGO-M/O (limiti e vantaggi delle varie opzioni).

Lo schema sotto riportato riflette il consenso raggiunto dai membri del sottogruppo Mammella-Ovaio delle LG regionali.

DONNE

OPZIONE	AZIONE	MODALITA’	* Forza della raccomandazione
Mammella:			
Autopalpazione	Non raccomandata. Si ribadisce tuttavia l’opportunità di non sottovalutare minimi segni di malattia (breast awareness).	-	D
Visita senologica	Non raccomandata come sola misura di prevenzione	-	D
Ecografia	Non raccomandata come misura di prevenzione ma considerarlo: * Quando la sorveglianza RMM è normalmente offerta ma non è possibile (per esempio, a causa di	-	D

	claustrofobia) * Per definire le anomalie rilevate alla mammografia o risonanza magnetica		
Mammografia	Raccomandata come misura di prevenzione in abbinamento alla RMM. Non raccomandata sotto i 30 anni. Offrire la sorveglianza annuale mammografica alle donne di età compresa tra 30-39 anni solo come parte di uno studio di ricerca approvato.	- dai 40 anni per rischio BRCA-associato - dai 50 anni per rischio p53-associato - annuale	A
Risonanza magnetica mammaria (RMM)	Raccomandata come misura di prevenzione in abbinamento alla mammografia. Non raccomandata sotto i 20 anni. Offrire la sorveglianza annuale dai 50anni entro strategia personalizzata.	- dai 20 ai 49 anni per rischio p53-associato - dai 30 ai 49 anni per rischio BRCA-associato - annuale	A
Chirurgia profilattica	Devono essere fornite informazioni generali sulla mastectomia bilaterale come opzione di riduzione del rischio di malattia. Qualora la donna dimostri interesse, le informazioni devono essere approfondite durante specifiche sedute di CGO-M/O alla presenza del chirurgo e dello psicologo per una discussione esaustiva dei rischi e dei risultati funzionali. Devono essere fornite informazioni generali sulla salpingo-forectomia bilaterale come opzione di riduzione del rischio di carcinoma mammario.		B
Chemio-prevenzione con SERM	BRCA1: Solo all'interno di un protocollo di ricerca su base collaborativa nazionale e/o internazionale. BRCA2, p53 e rischi equivalenti: offrire adeguato counseling oncologico su benefici attesi ed effetti collaterali alle donne che prendono in considerazione/chiedono informazioni su questo tipo di opzione di riduzione del rischio.		Non è stato raggiunto un accordo sulla forza della raccomandazione (B / C)
Ovaio:	Nelle portatrici di mutazioni BRCA che	-dai 30 anni	C

Sorveglianza ginecologica	non optano per l'annessiectomia profilattica al completamento dell'attività riproduttiva o comunque dopo i 30 anni di età, può essere raccomandata l'esecuzione di visita ginecologica, ecografia transvaginale e dosaggio del Ca 125, dopo discussione informata della mancanza di dati certi sui vantaggi e dei potenziali rischi collegati all'esecuzione di questi esami.	-ogni 6 mesi	
Chirurgia profilattica	Devono essere fornite informazioni generali sulla salpingo-ooforectomia bilaterale come opzione di riduzione del rischio di malattia e sul rapporto rischi-benefici delle due scelte strategiche (sorveglianza vs chirurgia) in età pre-menopausale e in età post-menopausale. La chirurgia profilattica deve essere raccomandata come opzione principale da considerare a partire dai 40 anni o al completamento del desiderio di maternità. Qualora la donna effettui l'intervento, deve essere impostato un programma di follow-up e prevenzione dell'osteoporosi e dei rischi cardio-vascolari indotti dalla menopausa chirurgica precoce.		A
Terapia ormonale sostitutiva (HRT)	L'utilizzo della HRT deve essere attentamente valutato su base clinica e devono essere illustrati i potenziali vantaggi e svantaggi della terapia in discussione. L'uso della HRT nelle donne a rischio deve essere limitato il più possibile, nel tempo e nel tipo di dosaggio.		B
Contraccettivi orali	Donne con più di 35 anni con storia familiare di carcinoma mammario devono essere informate dell'aumento di rischio di carcinoma mammario associato con l'assunzione della pillola contraccettiva. Per le donne portatrici di mutazione BRCA, devono essere discussi gli effetti opposti della pillola contraccettiva sul rischio di carcinoma mammario e ovarico (aumento di rischio mammario, protezione contro tumore ovarico). Tuttavia, generalmente, l'assunzione di contraccettivi orali non deve essere presa in considerazione solo come opzione di riduzione del rischio di carcinoma ovarico.		B

* Forza delle raccomandazioni:

A= fortemente raccomandata ; B= dubbi sul fatto che debba essere sempre raccomandata ; C= sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione ; D= non raccomandata ; E= si sconsiglia fortemente la procedura

UOMINI PORTATORI DI MUTAZIONE BRCA

Al momento attuale non vengono proposti programmi di sorveglianza specifici agli uomini portatori di mutazione BRCA identificati nel corso della CGO (uomini con tumore della mammella

considerati come caso indice della famiglia e uomini in primo grado con un soggetto portatore di mutazione che potrebbero, se portatori, aver trasmesso la mutazione alle loro figlie).

LG DI RIFERIMENTI E COMMENTI

AUTOPALPAZIONE. Le LG americane la consigliano a partire dai 18 anni (“self-exam training and education”). Le LG canadesi sottolineano che le persone che intendono esercitare l'autopalpazione devono essere informate in merito alle tecniche ed ai limiti della metodica. Si inserisce nel discorso dell'opportunità di non sottovalutare minimi segni di malattia da parte della donna (breast awareness) nelle LG australiane.

Le LG regionali fanno riferimento alle LG australiane.

VISITA CLINICA. Non viene proposta dalle LG inglesi. Viene proposta esplicitamente dalle LG francesi (2-3 volte all'anno dai 20-25 anni), LG canadesi (ogni 6 mesi dai 25 anni), LG americane (ogni 6-12 mesi dai 25 anni) e australiane (1-2 volte all'anno). Le LG regionali fanno riferimento alle LG inglesi.

ECOGRAFIA MAMMARIA. Non viene proposta come esame di sorveglianza da alcuna LG. Viene menzionata dalle LG australiane (“mammografia annuale – e possibilmente ecografia – dall'età di ...”, dalle LG inglesi (“non offrire l'ecografia di routine ma prenderla in considerazione quando la RMM dovrebbe essere offerta ma non è eseguibile [per esempio a causa della claustrofobia] oppure per definire anomalie rilevate alla RMM o alla mammografia”) e dalle LG canadesi (“l'aggiunta dell'ecografia alla mammografia può sostituire la RMM nei casi in cui la RMM non è disponibile o non è fattibile per il paziente [claustrofobia, pacemakers, impianti elettronici/magnetici/meccanici, ecc]”). Le LG piemontesi la propongono come possibile integrazione in caso di positività o lesioni dubbie alla RMM o alla mammografia.

MAMMOGRAFIA. Viene proposta metodo di sorveglianza (ogni 12 mesi) da tutte le LG ma con indicazioni diverse per quanto riguarda l'età (per le LG piemontesi dai 35 ai 69 anni, per le LG canadesi dai 25-30 anni fino ai 65-69 anni, dopo i 70 anni valutare in base all'aspettativa di vita e alla preferenza, per le LG americane dai 25 anni o individualizzata in base al caso più giovanile in famiglia, per le LG francesi dai 30 fino ai 75 anni, per le LG inglesi dai 40 anni e per le LG australiane dai 40 anni o 5 anni prima del caso più giovane in famiglia). Le LG regionali fanno riferimento alle LG inglesi e LG ROL 2007.

Commento: In relazione alla possibile maggior suscettibilità al danno da radiazioni delle donne BRCA, l'età di inizio della mammografia è stata spostata a 40 anni. La proposta della mammografia dai 35 anni può avvenire all'interno di protocolli di ricerca o in situazioni particolari (es. impossibilità ad eseguire la RM).

RISONANZA MAGNETICA MAMMARIA (RMM). Viene proposta come metodo di sorveglianza (ogni 12 mesi) da sola o in abbinamento alla mammografia da tutte le linee guida. Le LG piemontesi la propongono da sola dai 30 ai 34 anni (in casi selezionati per storia familiare l'inizio può essere anticipato a 25 anni) con la possibilità di approfondimento e integrazione mediante le metodiche ritenute più adeguate in caso di positività o lesioni dubbie; dai 35 ai 54 anni viene raccomandata in associazione alla mammografia. Le LG americane la propongono in associazione alla mammografia dai 25 anni o individualizzata in base al caso più giovane in famiglia. Le LG canadesi la propongono in associazione alla mammografia dai 25-30 anni fino ai 65-69 anni. Le LG inglesi la propongono dai 30 ai 49 anni (dai 40 ai 49 anni in associazione alla mammografia).

Le LG americane e canadesi sottolineano che la RMM deve essere eseguita in un centro specializzato da radiologi con una lunga esperienza in materia, con bobina dedicata e con la possibilità di eseguire biopsie sotto guida RMM. Le LG regionali fanno riferimento alle LG inglesi e LG ROL 2007.

Commenti: La continuazione della RM dopo i 49 anni viene proposta “entro una strategia personalizzata”, formula che sostanzialmente comprende una valutazione da parte del radiologo (densità mammografica, storia clinica) e della donna dell’opportunità di continuare la doppia sorveglianza.

