

**LINEE GUIDA REGIONALI PER LE  
SINDROMI EREDITARIE AD ALTO RISCHIO 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**

### 1.0 LINEE GUIDA DI RIFERIMENTO

Le linee guida (LG) individuate come riferimento sono:

<b>Estensori</b>	<b>Titolo</b>	<b>Anno</b>	<b>Referenze</b>
The French National Ad Hoc Committee	Recommendations for medical management of hereditary breast and ovarian cancer: The French National Ad Hoc Committee	1998	Annals of Oncology 9: 939-50
National Health and Medical Research Council (Australian Cancer Network)	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	2003	Clinical Practice Guidelines in oncology – v.1.2003 e v. 1.2005
National Institute of Clinical Excellence (NICE) ScHARR, University of Sheffield	Clinical Guidelines for The Classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care.	2003  May 2004	Second consultation draft October 2003  Final draft NICE guideline CG014

#### Commento

Il confronto delle posizioni espresse nelle 4 LG evidenzia differenze, più o meno evidenti, 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.

Poiché mancano su questi argomenti evidenze scientifiche forti dal punto di vista metodologico, i livelli di evidenza su cui si basano tutte le linee guida sono necessariamente quelli di grado più basso (serie di casi, opinioni di esperti).

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 DIAGNOSTICI [CRITERI di INVIO alla CONSULENZA GENETICA ONCOLOGICA per i TUMORI della MAMMELLA e/o dell' OVAIO (CGO-M/O)]

I seguenti criteri di riferimento vengono utilizzati in sede di Consulenza Genetica Oncologica specialistica per i tumori della Mammella e dell'Ovaio (CGO-Mammella/Ovaio, di seguito indicata come CGO-M/O) per proporre approfondimenti atti a valutare la presenza di una situazione di alto rischio genetico di tumore della mammella o dell'ovaio.

L'invio alla 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 uno (o più) di questi criteri.

### RACCOMANDAZIONE (tipo A)

#### STORIA PERSONALE O FAMILIARE (\*) DI :

- **Mutazione nota in un gene predisponente (BRCA1, BRCA2, P53, PTEN, ecc.)**
- **Maschio con carcinoma mammario**
- **Donna con carcinoma mammario + carcinoma ovarico**
- **Donna con carcinoma mammario:**
  - < 36 anni, con o senza storia familiare
  - < 50 anni con carcinoma bilaterale, con o senza storia familiare
  - < 50 anni +  $\geq 1$  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  $\geq 2$  parenti di primo grado (di cui uno in primo grado con lei)
- **Donna con carcinoma ovarico:**
  - + un parente di primo grado con:
    - carcinoma mammario < 50 anni
    - carcinoma ovarico a qualsiasi età
    - carcinoma mammario bilaterale
    - carcinoma mammario maschile
  - + storia familiare di carcinoma mammario o ovarico in  $\geq 2$  parenti di primo grado (di cui uno in primo grado con lei)

(\*) Presenza di un familiare di primo grado (genitore, fratello/sorella, figlio) con le caratteristiche di malattia specificate. Per il lato paterno della famiglia, considerare anche familiari di secondo grado (nonna, zie).

### LG di riferimento

Le quattro LG internazionali presentano criteri largamente sovrapponibili (ma non identici) di definizione dell'alto rischio genetico di tumore della mammella e/o dell'ovaio.

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

## 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 (vedi flow-chart – allegato 9): 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% (come paragone si noti che le LG inglesi stabiliscono una soglia del 20% e le LG francesi del 25%, lasciando però aperta una fascia di accoglimento di richiesta del test fino ad una probabilità a priori del 5%). 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 in circa il 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 30-50 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 perchè 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 familiarità la cui trattazione esula dall'obiettivo di queste LG regionali.

### 1.1.1 UTILIZZO DEI CRITERI

L'utilizzo dei criteri di invio deve essere preceduto, e accompagnato, da iniziative di presentazione degli stessi ai medici sul territorio 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.

