

## **RETE ONCOLOGICA REGIONE LIGURIA**

### **PREVENZIONE E SCREENING DEL CARCINOMA MAMMARIO FEMMINILE**

Edizione n. 1

Revisione n. 0

Data 02/05/2007

#### **GRUPPO DI REDAZIONE**

Luigina Bonelli  
Ottavia Brunetti  
Maurizio Chiaramondia  
Andrea Decensi  
Alberto Pilot  
Bernardetta Scanu  
Andrea Stimamiglio  
Liliana Varesco

Epidemiologo  
Radiologo  
Anatomo Patologo  
Oncologo Medico  
Fisico Sanitario  
Radiologo  
Medico di Medicina Generale  
Medico Genetista

IST - Genova  
ASL4 – Chiavarese  
A.O. San Martino – Genova  
AO Ospedali Galliera – Genova  
A.O. San Martino – Genova  
ASL3 - Genovese  
ASL3-Genovese  
IST - Genova

## SOMMARIO

<b>IL CARCINOMA MAMMARIO IN LIGURIA</b>	<b>3</b>
<b>AMBITO DI APPLICAZIONE</b>	<b>3</b>
<b>FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI</b>	<b>4</b>
<b>LINEE GUIDA DI RIFERIMENTO</b>	<b>4</b>
<b>1.0 VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI SVILUPPARE CARCINOMA MAMMARIO</b>	<b>5</b>
<b>1.1 SCOPO</b>	<b>5</b>
<b>1.2 RAZIONALE</b>	<b>5</b>
<b>1.2.1 RISCHIO ASSOCIATO ALL'ETÀ</b>	<b>5</b>
<b>1.2.2 RISCHIO ASSOCIATO CON LA STORIA FAMILIARE</b>	<b>5</b>
<b>1.2.3 RISCHIO ASSOCIATO A MUTAZIONE BRCA (O RISCHIO EQUIVALENTE)</b>	<b>7</b>
<b>1.2.4 RISCHIO ASSOCIATO CON LA DIAGNOSI ISTOLOGICA DI MALATTIA PROLIFERATIVA ATIPICA</b>	<b>7</b>
<b>1.3 RACCOMANDAZIONI</b>	<b>7</b>
<b>1.4 BENEFICI ATTESI</b>	<b>8</b>
<b>1.5 INDICATORI</b>	<b>8</b>
<b>1.6 IMPLICAZIONI ORGANIZZATIVE</b>	<b>8</b>
<b>2.0 ATTIVITA' DI PREVENZIONE SECONDARIA</b>	<b>9</b>
<b>2.1 SCOPO</b>	<b>9</b>
<b>2.2 RAZIONALE</b>	<b>9</b>
<b>2.2.1 RISCHIO PER ETÀ</b>	<b>9</b>
<b>2.2.2 RISCHIO PER STORIA FAMILIARE</b>	<b>9</b>
<b>2.2.3 RISCHIO ASSOCIATO A MUTAZIONE BRCA (O RISCHIO EQUIVALENTE)</b>	<b>9</b>
<b>2.2.4 RISCHIO PER DIAGNOSI ISTOLOGICA DI ADH, ALH, LCIS</b>	<b>10</b>
<b>2.3 RACCOMANDAZIONI</b>	<b>10</b>
<b>2.4 BENEFICI ATTESI</b>	<b>10</b>
<b>2.5 INDICATORI</b>	<b>11</b>
<b>2.6 IMPLICAZIONI ORGANIZZATIVE</b>	<b>12</b>
<b>3.0 STRATEGIE DI PREVENZIONE DEL CARCINOMA MAMMARIO</b>	<b>12</b>
<b>3.1 CHEMIOPREVENZIONE</b>	<b>12</b>
<b>3.1.1 SCOPO</b>	<b>12</b>
<b>3.1.2 RAZIONALE</b>	<b>12</b>
<b>3.1.3 RACCOMANDAZIONI</b>	<b>13</b>
<b>3.1.4 BENEFICI ATTESI</b>	<b>13</b>
<b>3.1.5 INDICATORI</b>	<b>13</b>
<b>3.1.6 IMPLICAZIONI ORGANIZZATIVE</b>	<b>14</b>
<b>3.2 CHIRURGIA PROFILATTICA</b>	<b>14</b>
<b>3.2.1 SCOPO</b>	<b>14</b>
<b>3.2.2 RAZIONALE</b>	<b>14</b>
<b>3.2.3 RACCOMANDAZIONI</b>	<b>14</b>
<b>3.2.4 BENEFICI ATTESI</b>	<b>14</b>
<b>3.2.5 INDICATORI</b>	<b>15</b>
<b>3.2.6 IMPLICAZIONI ORGANIZZATIVE</b>	<b>15</b>
<b>4.0 SINOSI DELLE LINEE GUIDA ESAMINATE</b>	<b>16</b>