MASTECTOMIA PROFILATTICA. Tutte le LG prese come riferimento menzionano l’opportunità di discutere la mastectomia bilaterale come opzione di riduzione del rischio di carcinoma mammario. Tutte le LG sottolineano l’importanza di mettere in evidenza le possibili complicanze ed il grado di protezione conferito dalla chirurgia profilattica, discutendo caso per caso le varie opzioni chirurgiche e di ricostruzione.

Le LG inglesi e quelle canadesi evidenziano la necessità della gestione da parte di un team multidisciplinare e di un sostegno per la donna che la supporti durante la decisione e nel post operatorio.

Le LG francesi non giustificano questo intervento prima dei 30 anni, in considerazione dei bassi rischi di neoplasia della mammella prima di quell’età.

SALPINGO-OFORECTOMIA PROFILATTICA. Tutte le LG prese come riferimento menzionano l’opportunità di discutere la salpingo-oforectomia bilaterale come opzione di riduzione del rischio di carcinoma ovarico (e se eseguita in età premenopausale anche di quello mammario) discutendo le possibili complicanze, il grado di protezione conferito dalla chirurgia profilattica e gli effetti di una menopausa precoce.

Le LG piemontesi la propongono l’intervento per le portatrici di mutazioni BRCA1 dopo il completamento del piano riproduttiva e differita dopo i 40 anni solo dopo un’esauriente discussione dei rischi e benefici; per le portatrici di mutazioni BRCA2 invece è proposta tra i 40-50 anni. Le LG americane, canadesi e francesi la propongono a partire dai 35-40 tenendo conto del desiderio di maternità. Le LG piemontesi e canadesi sottolineano che l’intervento, quando possibile, deve essere eseguito in laparoscopia e deve comprendere anche l’asportazione della porzione istmica delle tube. Inoltre deve essere eseguito il washing peritoneale e l’analisi istopatologica del tessuto asportato per escludere la presenza di una neoplasia occulta.

Commenti: Un aspetto ancora non coperto dalle LG è quello del follow-up/presa in carico delle donne BRCA con menopausa chirurgica in giovane età. Non sono ancora stati pubblicati studi sugli effetti di lungo termine sulla salute (gli studi preliminari riguardano gli effetti nel breve termine come quelli sulla qualità di vita).

ECOGRAFIA TRANSVAGINALE + CA125. Tutte le LG (tranne quelle inglesi che riguardano solo il tumore mammario) menzionano come opzione di sorveglianza l’utilizzo combinato dell’ecografia transvaginale e del marcatore tumorale CA125 sottolineandone i limiti e l’assenza di evidenze sulla sua efficacia. Vi è differenza, tuttavia, sull’età d’inizio e sulla periodicità (LG australiane 25-30 anni o almeno 5 anni prima del caso più giovane con esame annuale; le LG piemontesi dai 30 anni o almeno 5 anni il caso più giovanile in famiglia; le LG americane dai 30 ogni 6 mesi. Le LG australiane specificano che l’ecografia dovrebbe essere Color Doppler (?). Le LG australiane, inoltre, suggeriscono l’abbinamento con CA-125 solo dopo la menopausa. Le LG regionali fanno riferimento alle LG americane.

Commenti: Partendo dai dati sulla mancanza di efficacia di questo screening nella popolazione generale, ed anche in base alle ipotesi attuali sulla genesi del tumore dell’ovaio (e della tuba), la sorveglianza viene presa in considerazione per le donne che sono nella fascia d’età in cui il bilancio tra gli effetti della chirurgia profilattica ed il rischio di cancro è favorevole ad un approccio più attendista ma anche dalle donne che rifiutano la chirurgia profilattica. Nel 2012 sono stati pubblicati i primi risultati di uno studio prospettico inglese (UK FOCSS -United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study: dal 2002 al 2008 arruolate e screenate 3.563 donne con un rischio life time di tumore ovarico $\geq 10\%$) che confermano l’inefficacia dello screening anche nelle donne ad alto rischio (Rosenthal AN, JCO).

CHEMIOPREVENZIONE.

Le LG piemontesi indicano che l'utilizzo del tamoxifene quale prevenzione in pazienti ad alto rischio non è generalmente indicato ma è da valutare con la singola paziente, in virtù degli effetti collaterali associati e degli altri trattamenti disponibili. (livello di evidenza III). Le LG inglesi propongono la chemioprevenzione per le donne ad alto rischio di tumore della mammella (tamoxifene per 5 anni alle donne in premenopausa, tamoxifene o raloxifene per 5 anni alle donne in postmenopausa) previa discussione sui rischi ed ai benefici. Le LG NCCN ("Breast cancer risk reduction" v.1.2012) propongono l'uso della chemioprevenzione nelle donne con alto rischio di tumore della mammella (tamoxifene in premenopausa, tamoxifene o raloxifene o exemestano in postmenopausa). Le LG canadesi indicano che devono essere discussi i vantaggi e i rischi potenziali associati alla terapia preventiva sottolineando che il tamoxifene riduce il rischio di tumori ormono-sensibili. Dal momento che l'80% dei tumori BRCA1 sono negativi per i recettori per gli estrogeni, il beneficio atteso sarebbe inferiore per questa popolazione. Le LG francesi menzionano la chemioprevenzione (tamoxifene) come opzione da offrire solo all'interno di protocolli di ricerca. Le LG regionali fanno riferimento alle LG canadesi. Per le donne BRCA1 viene raccomandato di proporre la chemioprevenzione solo all'interno di studi clinici nazionali/internazionali.

Commenti: Il fatto che, sia il NICE che l'ASCO (Visvanathan K et al, JCO 31, 2013), a fronte dei risultati di una meta-analisi aggiornata (Cuzick J et al, The Lancet April 2013) e di una revisione sistematica della letteratura rispettivamente, abbiano deciso di raccomandare la prevenzione farmacologica con i modulatori selettivi degli estrogeni ha (ri)aperto un fronte di discussione che riguarda gli stessi obiettivi della chemioprevenzione (diminuire l'incidenza o la mortalità?). Non vi sono evidenze di una riduzione di mortalità mentre la riduzione di incidenza è molto significativa (anche se confinata ai tumori ER+). Gli effetti negativi della prevenzione farmacologica con SERMs (aumento del rischio di eventi tromboembolici, infarto, tumore dell'endometrio) devono essere compresi dalle donne ed è ancora presto per poter stabilire se vi sia un profilo di effetti complessivamente favorevole.

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA.

Le LG di riferimento non pongono contro-indicazioni all'utilizzo della terapia ormonale sostitutiva in presenza di rischio genetico. Le LG piemontesi, canadesi e inglesi suggeriscono l'uso della terapia ormonale sostitutiva nelle donne portatrici di mutazioni BRCA senza storia personale di tumore della mammella che si sono sottoposte a salpingo-ooforectomia profilattica per il più breve tempo possibile e fino ad un'età non superiore a quella della menopausa fisiologica.

Le LG regionali fanno riferimento alle LG inglesi.

CONTRACCETTIVI ORALI.

Le LG di riferimento non pongono contro-indicazioni all'utilizzo della terapia ormonale sostitutiva in presenza di rischio genetico e sottolineano che non deve essere usato come strumento di chemioprevenzione di per sé stesso. Le LG regionali fanno riferimento alle LG inglesi.

6. PRESA IN CARICO ALTO RISCHIO GENETICO

Dopo la fase diagnostica, vi è la necessità di fornire ulteriori prestazioni assistenziali sia alla persona che ha concluso l'iter diagnostico ed inizia quello di prevenzione per alto rischio genetico (profili 3 e 4) sulla base della valutazione effettuata, sia ai suoi familiari che potenzialmente sono interessati ad iniziare l'iter diagnostico.

RACCOMANDAZIONI (LdC grado A)

- Dopo la fase di valutazione del rischio individuale (che include la risposta del test genetico ove questo sia stato eseguito), deve essere offerta alla donna la possibilità di essere seguita nel tempo dall'equipe di CGO-M/O. Nelle fasi immediatamente successive alla

comunicazione dell'esito del test genetico deve essere assicurata la possibilità di un supporto psicologico. Nel tempo, deve essere aiutata la fruizione corretta delle informazioni disponibili dopo la prima CGO-M/O all'interno del gruppo familiare allargato.

- Dopo la fase di valutazione del rischio individuale devono, inoltre, essere fornite indicazioni sulle modalità di accesso alle strutture in grado di assicurare un'adeguata gestione delle attività cliniche previste dai programmi di prevenzione/riduzione del rischio. L'organizzazione delle stesse deve tenere conto delle peculiari problematiche mediche e non mediche presenti in questa tipologia di utenti ad alto rischio (sorveglianza in più organi, con più metodiche e con intervalli brevi).
- L'equipe di CGO-M/O deve poter fornire ai soggetti ad alto rischio genetico una modalità di presa in carico che sia in grado nel tempo di facilitare la comunicazione tra l'utente e gli operatori sanitari coinvolti nell'esecuzione delle procedure previste dal programma di prevenzione scelto dall'utente (e tra gli stessi operatori tra di loro), fornire adeguato sostegno nei momenti critici legati alle procedure diagnostiche, aiutare a comprendere ed affrontare le implicazioni non mediche della diagnosi genetica e mantenere nel tempo un corretto aggiornamento delle informazioni su cui sono basate le scelte di prevenzione.[2013]

LG DI RIFERIMENTO

Le LG di riferimento contengono raccomandazioni diverse ma sostanzialmente sovrapponibili. Le LG regionali fanno riferimento alle LG inglesi e francesi .