#### RACCOMANDAZIONE (tipo 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.
- **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 SUL TERRITORIO.** E' importante che vengano previste modalità di consulenza diretta tra i medici sul territorio 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, le desidera approfondire al fine di poter decidere cosa è meglio fare per sé stesso/a), le quattro 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.

## 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 (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 sul territorio (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.

## 1.2 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.

### RACCOMANDAZIONE (tipo A)

- **EQUIPE MULTIDISCIPLINARE.** La CGO per le situazioni di alto rischio genetico di carcinoma della mammella e/o dell'ovaio (CGO-M/O) è una attività altamente specialistica che necessita di un'equipe composta da più figure professionali: tra queste sono indispensabili le figure del medico genetista con esperienza nel settore dell'oncologia e dello psicologo con esperienza nei settori dell'oncologia e/o della genetica.
- **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).
- **TEST GENETICO.** La decisione di effettuare il test genetico deve essere presa solo dopo un adeguato counselling (in genere, sono necessari più colloqui). Le donne che proseguono nel percorso di CGO-M/O 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) 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. In ogni momento l'interessato può cambiare idea riguardo l'esecuzione del test genetico o la volontà di conoscerne l'esito.
- **FOLLOW-UP.** Dopo la fase di valutazione del rischio individuale (che include la risposta del test genetico ove questo venga eseguito), deve essere proposta alla donna 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, mediante un programma che includa un supporto psicologico (in particolare nelle fasi immediatamente successive alla comunicazione del risultato del test genetico).
- **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.

Nelle LG internazionali non si fa esplicito riferimento alle professionalità da includere nel team multidisciplinare. Nelle LG regionali si è ritenuto importante raccomandare che le figure del medico genetista e dello psicologo siano entrambe presenti nello staff di un centro che offra questo tipo di CGO.

Dato il tipo di situazioni che vengono indirizzate alla CGO-M/O, gli utenti (quasi esclusivamente donne) presentano molto spesso un vissuto di malattia tumorale molto pesante, personale o familiare, e del quale sentono anche in modo particolare il “peso futuro” (il destino ad ammalarsi, il ripetersi della sofferenza vista nei propri cari su sé stessi o sui propri figli). La maggior parte delle donne che richiedono la consulenza genetica e il test genetico lo fanno proprio pensando alla futura salute propria e/o dei propri cari (figlie, sorelle), siano esse donne già con malattia o donne sane (almeno attualmente, anche dal punto di vista medico è proprio questa l'utilità principale della CGO-M/O).

Obiettivo fondamentale della CGO-M/O deve essere quello di aiutare ad integrare nel modo migliore le informazioni scientifiche disponibili sulla (eventuale) base genetica con le emozioni/paure/sensi di colpa legati all'immaginario di un futuro di malattia così da arrivare a influenzare positivamente i comportamenti sia da un punto di vista medico (scelte preventive consapevoli) che psico-sociale (qualità della vita, relazioni interpersonali-familiari). Questi due aspetti rappresentano l'oggetto primario della specializzazione professionale del medico genetista e dello psicologo, rispettivamente, e possono essere integrati ma non sostituiti da altre figure professionali.

## 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 di tipo preliminare.

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 équipe multidisciplinare le condizioni minime per una CGO adeguata..

La presenza di un équipe 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'équipe, 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.

### 1.2.1 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).**

**RACCOMANDAZIONE (tipo 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 DEL RISCHIO.** Deve essere offerta una stima del rischio individuale che sia accompagnata da informazioni sulle incertezze ad essa collegate. Inoltre, questa stima deve essere presentata secondo più modalità (es. un rischio numerico e un rischio qualitativo).
- **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.
- **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.

**LG di riferimento**

Le quattro LG internazionali 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.

## 1.2.2 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 diagnosi elencati al punto 1.1 che deve essere valutata in riferimento alla situazione specifica a cui essi sono confrontabili (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.

Il test genetico deve essere eseguito in un laboratorio specialistico con esperienza nel settore e che partecipi a controlli di qualità secondo le direttive dell'accordo stato-regioni sulle strutture di genetica (vedi parte generale).