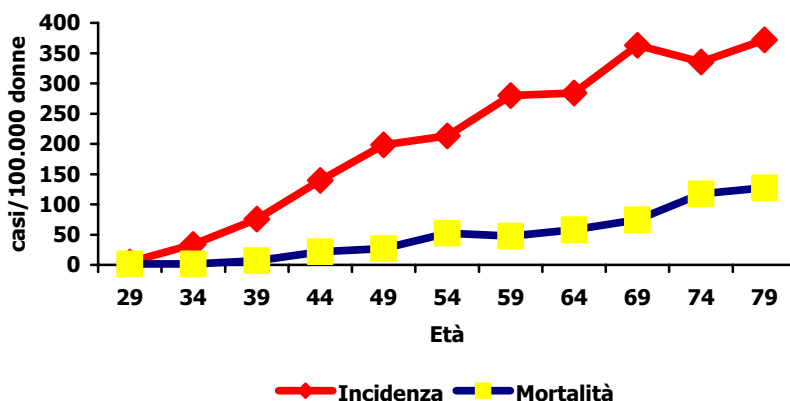
## IL CARCINOMA MAMMARIO IN LIGURIA

Ogni anno, tra la popolazione femminile residente in Liguria (circa 839.000 donne) si registrano circa 1.200 nuove diagnosi di carcinoma mammario. Meno del 5% dei casi diagnosticati si registra tra le donne con meno di 40 anni d'età, poco più del 10% si osserva nella fascia d'età 40-49 anni e la restante quota è diagnosticata tra le donne ultracinquantenni.

La mortalità sta diminuendo in maniera costante nel tempo: in Liguria tra il 1991 ed il 1999 è scesa da 22.3 a 18.3 ogni 100.000 donne.

Il rapporto mortalità/incidenza nel triennio 1998-2000 è stato pari al 29.0%.

Figura 1. Incidenza e mortalità per carcinoma mammario nella provincia di Genova, anni 1998-2000 (Registro Tumori Ligure: [www.registri-tumori.it](http://www.registri-tumori.it))



Come è evidente dalla figura 1, l'età è l'indicatore di rischio più importante. La storia familiare per cancro mammario e la storia di biopsia mammaria con diagnosi istologica di malattia proliferativa atipica sono fattori che possono modificare significativamente l'entità del rischio di sviluppare la malattia in relazione all'età.

Un modello matematico, modello di Gail (<http://www.cancer.gov/bcrisktool/>), ripetutamente validato, viene comunemente impiegato per stimare il rischio di sviluppare tumore mammario ed, in particolare, per la selezione di donne eleggibili per programmi di farmacoprevenzione.

Il modello inserisce tra le variabili utilizzate, oltre alle tre citate, due fattori legati alla durata della stimolazione ormonale (età al menarca ed età alla prima gravidanza) e la razza.

### 0. "AMBITO DI APPLICAZIONE"

Le presenti raccomandazioni **riguardano** donne a) che **non abbiano sviluppato** in precedenza un cancro mammario (in situ o invasivo), b) che **non presentino sintomi** riconducibili alla malattia.

Inoltre, le presenti raccomandazioni **riguardano** anche **donne per le quali sia sospettata/identificata la presenza di una sindrome ereditaria ad alto rischio di sviluppare cancro mammario** per quanto attiene a:

- criteri di invio alla consulenza genetica oncologica (CGO);**
- sorveglianza e prevenzione in donne che hanno effettuato il test BRCA.**

Pertanto, le presenti raccomandazioni non riguardano la fase di consulenza genetica oncologica (CGO), che precede e segue l'esecuzione del test genetico BRCA, per la quale si farà riferimento alle linee guida regionali prodotte nel 2005 dal Gruppo di Lavoro Genetica Oncologica nell'ambito delle attività del Dipartimento Regionale di Genetica e consultabili al sito [www.istge.it/ricerca/servizi/cetu/linee.htm](http://www.istge.it/ricerca/servizi/cetu/linee.htm).