COMMENTI

Sulla base dei criteri individuati in queste LG, alla CGO-M/O dovrebbero accedere solo quelle (poche) donne che presentano una storia personale/familiare di carcinoma della mammella e/o dell'ovaio che fa sospettare la presenza di una base genetica nota.

Queste donne presentano un rischio di malattia molto più elevato della popolazione generale, soprattutto in giovane età. Il riconoscimento di un alto rischio in donne al di sotto dei 40 anni (anche solo su base anamnestica, in presenza di un test genetico non informativo) necessita di una gestione specialistica sia degli aspetti medici (programmi di sorveglianza/riduzione del rischio) che di quelli non medici (percezione ed adattamento della donna relativamente al 'rischio genetico' proprio e/o dei suoi familiari , es. figli) al fine di affrontare adeguatamente i momenti di criticità (es. necessità di approfondimenti dopo un controllo di routine, diagnosi di carcinoma nella donna o in un familiare) e di ridurre i possibili danni iatrogeni, inclusi quelli di tipo psico-sociale (es. stima di sé, desiderio di maternità).

Le LG internazionali ribadiscono la necessità che la CGO-M/O sia svolta da un team multidisciplinare ma non fanno esplicito riferimento a modelli di gestione multidisciplinare (chi fa cosa). In alcuni paesi (in particolare nel Regno Unito), sono stati sviluppati diversi modelli di intervento sanitario per affrontare le problematiche dell'inserimento della CGO nella pratica clinica e sono state proposte anche nuove figure professionali (in particolare quella dell'infermiere con esperienza in oncologia genetica).

Un possibile modello da considerare per la presa in carico è quello del case management infermieristico che anche in Italia è stato sperimentato in diversi contesti sanitari.

7. TERAPIA

L'impatto della diagnosi genetica sulla terapia del carcinoma mammario o ovarico è oggi principalmente limitato alla scelta del tipo di terapia chirurgica (conservativa vs mastectomia). Le scelte di terapia medica sono legate esclusivamente allo stadio e alle caratteristiche istologiche e molecolari della malattia e non sono condizionate dalla presenza di una mutazione ereditaria.

RACCOMANDAZIONI (LdC grado A)

- Per le donne con carcinoma mammario o ovarico identificate dopo la diagnosi di malattia come portatrici di mutazione BRCA (o rischi equivalenti) devono essere discusse le indicazioni di prevenzione considerate per le donne a rischio tenuto conto del rischio di seconda neoplasia.
- Per le donne portatrici già note di mutazione BRCA (o rischi equivalenti) nel momento in cui viene fatta diagnosi di carcinoma mammario, la scelta chirurgica (conservativa vs mastectomia) deve essere discussa con la paziente in modo approfondito.

RACCOMANDAZIONE (LdC grado B) [2013]

- Deve essere prevista la possibilità di offrire un percorso di CGO (e test genetico) in tempi rapidi alle donne che, al momento della diagnosi di cancro della mammella, richiedano una valutazione del proprio rischio genetico in relazione alla scelta chirurgica (conservativa vs mastectomia).

LG DI RIFERIMENTO

Le LG australiane, americane, piemontesi e canadesi non si occupano dell'argomento. Le LG francesi suggeriscono che le donne portatrici di mutazione potrebbero essere candidate alla mastectomia ma che non ci sono evidenze per stabilire indicazioni rispetto alla scelta tra la chirurgia conservativa e la mastectomia; non ci sono proposte relative alle altre opzioni di cura in uso. Le LG inglesi suggeriscono il test genetico veloce come opzione all'interno di studi clinici.

Le LG regionali fanno riferimento alla LG francesi. Per quanto riguarda l'offerta di CGO/ test genetico in tempi rapidi al fine di consentire alle donne di prendere decisioni sul tipo di chirurgia al momento della diagnosi di cancro della mammella, viene data una raccomandazione di tipo B (dubbi sul fatto che debba essere sempre raccomandata ma attenta considerazione).

COMMENTI

La decisione di effettuare l'asportazione di una ghiandola mammaria sana a scopo profilattico in presenza di un alto rischio di malattia è una decisione complessa nella quale entrano in gioco molti aspetti, medici e non medici. In relazione alle attuali buone capacità di diagnosticare e curare il tumore mammario, questa scelta viene da taluni vista come una mutilazione non necessaria. Tuttavia, purtroppo, la mortalità per tumore mammario non è così trascurabile e le terapie mediche sono ancora associate a pesanti effetti collaterali per cui l'asportazione del tessuto a rischio della ghiandola mammaria, tenuto conto del buon risultato estetico che è possibile ottenere, viene considerata ragionevole in presenza di rischi BRCA-associati. Attualmente la nostra capacità di guidare la donna nella sua scelta presenta molti limiti dal punto di vista delle informazioni che possiamo dare (molte incertezze, a partire dalla valutazione del rischio individuale di cancro) e, quindi, deve essere dedicata molta attenzione alle modalità comunicative/relazionali con cui questo argomento viene affrontato in modo da aiutare la donna a scegliere il più serenamente possibile secondo le sue inclinazioni.

Un setting particolarmente delicato è quello della scelta chirurgica al momento della diagnosi di cancro in donne che non hanno eseguito in precedenza il test BRCA. I tempi stretti della chirurgia terapeutica (<30 giorni) rappresentano una sfida per l'organizzazione sanitaria e un aggravio dello stress per la donna che sta già affrontando un momento molto difficile.

8. PRIORITÀ PER L'IMPLEMENTAZIONE

Esistono numerose incertezze sull'entità dei benefici netti associati all'avvio di un percorso di CGO-M/O e nel nostro Paese non vi sono ancora consolidate esperienze di programmi organizzati di valutazione e gestione del rischio eredo-famigliare di tumore della mammella a cui fare riferimento.

Inoltre, l'opportunità di avviare un tale programma va attentamente considerata qualora non sia possibile prevedere un adeguato investimento nella fase di valutazione del programma stesso (e di ricerca sanitaria).

Tuttavia, per **offrire una corretta risposta alle domande di salute/prevenzione** delle donne liguri con familiarità o con diagnosi di tumore della mammella/ovaio, (domande in parte divenute sempre più mirate sul "test genetico" in relazione alle notizie diffuse dai mezzi d'informazione), si ritiene che le LG regionali (particolarmente in assenza di linee guida nazionali) rappresentino un importante primo passo in questa direzione. Peraltro, le LG non migliorano la qualità delle attività assistenziali se non vengono adeguatamente introdotte nei comportamenti degli operatori sanitari. Ad esse si deve far riferimento nella definizione dei percorsi diagnostico-terapeutici e dei protocolli di erogazione delle singole prestazioni, individuando i comportamenti adeguati (e non adeguati) e le responsabilità operative sulla base dell'organizzazione e degli expertise presenti nelle strutture del SSR.

Sulla base di queste considerazioni, le azioni considerate prioritarie per favorire un corretto utilizzo delle LG regionali sono le seguenti:

1. Definizione di PDTA aziendali/inter-aziendali per le donne ad alto rischio genetico

Le aziende che offrono CGO-M/O devono definire PDTA specifici per assicurare la corretta diagnosi e presa in carico delle donne ad alto rischio di Tumore Ereditario della Mammella/Ovaio (TEMO).

La definizione dell'organizzazione e delle responsabilità delle diverse strutture che sono coinvolte nelle diverse attività assistenziali (e dei singoli operatori entro le strutture) dovranno tener conto a) del forte contenuto inter-/ multi-disciplinare delle attività erogate, b) della centralità della scelta consapevole tra le varie opzioni disponibili da parte delle donne, variabile nel tempo in relazione all'età, alle scelte di vita, e c) dell'importanza di contribuire alla ricerca sanitaria in questo settore.

La vera sfida nell'applicazione delle LG è quella di riuscire a concretizzare uno "screening personalizzato/umanizzato" per donne che affrontano decisioni talora drastiche (chirurgia profilattica) per prevenire il tumore e che avranno diagnosi di tumore durante (nonostante, direbbero molte di loro) lo screening in un numero non trascurabile (Life Time Risk 50%). Le modalità organizzative e di presa in carico condizionano fortemente la possibilità dei singoli operatori di fornire quel supporto decisionale ed empatico che deve far parte delle "prestazioni" erogate (le LG fanno costante riferimento alla necessità di scelte consapevoli e di supporto psicologico che non possono essere momenti puntuali ma si devono inserire in una relazione continua operatori – donna/famiglia).

2. Coordinamento e Registrazione attività regionali di CGO-M/O con report periodici di attività

Dato che si tratta di un settore con numeri di prestazioni relativamente limitati, è necessario che vengano definiti anche accordi inter-aziendali al fine di formalizzare alcuni aspetti di rilevanza regionale (es. miglior utilizzo dell'expertise professionale presente in regione, monitoraggio delle attività, ricerca sanitaria) e creare operativamente una "rete regionale TEMO", propedeutica a futuri programmi regionali organizzati.

La disponibilità di flussi costanti di informazione sulle prestazioni sanitarie erogate è un essenziale strumento di programmazione e di ricerca sanitaria. Oltre ad alcune informazioni ricavabili dai flussi regionali (ad esempio grazie all'introduzione di codici regionali specifici come deciso in altre regioni), è importante definire forme specifiche di registrazione dati (es. registro TEMO) che consentano di costruire un sistema informativo dedicato a questo settore che sia utile a livello

assistenziale (sistemi gestionali) e di ricerca (partecipazione/promozione di iniziative nazionali/internazionali).