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

### RACCOMANDAZIONE (tipo 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.

La ricerca di mutazione deve tendere all'utilizzo di metodi che consentano l'individuazione di alterazioni codificanti con una sensibilità vicina al 100%; l'intero gene deve essere analizzato. Quando il significato della mutazione identificata nel malato rimane incerto (test dubbio), 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. 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 su un individuo sano).**

Quando una mutazione viene identificata in un familiare affetto, è possibile mettere a disposizione dei parenti consanguinei un test specifico di mutazione che valuta la presenza o meno nei singoli membri della famiglia di quel preciso difetto genetico.

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).

### LG di riferimento

Le quattro LG internazionali contengono raccomandazioni generali sostanzialmente sovrapponibili.

Le LG regionali fanno riferimento LG inglesi e francesi.

Nelle LG internazionali non si fa esplicito riferimento al problema del risultato 'incerto' del test genetico condotto sul malato, cioè al fatto che una frazione considerevole (>10%) dei test BRCA1 e BRCA2 porta

all'identificazione di varianti dal significato biologico dubbio quando questi geni sono esaminati per intero con metodiche che consentono di evidenziare varianti aminoacidiche (es. dHPLC, sequenza diretta) e non solo mutazioni che introducono prematuri codoni di stop (es. PTT). Si è voluto qui esplicitare il fatto che questo problema esiste e va affrontato dal medico genetista all'interno di un'alleanza scientifica con i soggetti coinvolti in consulenza genetica.

## 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 3 famiglie. Quindi, anche dopo l'esecuzione del test genetico, in 2 su 3 famiglie considerate 'ad alto rischio' 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.

## 1.3 FOLLOW-UP

**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 sulla base della valutazione genetica effettuata, sia ai suoi familiari che potenzialmente sono interessati ad iniziare l'iter diagnostico.**

### **RACCOMANDAZIONE (tipo A)**

- **Dopo la fase di valutazione del rischio individuale (che include la risposta del test genetico ove questo venga eseguito), deve essere proposta 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'adequata 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).**

## LG di riferimento

Le quattro LG internazionali 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).

## 1.4 PREVENZIONE

**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 (vedi parte generale).**

### **RACCOMANDAZIONE (tipo 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-oforectomia 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 pre-menopausale). 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.

## LG di riferimento

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 quattro LG internazionali 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 con significato certo.*

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 differiscono da quelle presenti in letteratura per quanto riguarda il rischio di tumore mammario nelle donne BRCA1 (studi internazionali su famiglie indicano una penetranza del 32-51% a 50 anni e del 47-85% a 70 anni).

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 (anche genetici e familiari) 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 (2 su 3 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).

b) il test 'dubbio' (identificata una mutazione 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.

dHPLC) (circa 10% delle mutazioni 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 dovrà proporre l’esecuzione di ulteriori test genetici anche su altri familiari allo scopo di chiarire il potenziale significato della mutazione osservata nel (primo) malato della famiglia analizzato e, in attesa dei risultati di tali approfondimenti, 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 prona a misinterpretazioni 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).

#### 1.4.1 OPZIONI DI PREVENZIONE PER SOGGETTI A RISCHIO GENETICO

**I programmi di prevenzione ritenuti appropriati per i soggetti a rischio genetico 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).**

#### **RACCOMANDAZIONE (tipo A)**

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

#### **DONNE**

<b>OPZIONE</b>	<b>AZIONE</b>	<b>MODALITA'</b>
<b>Mammella:</b>		
<b>Autopalpazione</b>	<b>Non raccomandata come misura ‘obbligatoria’. Si inserisce nel discorso dell’opportunità di non sottovalutare minimi segni di malattia (breast awareness).</b>	<b>- mensile</b>
<b>Visita senologica</b>	<b>Non raccomandata come sola misura di prevenzione dopo i 30</b>	<b>- 6 o 12 mesi</b>