### NELLA SEZIONE PREVENZIONE E SCREENING SONO AFFRONTATI I SEGUENTI TEMI:

1. Valutazione del rischio di sviluppare tumore mammario
2. Indicazioni per la sorveglianza/prevenzione secondaria del tumore mammario in relazione alle stime di rischio
3. Possibilità di interventi per la riduzione del rischio nei gruppi a rischio aumentato di sviluppare ca. mammario

Non si prendono in considerazione interventi di prevenzione primaria a causa dell'inconsistenza dei risultati degli studi disponibili e della difficoltà a monitorare l'impatto degli interventi.

## FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

**A** = Comportamento o intervento fortemente raccomandato

**B** = Comportamento o intervento raccomandato

**C** = Comportamento o intervento da considerare, ma di impatto incerto

**D** = Comportamento o intervento da non raccomandare

**E** = Comportamento o intervento da disincentivare

## LINEE GUIDA DI RIFERIMENTO

- 1. American Cancer Society** Guidelines for the Early Detection of Cancer, 2006: CA Cancer J Clin 2006; 56: 11-25
- 2. NCI-PDQ** 2006 <http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/prevention>
- 3. National Health System –United Kingdom: NHS breast cancer screening programme.**  
<http://www.cancerscreening.nhs.uk/>
- 4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2005 Management of breast cancer in women (guideline n 84)** [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)
- 5. Canadian Task Force for Preventive Health Care. Breast Cancer Screening 1998-2001**  
<http://www.ctfphc.org/>
- 6. FONCaM 2003** I tumori della mammella: Linee guida sulla diagnosi il trattamento e la riabilitazione [www.senologia.it](http://www.senologia.it)
- 7. Piano Nazionale di Prevenzione 2005-2007:** - <http://www.ccm.ministerosalute.it/ccm/>
- 8. US Preventive Services Task Force – Screening for Breast cancer: Recommendations and rationale. Ann Int Med 2002; 137: 344-346**
- 9. Gruppo Italiano Screening Mammografico –** [www.gisma.it](http://www.gisma.it)
- 10. Kaiser Permanente Medical Care Program (Southern California): Breast Cancer Screening – Practical Guidelines**
- 11. National Comprehensive Cancer Network - Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer Screening;** [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/)
- 12. National Comprehensive Cancer Network - Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer risk reduction** [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/)
- 13. National Health Medical & Research Council: Breast screening** <http://www.nhmrc.gov.au/>
- 14. National Institute for Clinical Excellence** [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk) **Familial breast cancer: the classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care** <http://www.nice.org.uk/guidance/CG41>
- 15. American Society of Clinical Oncology:** Technology Assessment of Pharmacologic Interventions for Breast Cancer Risk Reduction Including Tamoxifen, Raloxifene, and Aromatase Inhibition. J Clin Oncol 20:3328-3343; 2002.
- 16. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.** Breast Cancer Screening Guidelines  
<http://www.mskcc.org/mskcc/html/>

## 1.0 VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI SVILUPPARE CARCINOMA MAMMARIO

### 1.1 SCOPO

Il processo di valutazione del rischio di sviluppare cancro mammario ha lo scopo di ottenere una stima individuale del rischio di malattia in base dell'età del soggetto e all'eventuale presenza di specifici fattori di rischio. La definizione dell'entità del rischio può consentire di effettuare una appropriata classificazione e di individuare le opzioni di prevenzione adeguate modulando le scelte comportamentali di sorveglianza/prevenzione secondaria e l'eventuale proposta di interventi di farmacoprevenzione.

### 1.2 RAZIONALE

L'età è l'indicatore di rischio più importante.

La storia familiare per carcinoma mammario e la storia di biopsie mammarie con diagnosi istologica di malattia proliferativa con caratteristiche di atipia sono i principali fattori che possono condizionare le scelte comportamentali in relazione all'età.

#### 1.2.1 Rischio associato all'età

Il cancro mammario, in donne che non presentino i fattori di rischio sopra citati, è poco frequente prima dei 40 anni. A partire da questa età comincia a crescere di frequenza.