9. PRIORITÀ DI RICERCA SANITARIA

Il leitmotiv di queste LG è il riferimento ai limiti delle conoscenze in ogni fase cruciale del percorso di CGO-M/O (valutazione del rischio, interpretazione del risultato del test genetico, entità dei benefici netti).

Lo sviluppo di un programma di ricerca nazionale appare indispensabile per affrontare molti dei temi prioritari che sono legati alla possibilità di seguire prospetticamente coorti di donne ad alto rischio genetico.

LINEE GUIDA REGIONALI PER L'IDENTIFICAZIONE E LA PRESA IN CARICO DEI SOGGETTI A RISCHIO EREDITARIO DI CANCRO

PARTE SPECIFICA 1: SINDROMI EREDITARIE ASSOCIATE AD UN ALTO RISCHIO DI CARCINOMA DELLA MAMMELLA E DELL'OVAIO

RACCOMANDAZIONI PER L'INVIO IN CONSULENZA GENETICA, LA DIAGNOSI GENETICA, LA RIDUZIONE DEL RISCHIO E L'ORGANIZZAZIONE DEI SERVIZI

Il "livello di concordanza" (LdC) riportato per ogni gruppo di raccomandazioni esprime il grado di condivisione tra le linee guida internazionali/nazionali di riferimento e la posizione delle linee guida regionali.

LdC grado A: sostanziale accordo con tutte le LG (anche se non necessariamente identica raccomandazione)

LdC grado B: sostanziale accordo con alcune LG mentre le altre LG sono in disaccordo o non trattano l'argomento

LdC grado C: sostanziale disaccordo con alcune LG mentre le altre LG non trattano l'argomento

LdC grado D: nessuna LG tratta l'argomento

1.1 CRITERI di INVIO alla CONSULENZA GENETICA ONCOLOGICA per SOSPETTO TUMORE EREDITARIO della MAMMELLA e/o dell' OVAIO

L'invio alla Consulenza Genetica Oncologica per sospetto tumore ereditario della Mammella e dell'Ovaio (CGO-Mammella/Ovaio, di seguito indicata come CGO-M/O) deve essere considerato dai medici di famiglia o altri specialisti in presenza di una storia personale o familiare del proprio assistito che rientri potenzialmente in una (o più) delle situazioni sotto elencate che definiscono i "Criteri di Invio alla CGO-M/O".

I criteri vengono utilizzati anche dalle strutture specialistiche che erogano CGO-M/O per l'accesso alla consulenza genetica di soggetti che si rivolgono direttamente a queste strutture.

RACCOMANDAZIONI (LdC grado A)

CRITERI di INVIO alla Consulenza Genetica Oncologica per sospetto tumore ereditario della Mammella e dell'Ovaio [2013]

SOGGETTO CON STORIA PERSONALE DI TUMORE:

- Maschio con carcinoma mammario
- Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico

- Donna con carcinoma mammario:
 - < 36 anni,
 - < 50 anni con carcinoma bilaterale,
 - < 50 anni e storia familiare di ≥ 1 parente di primo grado* con:
 - carcinoma mammario < 50 anni
 - carcinoma ovarico a qualsiasi età
 - carcinoma mammario bilaterale
 - carcinoma mammario maschile
 - > 50 anni solo se storia familiare di carcinoma mammario o ovarico in ≥ 2 parenti in primo grado tra di loro* (di cui uno in primo grado con lei)
 - < 60 anni con carcinoma mammario “triplo-negativo” [2013]
 - ad ogni età con storia familiare di carcinoma esocrino del pancreas in ≥ 2 parenti in primo grado tra di loro* (di cui uno in primo grado con lei) [2013]
- Donna con carcinoma ovarico/tuba/primitivo del peritoneo a qualsiasi età [2013]
- Soggetto con carcinoma esocrino del pancreas e storia familiare di carcinoma della mammella o dell’ ovaio o esocrino del pancreas in ≥ 2 parenti in primo grado tra di loro* (di cui uno in primo grado con lei/lui) [2013]

SOGGETTO CON SOLA STORIA FAMIGLIARE DI TUMORE:

- che rientri in uno dei punti sopra elencati a partire da un parente di primo grado *
- con precedente identificazione in famiglia di una mutazione ereditaria in un gene predisponente (BRCA1, BRCA2, P53, PTEN, ecc.)
- Situazioni di storia familiare oncologica in cui siano presenti casi di carcinoma mammario e pattern complicati di tumori multipli insorti in giovane età (tra cui in particolare: sarcomi, carcinoma gastrico diffuso, carcinoma prostatico aggressivo, tumori primitivi multipli, tumori rari)

*genitore, fratello, figlio e, per il lato paterno della famiglia, considerare anche familiari di secondo grado

1.1.1 UTILIZZO DEI CRITERI di invio alla CGO-M/O

L'utilizzo dei criteri di invio in CGO-M/O deve essere preceduto, e accompagnato, da iniziative di presentazione degli stessi ai medici del servizio sanitario regionale (SSR) e deve essere oggetto di una periodica valutazione.

La proposta stessa dell'approfondimento genetico da parte del medico è da considerarsi parte di quel delicato processo comunicativo che è parte sostanziale della CGO-M/O.

RACCOMANDAZIONI (LdC grado A)

- **RACCOLTA DELLA STORIA FAMIGLIARE ONCOLOGICA.** La raccolta dell'anamnesi familiare dei parenti di primo grado (genitori, fratelli/sorelle, figli) fa parte della pratica medica corrente. Qualora emerga una storia di carcinoma della mammella o dell'ovaio, è importante acquisire alcune ulteriori informazioni (età alla diagnosi, presenza di tumori multipli) che sono discriminanti per l'invio alla CGO-M/O.
Poiché gli uomini possono trasmettere la predisposizione ad ammalarsi ma generalmente non sono affetti da carcinoma mammario, è importante considerare anche la storia di malattia nei

parenti di secondo grado del ramo paterno (zie, nonna).

La storia familiare può cambiare ed è, quindi, importante che essa venga periodicamente aggiornata. Non è necessario in questa fase procedere all'acquisizione di documentazione scritta relativa ai casi di malattia riferiti.

- **UTILITA' CLINICA/PREVENTIVA DELLA PROPOSTA DI INVIO.** In presenza di situazioni che rientrino potenzialmente nei criteri di invio alla CGO-M/O, soprattutto qualora non vi sia un'esplicita richiesta da parte dell'utente, prima di proporre la consulenza genetica è importante considerare gli elementi di utilità clinica del percorso di consulenza genetica che si possono prospettare in quel contesto specifico in relazione

a) alla situazione personale del soggetto che presenta i criteri per la CGO-M/O e

b) alla situazione familiare.

L'utilità clinica di un percorso di CGO-M/O è principalmente legata alla sua capacità di indirizzare donne ad alto rischio di tumore della mammella e dell'ovaio ad interventi mirati di prevenzione con potenziali benefici netti in termini di salute/qualità di vita.

Per le donne con precedente diagnosi di tumore, l'utilità a livello personale deve essere valutata nel contesto della prognosi della malattia già diagnosticata. Nei casi in cui l'utilità a livello personale non sia ravvisabile, l'invio in CGO-M/O deve essere considerato in relazione all'utilità che deriverebbe alle altre donne adulte della famiglia nel caso di una diagnosi genetica di predisposizione al tumore della mammella/ovaio nella persona considerata per l'invio. [2013].

- **MODALITA' DELLA PROPOSTA DI INVIO ALLA CGO-M/O.** E' necessario valutare i tempi e i modi più opportuni per suggerire l'avvio del percorso di CGO-M/O, in particolare nel caso in cui non sia la donna a portare il problema familiarità all'attenzione del medico. Devono essere raccolte le aspettative e le preoccupazioni delle donne con l'intento di rassicurarle (nella maggior parte dei casi la presenza di familiarità non cambia in modo importante il rischio di malattia che rimane sovrapponibile a quello delle donne della stessa età) fornendo loro la possibilità di ulteriori fonti di approfondimento personale (materiale informativo di varia tipologia, successivo colloquio dopo contatto del medico con il centro che offre CGO-M/O).
- **CONSULENZA PER I MEDICI DEL SSR.** E' importante che vengano previste modalità di consulenza diretta tra i medici del SSR ed i medici genetisti che effettuano CGO-M/O al fine di assicurare una migliore applicazione dei criteri, sia rispetto alla loro applicabilità che alla gestione degli aspetti psico-sociali.

2. CONSULENZA GENETICA ONCOLOGICA

La consulenza genetica oncologica (CGO) è l'attività clinica che affronta il problema della prevenzione dei tumori, o delle loro conseguenze, in relazione al rischio genetico di malattia stimato in base alla storia familiare e/o personale di cancro.