	<b>anni.</b>	
<b>Ecografia</b>	<b>Non raccomandata come misura di prevenzione</b>	-
<b>Mammografia</b>	<b>Raccomandata come misura di prevenzione in abbinamento alla RMN. Non raccomandata sotto i 30 anni.</b>	- dai 30-35 anni - annuale
<b>Risonanza magnetica</b>	<b>Raccomandata come misura di prevenzione in abbinamento alla mammografia. Non raccomandata sotto i 25 anni.</b>	- dai 25-30 anni - annuale
<b>Chirurgia profilattica</b>	<b>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.</b>	
	<b>Devono essere fornite informazioni generali sulla salpingo-forectomia bilaterale come opzione di riduzione del rischio di carcinoma mammario.</b>	
<b>Chemioprevenzione</b>	<b>Solo all'interno di un protocollo di ricerca su base collaborativa nazionale e/o internazionale.</b>	
<b>Ovaio:</b>		
<b>Visita ginecologica</b>	<b>Raccomandata in abbinamento all'ecografia transvaginale e al CA-125 dai 30 anni.</b>	- dai 30 anni - 2-3 volte all'anno
<b>Ecografia transvaginale</b>	<b>Raccomandata in abbinamento al CA-125 e visita clinica dai 30 anni.</b>	- dai 30 anni - 2-3 volte all'anno
<b>CA-125</b>	<b>Raccomandato in abbinamento all'ecografia transvaginale e visita clinica dai 30 anni.</b>	- dai 30 anni - 2-3 volte all'anno
<b>Chirurgia profilattica</b>	<b>Devono essere fornite informazioni generali sulla salpingo-forectomia 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.</b>	

<b>Terapia ormonale sostitutiva (HRT)</b>	<b>L'utilizzo della HRT deve essere 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>
<b>Contraccettivi orali</b>	<b>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>

## UOMINI PORTATORI DI MUTAZIONE BRCA

OPZIONE	DESCRIZIONE
<b>Autopalpazione</b>	<b>Si inserisce nel discorso dell'opportunità di non sottovalutare minimi segni di malattia (breast awareness).</b>
<b>Visita senologica</b>	<b>Raccomandata una valutazione di base</b>
<b>Mammografia</b>	<b>Eventuale valutazione di base, da ripetere annualmente in presenza di ginecomastia o densità parenchimale/ghiandolare.</b>

## LG di riferimento e commenti

**AUTOPALPAZIONE.** Viene proposta esplicitamente dalle LG americane e francesi (in cui, però, si dice che 'non deve essere visto come atto "obbligatorio"). Si inserisce nel discorso dell'opportunità di non sottovalutare minimi segni di malattia da parte della donna (breast awareness) nelle LG inglesi e australiane. Le LG regionali fanno riferimento al discorso generale della 'breast awareness' riportato nelle LG inglesi e australiane.

**VISITA CLINICA.** Viene proposta esplicitamente dalle LG francesi (2-3 volte all'anno; età minima 20 anni) e australiane (1-2 volte all'anno). Le LG regionali fanno riferimento alle LG australiane.

**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 ...") e dalle LG inglesi ("sulla base delle evidenze attuali, la risonanza magnetica e l'ecografia non devono essere usate nella pratica routinaria di sorveglianza ma possono avere un ruolo nella valutazione di anomalie identificate con la mammografia"). Le LG regionali fanno riferimento alle LG inglesi.

**MAMMOGRAFIA.** Viene proposta come principale metodo di sorveglianza (ogni 12 mesi) da tutte le LG ma con indicazioni diverse per quanto riguarda l'età d'inizio (anche dai 25 anni per le LG americane; solo dai 30 anni per le LG inglesi e francesi; 40 anni o 5 anni prima del caso più giovane in famiglia per le LG australiane).