In tabella 1 viene riportato il rischio cumulativo per decadi di vita di sviluppare carcinoma mammario nella popolazione Ligure in assenza di morti dovute ad altre cause. Il rischio è stimato a partire dai dati di incidenza del Registro Tumori Ligure per gli anni 1998-2000 (<http://www.registri-tumori.it/>).

Tabella 1. Rischio cumulativo di sviluppare cancro mammario popolazione generale – RT Ligure 1998-2000

Fascia d'età	Popolazione residente	Rischio cumulativo
≤ 29	184.385	0.02/100
≤ 39	117.769	0.6/100
≤ 49	115.680	2.2/100
≤ 59	110.837	4.6/100
≤ 69	118.398	7.7/100
≤ 79	112.229	11.0/100
80+	80.650	13.8/100

#### 1.2.2 Rischio associato con la storia familiare

Solo quattro delle linee guida internazionali selezionate considerano in modo specifico la problematica del 'rischio familiarità': Kaiser Permanente, National Comprehensive Cancer Network (NCCN), National Health Medical & Research Council (NHMRC), National Institute for Clinical Excellence (NICE) (allegato 1).

Le Linee Guida NICE sono interamente dedicate alla gestione della prevenzione dei "tumori familiari della mammella" ("familial breast cancer") da parte del servizio sanitario pubblico e vengono scelte come riferimento sia per la definizione delle classi di rischio sia per il management clinico. Laddove ci si discosta dalle indicazioni contenute nelle Linee Guida NICE viene indicato il motivo.

Si riportano in sintesi le principali indicazioni generali ivi espresse sulla problematica "rischio familiare" che sono condivisibili nella realtà ligure:

- La maggior parte delle donne non sviluppano cancro mammario e tra quelle che lo sviluppano la maggior parte non ha storia familiare nota per la neoplasia.
- La maggior parte delle donne con una storia familiare per cancro mammario non ricade in una categoria ad alto rischio e non sviluppa cancro della mammella.
- **Gli operatori professionali** della sanità devono rispondere (in termini di rassicurazione) alle donne che manifestano preoccupazione per la loro storia familiare ma **non devono, nella maggior parte dei casi, cercare di identificare in modo attivo le donne con storia familiare di cancro della mammella.**

In Liguria non esistono, attualmente, le condizioni per poter mettere in essere raccomandazioni articolate di valutazione del rischio familiarità come quelle contenute nelle Linee Guida NICE. L'approccio inglese prevede, infatti:

- a) la definizione di diversi livelli di assistenza entro i quali "gestire" le diverse fasce di rischio per familiarità  
 b) meccanismi di "referral" dell'utenza e coordinamento tra i livelli di assistenza  
 c) in assenza di evidenze di beneficio, un monitoraggio delle attività messe in essere in questo settore dalle strutture assistenziali.

Tuttavia, valgono anche nella nostra realtà le condizioni per la classificazione del rischio familiare in 3 categorie (tabella 2):

1. Donne con storia familiare che non influenza significativamente il rischio di ca. mammario e che sono quindi assimilabili alla popolazione generale.
2. Donne con storia familiare che si associa a rischio aumentato di ca. mammario rispetto alla popolazione generale.
3. Presenza dei criteri per considerare l'invio in CGO.

Le LG regionali per le sindromi ereditarie ad alto rischio di cancro (in accordo con la maggior parte delle LG internazionali e con i criteri utilizzati presso alcuni importanti centri italiani) hanno definito una soglia di rischio a priori di mutazione BRCA per l'invio alla CGO più bassa di quella delle Linee Guida NICE (10% vs 25%) pertanto la categoria 2 (storia familiare che si associa a rischio aumentato di ca. mammario rispetto alla popolazione generale) presenta caratteristiche diverse rispetto a quelle riportate nelle Linee Guida NICE.