Al termine del percorso di CGO vengono fornite e discusse a) la stima del rischio genetico (che include il risultato del test genetico, ove eseguito), b) la stima del rischio di cancro e c) le opzioni di sorveglianza/riduzione del rischio relative alla fascia di rischio considerata. [2013]

Il percorso di CGO può essere limitato ad un solo colloquio oppure configurarsi come un programma di presa in carico che può durare diversi anni. [2013]

RACCOMANDAZIONI (LdC grado A)

- **COLLOQUIO INIZIALE.** Al momento del colloquio iniziale, devono essere valutate le motivazioni e l'effettiva intenzione della donna a procedere nella CGO-M/O. Il primo colloquio è infatti un momento che deve dare risposta a tre importanti domande che hanno contenuti medici e non medici:
 - a) qual è la probabilità che la famiglia (o uno dei suoi rami) sia 'a rischio genetico' (diagnosi

genetica);

b) qual è la probabilità che la donna venuta in CGO-M/O sia portatrice di una mutazione genetica (rischio individuale);

c) quali sono le modalità di svolgimento delle fasi successive della consulenza, in particolare vi è o meno la proposta del test genetico (appropriatezza e fattibilità del test) e qual è la reale volontà della persona di effettuare il test genetico (scenari, medici e non medici, aperti dai possibili risultati del test e dalla mancata esecuzione del test).

Il colloquio iniziale può essere svolto da più figure professionali con esperienza nel settore (medico, infermiere, *genetic counsellor*)[2013].

- **TEST GENETICO.** La decisione di effettuare il test genetico deve essere presa solo dopo un adeguato counseling; possono essere necessari più colloqui, inclusi colloqui multidisciplinari. Le donne che proseguono nel percorso di CGO-M/O, dopo aver avuto modo di comprendere le informazioni riguardanti la natura e i limiti tecnici del test proposto, i tempi di consegna dei risultati, conseguenze mediche e non mediche dei diversi risultati possibili del test, limiti e rischi delle opzioni preventive disponibili, debbono decidere se sono interessate o meno al test genetico (e/o se intendono proporre l'esecuzione dello stesso alla persona affetta della famiglia indicata dal medico genetista). In ogni momento l'interessato può cambiare idea riguardo l'esecuzione del test genetico o la volontà di conoscerne l'esito.
- **EQUIPE MULTIDISCIPLINARE.** La CGO per le situazioni di alto rischio genetico di carcinoma della mammella e/o dell'ovaio è una attività altamente specialistica che necessita di un'equipe composta da più figure professionali. Tra queste sono indispensabili le seguenti figure con specifica esperienza nel settore: medico genetista, psicologo, ginecologo, radiologo senologo, chirurgo senologo, oncologo. Tra i compiti di questa equipe multidisciplinare rientrano le attività di presa in carico delle donne ad alto rischio genetico.
- **PRESA IN CARICO.** Dopo la fase di valutazione del rischio individuale di cancro della mammella/ovaio (che include la risposta del test genetico ove questo venga eseguito), deve essere offerta alla donne a riconosciuto rischio genetico la possibilità di essere seguite nel tempo dall'equipe di CGO-M/O, direttamente o attraverso un'attività di consulenza e condivisione 'in rete' con i medici specialisti che operano sul territorio. La presa in carico deve assicurare nel tempo:
 - a) l'adesione consapevole ai programmi di prevenzione /riduzione del rischio di cancro prescelti;
 - b) la risoluzione tempestiva dei momenti di approfondimento medico nel caso di sospetto tumore;
 - c) l'aiuto alla risoluzione di problematiche non mediche (incluso, ove richiesto, un sostegno psicologico specialistico);
 - d) un'informazione aggiornata sulle scelte disponibili in relazione agli avanzamenti delle conoscenze.
- **AUDIT.** Deve essere previsto un programma di controllo del processo di CGO-M/O che includa la valutazione degli aspetti medici, psicologici e sociali della consulenza e di ogni intervento ad essa correlato. Tutte le procedure del percorso di CGO-M/O (test genetico, esami di sorveglianza, etc.) devono essere soggette ad un programma di controllo di qualità.

2.1 CONTENUTI E MODALITA'

I contenuti e le modalità di effettuazione della CGO-M/O devono essere illustrati nelle loro linee generali nel momento in cui viene proposta / richiesta una CGO.

Durante lo svolgimento delle varie fasi della CGO-M/O, debbono essere adeguatamente forniti sia i contenuti di tipo informativo (inclusi i limiti dei test e delle opzioni disponibili) che quelli di counseling (relativi agli aspetti personali più rilevanti messi in gioco dalla diagnosi genetica).

RACCOMANDAZIONI (LdC grado A)

- **INFORMAZIONI SUI CONTENUTI PRIMA DELLA CGO-M/O.** Le donne inviate in CGO-M/O devono ricevere prima del colloquio materiale informativo standard che descriva il processo della CGO-M/O, le informazioni da raccogliere prima del colloquio, gli argomenti che verranno discussi e un materiale informativo sui tumori ereditari della mammella e dell'ovaio e sul test genetico.
- **ASPETTATIVE E PREOCCUPAZIONI.** Devono essere tenute in considerazione le aspettative e le preoccupazioni delle donne che si presentano in CGO-M/O attraverso l'acquisizione di informazioni relative alle motivazioni personali e alle conoscenze già in possesso sulla genetica e sulla prevenzione oncologica.
- **STORIA FAMILIARE.** Deve essere raccolta una storia familiare almeno fino ai parenti di terzo grado; per un'accurata valutazione del rischio è importante avere informazioni sull'età alla diagnosi dei familiari affetti e sull'età attuale dei familiari non affetti. La validazione dei casi riferiti mediante acquisizione della relativa documentazione clinica deve essere sempre effettuata ove possibile ma soprattutto nel caso in cui si stiano valutando importanti decisioni cliniche (es. chirurgia profilattica).
- **STORIA PERSONALE.** Deve essere raccolta un'adeguata storia personale che comprenda i fattori di rischio noti per il tumore della mammella (storia riproduttiva, uso di ormoni, precedenti biopsie).
- **STIMA DEI RISCHI DI MUTAZIONE.** Durante la CGO-pre test deve essere offerta una stima del rischio individuale di mutazione. Per quanto riguarda il rischio di mutazione BRCA, la presenza di almeno uno dei criteri di invio alla CGO-M/O in un soggetto affetto da tumore della mammella o dell'ovaio/tuba corrisponde ad una probabilità di mutazione maggiore $\geq 10\%$. Qualora vengano offerte anche stime individuali basate su metodi riconosciuti a livello internazionale (es. BOADICEA, BRCAPRO, Tyrer-Cuzick), queste stime devono essere accompagnate da informazioni sulle incertezze ad esse collegate. [2013]
- **TEST GENETICO.** La proposta di eseguire o non eseguire il test genetico, i limiti del test e l'interpretazione dei possibili risultati del test devono essere discussi con il soggetto durante la CGO pre-test tenendo conto del grado di comprensione dell'utente, in modo da fornire un'informazione completa che consenta alla persona di effettuare una scelta libera e consapevole. Durante la CGO post-test, il risultato (ed i limiti) del test genetico eseguito devono essere discussi in relazione al contesto specifico in cui il test è stato effettuato, con particolare riferimento alla valutazione post-test del rischio di cancro e all'utilizzo del risultato nella famiglia. [2013]
- **STIMA DEI RISCHI DI CANCRO.** Durante la CGO-post test deve essere offerta una stima del rischio individuale di cancro. Questo rischio può essere presentato a diverse scadenze temporali (5, 10 o più anni) o in riferimento all'intero arco di vita. Queste stime devono essere basate su metodi riconosciuti a livello internazionale (es. BOADICEA, BRCAPRO, Tyrer-Cuzick) e accompagnate da informazioni sulle incertezze ad esse collegate. Inoltre, le stime devono essere presentate secondo più modalità (es. un rischio numerico e un rischio qualitativo). [2013]
- **OPZIONI PREVENTIVE.** Deve essere offerta una discussione dei vantaggi e dei limiti connessi alle opzioni mediche disponibili per la diagnosi precoce/riduzione del rischio del carcinoma mammario e del carcinoma ovarico. Devono, inoltre, essere date informazioni generali sulla storia naturale e sulle possibilità terapeutiche che si aprono a seguito della diagnosi di tali patologie. Gli aspetti connessi alla prevenzione/riduzione del rischio e/o delle conseguenze del cancro devono essere parte integrante del/i colloquio/i che precedono la

decisione di effettuare il test genetico. In presenza di diagnosi genetica, durante la restituzione del risultato del test genetico e nei contatti di follow-up/presa in carico, deve essere offerta la possibilità di una discussione multidisciplinare. [2013]

- **RELAZIONE SCRITTA.** Al termine della CGO-M/O diagnostica, deve essere inviata una relazione scritta sui contenuti che includa l'informazione sul rischio individuale e le opzioni di sorveglianza/riduzione del rischio ritenute appropriate.
- **PRESA IN CARICO.** Ai soggetti a rischio genetico di cancro (o a rischio equivalente) deve essere offerto un percorso di presa in carico multidisciplinare che abbia l'obiettivo di facilitare la comunicazione tra i professionisti coinvolti nell'erogazione delle prestazioni cliniche e di aiutare la persona a: i) aderire ai programmi di prevenzione scelti; ii) superare i momenti di difficoltà legati ad approfondimenti diagnostici/diagnosi di cancro; iii) inserire in modo positivo le problematiche legate alla diagnosi genetica nella propria vita di relazione e familiare. [2013]

3. TEST GENETICO

La responsabilità della proposta del test genetico è del genetista operante nell'equipe di CGO-M/O. L'indicazione al test genetico si basa sulla presenza dei criteri di invio alla CGO-M/O elencati al punto 1.1. Questa presenza deve essere valutata in riferimento alla situazione specifica del soggetto (es. dimensioni della famiglia, qualità delle informazioni disponibili).