Le LG regionali fanno riferimento alle LG inglesi (1.4.4 pag. 16-18) che discutono lo stato dell'arte dal punto di vista della medicina 'evidence-based', sottolineando come la base di evidenza scientifica della sorveglianza mammografica è incompleta per le donne di particolari fasce di rischio e gruppi d'età diversi, sia nelle donne della popolazione generale sia nelle donne a rischio sulla base della storia familiare (le LG inglesi riguardano in generale il 'rischio familiarità' e non solo l'alto rischio genetico). Esiste, quindi, un considerevole grado di incertezza su chi dovrebbe partecipare ad uno screening mammografico, a quale età e a quale intervallo. In alcune aree, tuttavia, esistono delle conoscenze che permettono una migliore valutazione dei probabili rischi e benefici per particolari gruppi. Ad esempio, per le donne con storia familiare di carcinoma mammario si assume che la sorveglianza mammografica sia di beneficio sebbene le evidenze siano ancora relativamente poche. Rispetto all'età d'inizio, le LG inglesi dicono che la sorveglianza mammografica: - non dovrebbe essere disponibile per donne con meno di 30 anni; nella fascia d'età 30-39 deve essere proposta solo all'interno di un protocollo di studio o all'interno di percorsi individuali nel caso delle donne ad alto rischio genetico (portatrici di mutazione o rischio equivalente); dai 40-49 anni deve essere proposta con cadenza annuale, con gli stessi standard del programma nazionale di screening per età e all'interno di un processo di valutazione (audit), solo dopo aver dato informazione scritta sugli aspetti positivi e negativi della sorveglianza; dai 50 anni in avanti, deve essere proposta ogni 3 anni secondo il programma nazionale di screening per età o più frequentemente se parte di studi specifici e, infine, secondo strategie individuali per le donne ad alto rischio genetico.

**RISONANZA MAGNETICA.** Viene menzionata nelle LG americane (versione 1.2003) e inglesi come metodica di sorveglianza proponibile all'interno di protocolli di studio. Tuttavia, nella versione del gennaio 2005 delle LG americane viene proposta in abbinamento o in sostituzione alla mammografia. Anche le LG inglesi fanno riferimento al fatto che "molto studi sulla RM sono stati già presentati a meeting importanti e saranno pubblicati nei prossimi 2 anni. Questa raccomandazione deve essere rivista quando i risultati di questi studi saranno disponibili".

Le LG regionali raccomandano la risonanza magnetica per le donne a rischio genetico sulla base del consenso dei membri del sottogruppo mammella-ovaio nell'interpretazione in tal senso dei recenti dati di letteratura sull'argomento (successivi alle evidenze scientifiche considerate nelle LG internazionali).

In particolare, nel luglio 2004 sono stati pubblicati i risultati di un ampio studio olandese condotto su donne con una predisposizione genetica o familiare per il carcinoma mammario (1909 donne eleggibili di cui 358 portatrici di una mutazione germinale) seguite dal novembre 1999 all'ottobre 2003 mediante visita clinica semestrale e mammografia e risonanza magnetica annuali (Kriege M et al, NEJM 351; 5 pp. 427-37). *I dati riportati indicano che la capacità discriminante complessiva della risonanza magnetica si rivela significativamente migliore di quella della mammografia nell'identificare il cancro invasivo:* la sensibilità della visita clinica, mammografia e risonanza magnetica è del 17.9%, 33.3% e 79.5%, rispettivamente, e la specificità è del 98.1%, 95% e 89.8%, rispettivamente. La sensibilità della risonanza magnetica è più alta di quella della mammografia ma la specificità e il VPP sono inferiori (rispetto alla mammografia, la risonanza ha portato ad approfondimenti non necessari nel doppio dei casi e a biopsie non necessarie nel triplo dei casi). Rispetto ai tumori osservati nei gruppi di controllo, i tumori identificati nei casi in studio erano significativamente più piccoli e con maggior probabilità erano linfonodi-negativi. Questo dato suggerisce un effettivo contributo della risonanza magnetica ad una diagnosi precoce del carcinoma mammario nei gruppi a rischio familiare ed ereditario. Fra i gruppi a rischio, tuttavia, i tumori di donne portatrici di mutazione erano più spesso di maggiori dimensioni (> 2 cm): questo dato suggerisce che per le donne con mutazione potrebbero essere presi in considerazione intervalli di screening più frequenti.