<b>Tabella 2. Classificazione del rischio familiare</b>
<b>1. Familiarità con rischio assimilabile alla popolazione generale</b>
1 familiare di primo grado diagnosticato dopo i 40 anni 2 familiari di primo grado diagnosticati dopo i 60 anni <i>a patto che non ricorra nessuna delle condizioni di cui sotto</i>
<b>2. Familiarità con rischio aumentato rispetto alla popolazione generale</b>
2 familiari di primo grado con diagnosi tra i 50-59 anni 2 familiari di secondo grado del ramo materno con diagnosi di cancro mammario a < 50 anni 1 familiare di primo o secondo grado con diagnosi di cancro mammario 50-59 anni + 1 familiare di primo o secondo grado con diagnosi di cancro ovarico ad ogni età <i>a patto che non ricorra nessuna delle condizioni di cui sotto</i>
<b>3. Criteri per considerare l'invio in CGO</b>
Storia personale o familiare (*) di <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutazione nota in un gene predisponente (BRCA1, BRCA2, P53, PTEN, ecc.)</li> <li>• Maschio con carcinoma mammario</li> <li>• Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico</li> <li>• Donna con carcinoma mammario               <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 36 anni, con o senza storia familiare</li> <li>&lt; 50 anni con carcinoma bilaterale, con o senza storia familiare</li> <li>&lt; 50 anni e <math>\geq 1</math> parente di primo grado con:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- carcinoma mammario &lt; 50 anni</li> <li>- carcinoma ovarico a qualsiasi età</li> <li>- carcinoma mammario bilaterale</li> <li>- carcinoma mammario maschile</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>&gt; 50 anni solo se storia familiare di carcinoma mammario o ovarico in <math>\geq 2</math> parenti in primo grado tra loro (di cui uno in primo grado con lei)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Donna con carcinoma ovarico e:               <ul style="list-style-type: none"> <li>un parente di primo grado con:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- carcinoma mammario &lt; 50 anni</li> <li>- carcinoma ovarico a qualsiasi età</li> <li>- carcinoma mammario bilaterale</li> <li>- carcinoma mammario maschile</li> </ul> </li> <li>storia familiare di carcinoma mammario o ovarico in <math>\geq 2</math> parenti di primo grado (di cui uno in primo grado con lei)</li> </ul> </li> </ul>
(*) Presenza di un familiare <u>di primo grado</u> (genitore, fratello/sorella, figlio) con le caratteristiche di malattia specificate. Per il lato paterno della famiglia, considerare anche familiari di secondo grado (nonna, zie).

### **1.2.3 Rischio associato a mutazione BRCA (o rischio equivalente)**

Donne portatrici di mutazione BRCA hanno un rischio maggiore di sviluppare tumore della mammella e dell'ovaio rispetto alle donne della popolazione generale. Le stime di rischio riportate sono eterogenee. Una recente metanalisi stima il rischio cumulativo medio di cancro mammario e dell'ovaio all'età di 70 anni per portatrici di mutazione in BRCA1 e BRCA2 (Chen S, Parmigiani G. J Clin Oncol 25:1329-33; 2007).

Il rischio di cancro mammario per mutazioni in BRCA1 è 57% (95% CI, 47% - 66%) e per mutazioni in BRCA2 è 49% (95% CI, 40% - 57%).

Il rischio di cancro ovarico per mutazioni in BRCA1 è 40% (95% CI, 35% - 46%) e per mutazioni in BRCA2 è 18% (95% CI, 13% - 23%).

Il test BRCA risulta non informativo in 2 su 3 famiglie (= non viene identificata alcuna mutazione BRCA nel malato della famiglia: l'eventuale base ereditaria della storia familiare resta indeterminata).

Alcune donne appartenenti a famiglie con test non informativo hanno un rischio di sviluppare carcinoma mammario assimilabile a quello stimato per le portatrici di mutazione nei geni BRCA.

Rientrano in questa categoria le donne con:

- 2 parenti primo/secondo grado affetti da carcinoma mammario prima dei 30 anni
- 3 primo/secondo grado affetti da carcinoma mammario prima dei 40 anni
- 4 primo/secondo grado affetti da carcinoma mammario prima dei 50 anni

Il rischio stimato di carcinoma mammario per i 10 anni successivi, a 30 anni è  $\geq 8\%$  a 40 è  $\geq 20\%$ .