L'esecuzione del test genetico deve essere valutata caso per caso quando il test genetico non sia proposto dal genetista ma venga ugualmente richiesto dalla persona adeguatamente informata in colloqui di CGO-M/O. In tutti i casi, la scelta di effettuare il test deve essere autonoma e consapevole; inoltre, la persona che ha scelto di effettuare un test può revocare in ogni momento il suo assenso e/o cambiare le modalità di restituzione del risultato.

Il test genetico deve essere eseguito in un laboratorio specialistico con esperienza nel settore, che partecipi a controlli di qualità esterni, secondo le direttive dell'accordo Stato-Regioni sulle strutture di genetica (vedi parte generale), e sia inserito in reti collaborative nazionali/internazionali per gli aspetti di ricerca, con particolare riferimento alla problematica delle varianti di incerto significato (VUS), al fine di favorire lo sviluppo delle conoscenze in questo settore e di assicurare un corretto passaggio delle conoscenze dalla ricerca all'assistenza [2013]

L'interpretazione del risultato del test genetico ai fini clinici è responsabilità del medico genetista che fornisce la CGO-M/O (vedi parte generale).

RACCOMANDAZIONI (LdC grado A)

Ove possibile, il test genetico deve essere condotto inizialmente su un familiare affetto da tumore della mammella o dell'ovaio. Il test genetico è infatti un processo a due fasi:

- **FASE 1. Ricerca della mutazione in un familiare affetto.**

Il test genetico inizia con l'analisi dei geni candidati (BRCA1, BRCA2; in casi particolari p53, PTEN) nel DNA estratto da sangue periferico di un individuo affetto da tumore.

Se sono disponibili più familiari con diagnosi di tumore, il test genetico deve essere eseguito sul soggetto con la più alta probabilità di essere portatore di mutazione (età giovane alla diagnosi, tumori bilaterali o multipli, istologia del tumore più suggestiva, caratteristiche biologiche).

La ricerca di mutazione non nota deve tendere all'utilizzo di metodiche che consentano l'individuazione di alterazioni patogenetiche con una sensibilità il più possibile vicina al 100%. In particolare, i geni BRCA devono essere analizzati interamente mediante analisi di sequenza (esoni + giunzioni esone-introne) e grossi riarrangiamenti genomici coinvolgenti questi loci genici devono essere esclusi mediante MLPA (o tecniche equivalenti).

La classificazione delle varianti identificate deve seguire criteri internazionali ed il referto deve contenere informazioni sull'interpretazione delle varianti identificate rispetto al quesito clinico posto (i.e. presenza di variante associata *ad alto rischio* di tumore della mammella e/o dell'ovaio,

cosiddette *varianti patogenetiche*). Il laboratorio deve avere protocolli di periodica rivalutazione delle varianti di incerto significato (VUS=Variant of Unknown Significance). E' responsabilità del laboratorio comunicare al medico genetista che aveva richiesto l'analisi l'eventuale successiva riclassificazione delle VUS in varianti patogenetiche o di scarso/nullo significato clinico.

Quando il significato della mutazione identificata nel malato rimane incerto (VUS), l'eventuale esecuzione del test genetico in altri membri della famiglia deve essere proposta al solo scopo di chiarire il ruolo biologico di quella mutazione e non come test di tipo predittivo.

Il medico genetista dell'equipe di CGO-M/O è responsabile dell'aggiornamento del paziente/famiglia qualora la riclassificazione della VUS cambi l'utilizzo del risultato del test genetico a scopo clinico.

Quando il test genetico sul malato non porta all'identificazione di alcuna mutazione, il test viene considerato non conclusivo per l'interpretazione della storia di quella famiglia i cui membri non potranno sapere se c'è un gene alterato in famiglia (test non informativo).

- FASE 2. Test predittivo (test specifico per mutazione conosciuta).

Quando una mutazione patogenetica viene identificata in una famiglia, è possibile mettere a disposizione dei consanguinei un test specifico che valuta la presenza o meno nei singoli membri della famiglia di quel preciso difetto genetico (cosiddetto *test genetico predittivo*).

Ove possibile, è importante confermare la presenza della mutazione in individui con diagnosi di cancro appartenenti alla famiglia nucleare del soggetto a cui si propone il test (genitore, fratria).

Inoltre, il test mutazione-specifico deve essere proposto ai soggetti con diagnosi di cancro indipendentemente dalla presenza di famigliari sani interessati al test qualora il risultato del test sia utile nella programmazione del follow-up relativamente al rischio di nuovi tumori primitivi. [2013]

Il test genetico predittivo per forme di predisposizione al tumore della mammella e/o dell'ovaio deve essere proposto solo a persone adulte, in grado di formulare un consenso consapevole (generalmente si può considerare un'età non inferiore a quella legale - 18 anni).

Il coinvolgimento dei famigliari nel percorso di CGO-M/O deve sempre seguire i principi di rispetto della privacy del soggetto identificato come portatore di mutazione. E' auspicabile che l'informazione ai famigliari venga data dal soggetto stesso o da altri membri della famiglia a conoscenza della disponibilità del test. L'equipe di CGO-M/O deve rendersi disponibile a facilitare il passaggio dell'informazione genetica e solo in casi particolari/motivati può essere tentato il contatto con i famigliari senza il coinvolgimento/assenso del soggetto venuto in CGO, nel rispetto della normativa sulla privacy. [2013]

RACCOMANDAZIONE (LdC grado B) [2013]

Se non sono disponibili famigliari con diagnosi di tumore della mammella e/o dell'ovaio, il test genetico può essere offerto direttamente all'individuo della famiglia che ha richiesto la CGO-M/O oppure, se presente, ad altro membro della famiglia con più alta probabilità di essere portatore di mutazione.

I limiti connessi all'interpretazione del risultato del test nel caso di test non informativo devono essere adeguatamente discussi in sede di CGO-M/O e riportati nella relazione scritta redatta al termine della CGO diagnostica.

4. RISCHIO DI CANCRO [2013]

4.1 Tumore della mammella

In CGO-M/O, la stima del rischio di cancro della mammella in donne sane viene discussa principalmente in relazione agli scenari di prevenzione proposti per i seguenti profili di rischio

individuati oltre al rischio della popolazione generale (utilizzato come riferimento e definito come “basso rischio”): 1) rischio moderato; 2) alto rischio non su base genetica; 3) alto rischio genetico equivalente; 4) alto rischio genetico accertato.

Questo rischio può essere presentato a diverse scadenze temporali (5, 10 o più anni) o in riferimento all'intero arco di vita. Nel documento le stime presentate sono quelle relative al rischio cumulativo nel corso della vita (fino a 75 anni).

La responsabilità della valutazione del rischio di cancro della mammella (e dell'ovaio) nei soggetti afferenti alla CGO-M/O può rientrare come responsabilità d'equipe all'interno di un percorso multidisciplinare.

Nel caso in cui non vi siano i criteri per l'esecuzione del test genetico, al termine della CGO-M/O il genetista può fornire una valutazione del rischio di cancro della mammella ma deve inviare la donna per la valutazione completa al centro che ha in carico la donna per i controlli preventivi o, se la donna non ha avviato alcun tipo di controllo, ad una struttura di riferimento (ove possibile, una struttura di senologia che si avvalga della collaborazione di un medico genetista).

Nel caso in cui sia stato effettuato il test genetico, la stima del rischio di cancro della mammella (e dell'ovaio) deve essere discussa dal medico genetista nell'ambito della CGO-M/O post-test. Tale stima deve essere derivata da metodi riconosciuti dalla letteratura internazionale (es. BRCAPRO, BOADICEA, Tyrer-Cuzick), documentata e presentata in modo da far comprendere sia il rischio relativo che il rischio assoluto nelle fasce d'età d'interesse/nella vita ed evidenziando i limiti delle stime possibili.

RACCOMANDAZIONE (LdC grado B) [2013]

Durante la CGO-post test deve essere valutato il profilo di rischio di cancro della mammella:

0. RISCHIO POPOLAZIONE GENERALE. Rischio stimato < 15%

1. RISCHIO MODERATO. Rischio nella vita stimato compreso tra 15 e 29%

2. ALTO RISCHIO NON SU BASE GENETICA. Rischio nella vita stimato $\geq$ 30%

3. ALTO RISCHIO GENETICO EQUIVALENTE. Probabilità di mutazione BRCA o p53 >30% in soggetti che non hanno effettuato il test genetico (soggetti che non vogliono eseguire il test predittivo; soggetti con il 50% di probabilità di essere portatori di mutazione appartenenti ad una famiglia con probabilità di mutazione >60% non testata o con test non informativo)

4. ALTO RISCHIO GENETICO PER MUTAZIONE ACCERTATA. Rischio nella vita stimato >30% per le donne portatrici di varianti patogenetiche. Questo rischio non è applicabile alle donne portatrici di varianti di incerto significato (VUS) che devono essere valutate considerando il risultato del test come non informativo.

4.2 Tumore dell'ovaio

Per quanto riguarda la stima del rischio di tumore ovarico, in assenza di metodi di comprovata validità con cui effettuare la stima del rischio ed in relazione al fatto che la principale utilità clinica di una tale valutazione è legata all'eventuale decisione della donna di effettuare la chirurgia profilattica, viene proposto di discutere questi aspetti (stime, limiti delle stesse) solo nel caso in cui la donna stia prendendo in considerazione questo tipo di decisione.