**MASTECTOMIA PROFILATTICA.** Tutte le LG menzionano l'opportunità di discutere la mastectomia bilaterale come opzione di riduzione del rischio di carcinoma mammario ma solo le LG inglesi dedicano a questa problematica un paragrafo specifico (1.4.11 e 1.4.12 pag. 24-25).

Le LG regionali fanno riferimento alle LG inglesi.

**SALPINGO-OFORECTOMIA PROFILATTICA.** Tutte le LG menzionano l'opportunità di discutere la salpingo-forectomia bilaterale come opzione di riduzione del rischio di carcinoma ovarico (e mammario) ma solo le LG inglesi dedicano a questa problematica un paragrafo specifico (1.4.11 e 1.4.13 pag. 24 e 25-26).

Le LG regionali fanno riferimento alle LG inglesi.

**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. 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 americane 30-35 anni con esame ogni 6 mesi; le LG francesi età minima 35 anni con esame annuale). Le LG americane e 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 ma prevedono esami anche 3 volte all'anno. Tale intensificazione della sorveglianza nelle donne ad alto rischio (portatrici di mutazione BRCA o rischi equivalenti di carcinoma ovarico) appare proponibile visti i bassi rischi connessi a questa procedura e la bassa sensibilità della stessa relativamente alla capacità di rilevare lesioni in fase iniziale.

**CHEMIOPREVENZIONE.** Le LG americane suggeriscono di prendere in considerazione, per le donne ad alto rischio genetico (portatrici di mutazione o rischi equivalenti), le opzioni di chemioprevenzione riportate in altre LG NCCN ("Breast cancer risk reduction" –v.1.2004; category 1 – tamoxifen 20 mg/die per 5 anni). Le LG francesi menzionano la chemioprevenzione (tamoxifen) come opzione da offrire solo all'interno di protocolli di ricerca. Le LG inglesi dicono che l'uso del tamoxifen in Inghilterra è approvato solo per le donne con carcinoma della mammella.

Le LG regionali fanno riferimento alle LG francesi.

**TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA.** Le LG francesi non pongono contro-indicazioni all'utilizzo della terapia ormonale sostitutiva in presenza di rischio genetico. Le LG australiane affermano che la prudenza suggerisce di evitare l'utilizzo a lungo termine della terapia ormonale sostitutiva a meno di severi sintomi menopausali o una storia familiare di osteoporosi o malattia cardiovascolare. Le LG inglesi dedicano un paragrafo all'argomento (1.5.2).

Le LG regionali fanno riferimento alle LG inglesi.

**CONTRACCETTIVI ORALI.** Le LG francesi non pongono contro-indicazioni all'utilizzo dei contraccettivi orali in presenza di rischio genetico. Le LG australiane affermano che la prudenza suggerisce di evitarne l'utilizzo a lungo termine (> 10 anni). Le LG inglesi dedicano un paragrafo all'argomento (1.5.3). Le LG regionali fanno riferimento alle LG inglesi.

**UOMINI.** Le LG inglesi, australiane e francesi non si occupano dell'argomento.

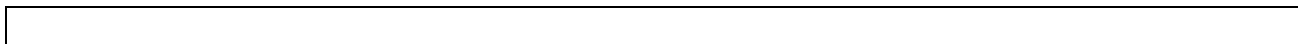
Le LG regionali fanno riferimento alla LG americane.

## 1.5 TERAPIA

**L'impatto della diagnosi genetica sulla terapia medica e chirurgica del carcinoma mammario o ovarico è oggi minima ma è possibile che diventi più significativa nel prossimo futuro perché vi sono indicazioni che la cancerogenesi di tipo ereditario sia diversa da quella 'sporadica'.**

### RACCOMANDAZIONE (tipo A)

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



### **LG di riferimento**

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