### **1.2.4 Rischio associato con la diagnosi istologica di malattia proliferativa atipica**

Le lesioni premaligne considerate indicatori di rischio aumentato di sviluppare carcinoma della mammella (in situ o invasivo) sono l'Iperplasia duttale atipica (Atypical ductal hyperplasia - ADH), l'iperplasia globulare atipica (atypical lobular hyperplasia - ALH) e il carcinoma globulare in situ (lobular carcinoma in situ - LCIS) (Arpino G et al. Premalignant and in situ breast disease: biology and clinical implications. Ann Intern Med. 2005; 143: 446-457). Si tratta di diagnosi effettuate su biopsia (nella maggior parte dei casi core biopsy) eseguita in presenza di quadro mammografico incerto o sospetto. Possono associarsi ad un carcinoma (infiltrante o in situ) nelle aree vicine: ciò avviene nel 20-50% dei casi con diagnosi di ADH (ed è richiesta l'escissione chirurgica per escludere la presenza di carcinoma) e nel 10-20% dei casi con diagnosi di ALH o LCIS (non ci sono raccomandazioni definite per il trattamento: escissione o "watchful follow up").

Trattandosi di diagnosi occasionali effettuate su core-biopsy non esistono in letteratura casistiche di dimensioni rilevanti né studi prospettici volti ad identificare le modalità di trattamento e di sorveglianza più idonee. Le indicazioni correnti si basano su revisioni della letteratura e pareri di esperti e non si dispone di linee guida comportamentali.

Il rischio annuo di sviluppare carcinoma mammario invasivo è pari all'1.0% in donne con iperplasia atipica (ADH, ALH) e a 1.3% in donne con LCIS (Fisher B, JNCI 90: 1371-88; 1998).

### **Nella restante parte di questo documento si fa riferimento a quattro "categorie" di rischio:**

1. Popolazione generale, incluse le donne con familiarità il cui rischio è assimilabile alla popolazione generale
2. Donne con storia familiare di carcinoma mammario e rischio aumentato rispetto alla popolazione generale
3. Donne portatrici di mutazione nei geni BRCA o donne con test non informativo ma rischio assimilabile a quello delle portatrici di mutazione
4. Donne con storia di biopsie mammarie e diagnosi istologica di malattia proliferativa atipica

## **1. 3 RACCOMANDAZIONI**

**1.3.1** Per la definizione degli interventi di prevenzione, il medico deve utilizzare come "indicatore di rischio" innanzi tutto l'età.

Forza della raccomandazione: **A**

**1.3.2** Una valutazione del rischio associato alla storia familiare di ca. mammario deve essere avviata in risposta ad una esplicita richiesta della donna ma non deve essere effettuata di routine.

Forza della raccomandazione: **B**

**1.3.3** Per definire le caratteristiche della storia familiare di cancro, il medico deve raccogliere informazioni sui casi di tumore maligno della mammella e/o dell'ovaio diagnosticati ai famigliari di primo (genitori, fratelli/sorelle, figli/e) e secondo grado (zii/e, nonni/e) sia del ramo materno che del ramo paterno e sull'età alla diagnosi (non è necessaria documentazione clinica).

Forza della raccomandazione: **A**

**1.3.4** In presenza di storia familiare di ca. mammario con rischio assimilabile a quello della popolazione generale il medico deve assicurare la donna fornendo adeguate informazioni sul suo rischio che siano facilmente comprensibili dall'utenza (es. rischio di sviluppare la malattia nei prossimi 10 anni rispetto alla popolazione generale).

Forza della raccomandazione: **B**

**1.3.5** In presenza di storia familiare di ca. mammario con rischio aumentato rispetto alla popolazione generale il medico deve fornire le informazioni sul rischio in modo fruibile (es. rischio assoluto e non rischio relativo, rischio in relazione all'età) e discutere i pro e contro delle opzioni disponibili per la sorveglianza e l'eventuale riduzione del rischio mettendo in bene in evidenza che, al momento, non si dispone di informazioni sull'effettiva utilità di modalità di sorveglianza che si discostino da quelle consigliate in base all'età.

Forza della raccomandazione: **B**

**1.3.6** In presenza dei criteri per l'invio alla consulenza genetica oncologica specialistica per i tumori della mammella e dell'ovaio il medico deve valutare tempi e modi di tale proposta con l'intento di fornire innanzi tutto una rassicurazione alla donna.

Forza della raccomandazione: **B**

**1.3.7** In accordo con il registro delle diagnosi istologiche di neoplasia maligna organizzato dai patologi Liguri, si raccomanda l'estensione della registrazione alle diagnosi istologiche di iperplasia mammaria atipica con disponibilità delle informazioni necessarie per il recupero dei campioni tissutali presso le U.O. di Anatomia Patologica.