RACCOMANDAZIONE (LdC grado B) [2013]

Nei casi senza mutazione patogenetica BRCA accertata, la stima del rischio di tumore ovarico ed i limiti di questa stima vengono discussi principalmente in relazione all'eventuale decisione della

donna di sottoporsi a chirurgia profilattica (salpingo-ooforectomia bilaterale).

5. SCENARI DI PREVENZIONE

Sulla base della stima del rischio di cancro della mammella discussa in CGO-M/O, alle donne sane vengono proposti diversi scenari di prevenzione per i seguenti profili di rischio individuati oltre al rischio della popolazione generale (utilizzato come riferimento e definito come “basso rischio”): 1) rischio moderato; 2) alto rischio non su base genetica; 3) alto rischio genetico equivalente; 4) alto rischio genetico accertato.

Per i profili 3 e 4, al termine della CGO-M/O il genetista deve poter offrire una modalità di presa in carico (si veda il paragrafo successivo).

Per i profili di rischio 1 e 2, al termine della CGO-M/O il genetista deve inviare la donna per la valutazione completa al centro che ha in carico la donna per i controlli strumentali o, se la donna non ha avviato alcun tipo di controllo, ad una struttura di riferimento (ove possibile, una struttura di senologia all'interno della cui equipe multidisciplinare operi un medico genetista).

5.1 RISCHIO MODERATO

RACCOMANDAZIONI (*LdC grado B*) [2013]

- Le donne devono essere adeguatamente informate sui pro e contro dell'effettuazione di procedure di sorveglianza in relazione all'età e alla presenza di storia familiare per carcinoma mammario
- Prima dei 40 anni non si deve raccomandare alcun intervento specifico
- Tra i 40 e 49 anni viene suggerita la mammografia annuale
- Dai 50 anni, la mammografia annuale può essere considerata entro strategia personalizzata
- La risonanza magnetica mammaria può essere proposta solo entro studi approvati dal Comitato Etico

5.2 ALTO RISCHIO NON SU BASE GENETICA

RACCOMANDAZIONI (*LdC grado B*) [2013]

- Le donne devono essere adeguatamente informate sui pro e contro dell'effettuazione di procedure di sorveglianza in relazione all'età e alla presenza di storia familiare per carcinoma mammario
- Prima dei 40 anni non si deve raccomandare alcun intervento specifico
- Dai 40 viene suggerita la mammografia annuale
- La risonanza magnetica mammaria può essere proposta solo entro studi approvati dal Comitato Etico

5.3 DONNE CON MUTAZIONE BRCA o P53 o CON RISCHI EQUIVALENTI

Presupposti indispensabili alla realizzazione nel tempo di un migliore utilizzo delle opzioni preventive disponibili, per ogni singola donna a rischio genetico, sono sia l'esperienza nelle specifiche problematiche cliniche da parte dei singoli operatori coinvolti nell'esecuzione delle procedure diagnostiche che la presenza di un approccio multidisciplinare al problema.

RACCOMANDAZIONI (*LdC grado A*)

- **SORVEGLIANZA:** Strategie individualizzate devono essere sviluppate per donne con mutazione BRCA o p53 e per donne con rischi equivalenti di carcinoma mammario e/o

ovarico.

- **OPZIONI CHIRURGICHE DI RIDUZIONE DEL RISCHIO.** Devono essere fornite a tutte le donne con mutazione BRCA, p53 o donne con rischi equivalenti, informazioni sulla mastectomia bilaterale come strategia di riduzione del rischio di carcinoma mammario e sulla salpingo-ooforectomia bilaterale come strategia di riduzione del rischio di carcinoma ovarico e come possibile strategia di riduzione del rischio di carcinoma mammario. Le opzioni chirurgiche di riduzione del rischio di carcinoma mammario e ovarico rappresentano atti irreversibili che possono avere anche gravi ripercussioni psicologico-relazionali (mastectomia profilattica) e/o fisiologiche (ovariectomia in età premenopausale). Inoltre, la chirurgia profilattica diminuisce in modo significativo ma non elimina la possibilità che la malattia si sviluppi. Pertanto, prima di arrivare ad una decisione di questo tipo, ogni donna deve poter considerare adeguatamente gli aspetti medici e non medici di questa scelta.

RACCOMANDAZIONI (LdC grado C)**

- **OPZIONI MEDICHE DI RIDUZIONE DEL RISCHIO.** Devono essere fornite alle donne sane ad alto rischio genetico interessate a questo tipo di terapia informazioni complete sugli effetti collaterali e sull'efficacia della chemioprevenzione con tamoxifen (o raloxifen) mediante un counseling oncologico mirato. Si ritiene che l'ambito migliore per considerare questa opzione rimanga quello degli studi clinici, data l'importanza delle problematiche ancora non risolte. Al momento attuale non si dispone di evidenze di riduzione di mortalità a seguito dell'utilizzo di queste terapie. Inoltre, il beneficio in termini di riduzione d'incidenza del tumore mammario è limitato ai tumori positivi per i recettori degli estrogeni; pertanto, nelle donne BRCA1 (che sviluppano principalmente tumori estrogeno-negativi) ci si attende un beneficio ancora più limitato. Infine, vi sono degli effetti negativi associati a queste terapie che includono un rischio aumentato di tumore dell'endometrio ed un rischio aumentato di eventi tromboembolici. [2013]

** Il disaccordo su questo argomento è presente anche tra i componenti del Gruppo di Lavoro (vedi anche paragrafo successivo).

5.3.1 OPZIONI DI PREVENZIONE PER SOGGETTI A RISCHIO GENETICO

I programmi di prevenzione ritenuti appropriati per i soggetti a rischio genetico (profili 3 e 4) individuabili dopo la CGO-M/O diagnostica sono illustrati nelle loro linee generali già in fase di discussione dei contenuti della CGO-M/O (limiti e vantaggi delle varie opzioni).

Lo schema sotto riportato riflette il consenso raggiunto dai membri del sottogruppo Mammella-Ovaio delle LG regionali.

DONNE

OPZIONE	AZIONE	MODALITA'	* Forza della raccomandazione
Mammella:			

Autopalpazione	Non raccomandata. Si ribadisce tuttavia l'opportunità di non sottovalutare minimi segni di malattia (breast awareness).	-	D
Visita senologica	Non raccomandata come sola misura di prevenzione	-	D
Ecografia	Non raccomandata come misura di prevenzione ma considerarlo: * Quando la sorveglianza RMM è normalmente offerta ma non è possibile (per esempio, a causa di claustrofobia) * Per definire le anomalie rilevate alla mammografia o risonanza magnetica	-	D
Mammografia	Raccomandata come misura di prevenzione in abbinamento alla RMM. Non raccomandata sotto i 30 anni. Offrire la sorveglianza annuale mammografica alle donne di età compresa tra 30-39 anni solo come parte di uno studio di ricerca approvato.	- dai 40 anni per rischio BRCA-associato - dai 50 anni per rischio p53-associato - annuale	A
Risonanza magnetica mammaria (RMM)	Raccomandata come misura di prevenzione in abbinamento alla mammografia. Non raccomandata sotto i 20 anni. Offrire la sorveglianza annuale dai 50anni entro strategia personalizzata.	- dai 20 ai 49 anni per rischio p53-associato - dai 30 ai 49 anni per rischio BRCA-associato - annuale	A
Chirurgia profilattica	Devono essere fornite informazioni generali sulla mastectomia bilaterale come opzione di riduzione del rischio di malattia. Qualora la donna dimostri interesse, le informazioni devono essere approfondite durante specifiche sedute di CGO-M/O alla presenza del chirurgo e dello psicologo per una discussione esaustiva dei rischi e dei risultati funzionali. Devono essere fornite informazioni generali sulla salpingo-ooforectomia bilaterale come opzione di riduzione del		B

	rischio di carcinoma mammario.	
Chemio-prevenzione con SERM	BRCA1: Solo all'interno di un protocollo di ricerca su base collaborativa nazionale e/o internazionale. BRCA2, p53 e rischi equivalenti: offrire adeguato counseling oncologico su benefici attesi ed effetti collaterali alle donne che prendono in considerazione/chiedono informazioni su questo tipo di opzione di riduzione del rischio.	Non è stato raggiunto un accordo sulla forza della raccomandazione (B / C)
Ovaio:		
Sorveglianza ginecologica	Nelle portatrici di mutazioni BRCA che non optano per l'annessiectomia profilattica al completamento dell'attività riproduttiva o comunque dopo i 30 anni di età, può essere raccomandata l'esecuzione di visita ginecologica, ecografia transvaginale e dosaggio del Ca 125, dopo discussione informata della mancanza di dati certi sui vantaggi e dei potenziali rischi collegati all'esecuzione di questi esami.	-dai 30 anni -ogni 6 mesi C
Chirurgia profilattica	Devono essere fornite informazioni generali sulla salpingo-ooforectomia bilaterale come opzione di riduzione del rischio di malattia e sul rapporto rischi-benefici delle due scelte strategiche (sorveglianza vs chirurgia) in età pre-menopausale e in età post-menopausale. La chirurgia profilattica deve essere raccomandata come opzione principale da considerare a partire dai 40 anni o al completamento del desiderio di maternità. Qualora la donna effettui l'intervento, deve essere impostato un programma di follow-up e prevenzione dell'osteoporosi e dei rischi cardio-vascolari indotti dalla menopausa chirurgica precoce.	A
Terapia ormonale sostitutiva (HRT)	L'utilizzo della HRT deve essere attentamente valutato su base clinica e devono essere illustrati i potenziali vantaggi e svantaggi della terapia in discussione. L'uso della HRT nelle donne a rischio deve essere limitato il più possibile, nel tempo e nel tipo di dosaggio.	B
Contraccettivi orali	Donne con più di 35 anni con storia familiare di carcinoma mammario devono essere informate dell'aumento di rischio di carcinoma mammario associato con l'assunzione della pillola contraccettiva. Per le donne portatrici di mutazione BRCA, devono essere discussi gli effetti opposti della pillola contraccettiva sul rischio di carcinoma mammario e ovarico (aumento di rischio mammario, protezione contro tumore ovarico). Tuttavia, generalmente, l'assunzione di	B

	contraccettivi orali non deve essere presa in considerazione solo come opzione di riduzione del rischio di carcinoma ovarico.	
--	---	--

* Forza delle raccomandazioni:

A= fortemente raccomandata ; B= dubbi sul fatto che debba essere sempre raccomandata ; C= sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione ; D= non raccomandata ; E= si sconsiglia fortemente la procedura

UOMINI PORTATORI DI MUTAZIONE BRCA

Al momento attuale non vengono proposti programmi di sorveglianza specifici agli uomini portatori di mutazione BRCA identificati nel corso della CGO (uomini con tumore della mammella considerati come caso indice della famiglia e uomini in primo grado con un soggetto portatore di mutazione che potrebbero, se portatori, aver trasmesso la mutazione alle loro figlie).

6. PRESA IN CARICO ALTO RISCHIO GENETICO

Dopo la fase diagnostica, vi è la necessità di fornire ulteriori prestazioni assistenziali sia alla persona che ha concluso l'iter diagnostico ed inizia quello di prevenzione per alto rischio genetico (profili 3 e 4) sulla base della valutazione effettuata, sia ai suoi familiari che potenzialmente sono interessati ad iniziare l'iter diagnostico.

RACCOMANDAZIONI (*LdC grado A*)

- Dopo la fase di valutazione del rischio individuale (che include la risposta del test genetico ove questo sia stato eseguito), deve essere offerta alla donna la possibilità di essere seguita nel tempo dall'equipe di CGO-M/O. Nelle fasi immediatamente successive alla comunicazione dell'esito del test genetico deve essere assicurata la possibilità di un supporto psicologico. Nel tempo, deve essere aiutata la fruizione corretta delle informazioni disponibili dopo la prima CGO-M/O all'interno del gruppo familiare allargato.
- Dopo la fase di valutazione del rischio individuale devono, inoltre, essere fornite indicazioni sulle modalità di accesso alle strutture in grado di assicurare un'adeguata gestione delle attività cliniche previste dai programmi di prevenzione/riduzione del rischio. L'organizzazione delle stesse deve tenere conto delle peculiari problematiche mediche e non mediche presenti in questa tipologia di utenti ad alto rischio (sorveglianza in più organi, con più metodiche e con intervalli brevi).
- L'equipe di CGO-M/O deve poter fornire ai soggetti ad alto rischio genetico una modalità di presa in carico che sia in grado nel tempo di facilitare la comunicazione tra l'utente e gli operatori sanitari coinvolti nell'esecuzione delle procedure previste dal programma di prevenzione scelto dall'utente (e tra gli stessi operatori tra di loro), fornire adeguato sostegno nei momenti critici legati alle procedure diagnostiche, aiutare a comprendere ed affrontare le implicazioni non mediche della diagnosi genetica e mantenere nel tempo un corretto aggiornamento delle informazioni su cui sono basate le scelte di prevenzione.[2013]

7. TERAPIA

L'impatto della diagnosi genetica sulla terapia del carcinoma mammario o ovarico è oggi principalmente limitato alla scelta del tipo di terapia chirurgica (conservativa vs mastectomia). Le scelte di terapia medica sono legate esclusivamente allo stadio e alle caratteristiche istologiche e molecolari della malattia e non sono condizionate dalla presenza di una mutazione ereditaria.

RACCOMANDAZIONI (*LdC grado A*)

- Per le donne con carcinoma mammario o ovarico identificate dopo la diagnosi di malattia come portatrici di mutazione BRCA (o rischi equivalenti) devono essere discusse le indicazioni di prevenzione considerate per le donne a rischio tenuto conto del rischio di seconda neoplasia.
- Per le donne portatrici già note di mutazione BRCA (o rischi equivalenti) nel momento in cui viene fatta diagnosi di carcinoma mammario, la scelta chirurgica (conservativa vs mastectomia) deve essere discussa con la paziente in modo approfondito.

RACCOMANDAZIONE (LdC grado B) [2013]

- Deve essere prevista la possibilità di offrire un percorso di CGO (e test genetico) in tempi rapidi alle donne che, al momento della diagnosi di cancro della mammella, richiedano una valutazione del proprio rischio genetico in relazione alla scelta chirurgica (conservativa vs mastectomia).

8. PRIORITÀ PER L'IMPLEMENTAZIONE

Esistono numerose incertezze sull'entità dei benefici netti associati all'avvio di un percorso di CGO-M/O e nel nostro Paese non vi sono ancora consolidate esperienze di programmi organizzati di valutazione e gestione del rischio eredo-famigliare di tumore della mammella a cui fare riferimento.

Inoltre, l'opportunità di avviare un tale programma va attentamente considerata qualora non sia possibile prevedere un adeguato investimento nella fase di valutazione del programma stesso (e di ricerca sanitaria).

Tuttavia, per **offrire una corretta risposta alle domande di salute/prevenzione** delle donne liguri con familiarità o con diagnosi di tumore della mammella/ovaio, (domande in parte divenute sempre più mirate sul "test genetico" in relazione alle notizie diffuse dai mezzi d'informazione), si ritiene che le LG regionali (particolarmente in assenza di linee guida nazionali) rappresentino un importante primo passo in questa direzione. Peraltro, le LG non migliorano la qualità delle attività assistenziali se non vengono adeguatamente introdotte nei comportamenti degli operatori sanitari. Ad esse si deve far riferimento nella definizione dei percorsi diagnostico-terapeutici e dei protocolli di erogazione delle singole prestazioni, individuando i comportamenti adeguati (e non adeguati) e le responsabilità operative sulla base dell'organizzazione e degli expertise presenti nelle strutture del SSR.

Sulla base di queste considerazioni, le azioni considerate prioritarie per favorire un corretto utilizzo delle LG regionali sono le seguenti:

1. Definizione di PDTA aziendali/inter-aziendali per le donne ad alto rischio genetico

Le aziende sanitarie che offrono CGO-M/O devono definire PDTA specifici per assicurare la corretta diagnosi e presa in carico delle donne ad alto rischio di Tumore Ereditario della Mammella/Ovaio (TEMO).

La definizione dell'organizzazione e delle responsabilità delle diverse strutture che sono coinvolte nelle diverse attività assistenziali (e dei singoli operatori entro le strutture) dovranno tener conto a) del forte contenuto inter-/ multi-disciplinare delle attività erogate, b) della centralità della scelta consapevole tra le varie opzioni disponibili da parte delle donne, variabile nel tempo in relazione all'età, alle scelte di vita, e c) dell'importanza di contribuire alla ricerca sanitaria in questo settore.

La vera sfida nell'applicazione delle LG è quella di riuscire a concretizzare uno "screening personalizzato/umanizzato" per donne che affrontano decisioni talora drastiche (chirurgia profilattica) per prevenire il tumore e che avranno diagnosi di tumore durante (nonostante, direbbero molte di loro) lo screening in un numero non trascurabile (Life Time Risk 50%). Le modalità organizzative e di presa in carico condizionano fortemente la possibilità dei singoli

operatori di fornire quel supporto decisionale ed empatico che deve far parte delle “prestazioni” erogate (le LG fanno costante riferimento alla necessità di scelte consapevoli e di supporto psicologico che non possono essere momenti puntuali ma si devono inserire in una relazione continua operatori – donna/famiglia).

2. Coordinamento e Registrazione attività regionali di CGO-M/O con report periodici di attività

Dato che si tratta di un settore con numeri di prestazioni relativamente limitati, è necessario che vengano definiti anche accordi inter-aziendali al fine di formalizzare alcuni aspetti di rilevanza regionale (es. miglior utilizzo dell’expertise professionale presente in regione, monitoraggio delle attività, ricerca sanitaria) e creare operativamente una “rete regionale TEMO”, propedeutica a futuri programmi regionali organizzati.

La disponibilità di flussi costanti di informazione sulle prestazioni sanitarie erogate è un essenziale strumento di programmazione e di ricerca sanitaria. Oltre ad alcune informazioni ricavabili dai flussi regionali (ad esempio grazie all’introduzione di codici

regionali specifici come deciso in altre regioni), è importante definire forme specifiche di registrazione dati (es. registro TEMO) che consentano di costruire un sistema informativo dedicato a questo settore che sia utile a livello assistenziale (sistemi gestionali) e di ricerca (partecipazione/promozione di iniziative nazionali/internazionali).

9. PRIORITÀ DI RICERCA SANITARIA

Il leitmotiv di queste LG è il riferimento ai limiti delle conoscenze in ogni fase cruciale del percorso di CGO-M/O (valutazione del rischio, interpretazione del risultato del test genetico, entità dei benefici netti).

Lo sviluppo di un programma di ricerca nazionale appare indispensabile per affrontare molti dei temi prioritari che sono legati alla possibilità di seguire prospetticamente coorti di donne ad alto rischio genetico.