Forza della raccomandazione: **B**

#### **1.4 BENEFICI ATTESI**

**1.4.1** Migliore utilizzo delle evidenze disponibili con particolare riferimento alla valutazione dell'impatto dei fattori "storia familiare per ca. mammario" e "storia personale di biopsia mammaria".

**1.4.2** Riduzione dell'adozione di procedure di prevenzione non giustificati dalle attuali evidenze in particolare per le donne di età <40 anni.

**1.4.3** Disponibilità di una banca dati e tissutale relative alle iperplasie mammarie atipiche

#### **1.5 INDICATORI**

Un'adeguata valutazione del rischio di sviluppare carcinoma mammario può essere la causa di un inadeguato utilizzo di esami strumentali in particolare per le donne di età <40 anni, cioè per la fascia d'età in cui, in accordo con le linee guida esaminate (con l'eccezione di ACS e NCCN), la maggior parte delle donne non dovrebbe seguire protocolli di sorveglianza.

Si propone di registrare annualmente:

**1.5.1** Numero di mammografie e/o ecografie eseguite con periodicità regolare in donne di età < 40 anni

**1.5.2** Numero di RNM eseguite in donne di età <40 anni

**1.5.3** Numero di Consulenze Genetiche oncologiche per sospetto di sindrome Mammella/Ovaio

**1.5.4** Numero di test genetici eseguiti con risultato non informativo

**1.5.5** Numero di donne con cancro mammario diagnosticato prima dei 40 anni

**1.5.6** Numero di donne con diagnosi istologica di malattia proliferativa con atipie cellulari

**1.5.7** Incidenza di ca. in situ e invasivo in pazienti con diagnosi istologica di ADH, ALH, LCIS

#### **1.6 IMPLICAZIONI ORGANIZZATIVE**

**1.6.1** Gestione del rischio ereditario di cancro della mammella (e dell'ovaio)

La gestione del rischio ereditario di cancro della mammella (e dell'ovaio) necessita di un approccio ad hoc (CGO-M/O) ma riguarda un numero molto limitato di donne.

Maggiore è però il numero delle donne che può iniziare un percorso di CGO-M/O sulla base di una storia familiare che sia suggestiva della possibile presenza di una mutazione predisponente (Tabella 2) ma che al termine del percorso riceve un'indicazione di prevenzione sulla base di un rischio empirico al di fuori dei programmi gestiti dai centri di CGO-M/O (specifici per le donne con accertata mutazione predisponente). Infatti, i test genetici attuali non identificano alcuna mutazione di sicuro significato patogenetico in circa 2/3 delle famiglie che presentano i criteri per l'esecuzione del test genetico BRCA1/2.

Pertanto, come primo passo per la realizzazione di una rete integrata di assistenza per la corretta presa in carico della preoccupazione delle donne rispetto al "rischio familiarità", si ritiene importante:

- Individuare strutture di riferimento per la CGO-M/O tenendo conto dei fabbisogni regionali e dei requisiti operativi previsti dalle LG regionali per le sindromi ereditarie ad alto rischio di cancro della mammella e dell'ovaio.

- Monitorare le eventuali attività poste in essere da strutture regionali relativamente alla problematica 'rischio familiarità', incluse quelle collegate alla CGO-M/O.

- Formazione/aggiornamento sulla problematica 'forme eredo-familiari' per medici di medicina generale e medici che operano in strutture ove presumibilmente le donne si rivolgono per chiedere come effettuare la prevenzione dei tumori mammari (Diagnostica senologica, Ginecologia,....)

## 1.6.2. Formalizzazione in collaborazione con i patologi liguri del registro delle Iperplasie Mammarie Atipiche

### 2.0 ATTIVITA' DI PREVENZIONE SECONDARIA

S'intende l'insieme delle misure adottate allo scopo di ridurre l'incidenza delle forme incurabili della malattia. Con il termine "prevenzione secondaria" s'intende la combinazione di due eventi tra di loro inscindibili: "diagnosi precoce + terapia efficace in quello stadio della malattia".

#### 2.1 SCOPO

Adeguare le iniziative intraprese allo scopo di ottenere un'anticipazione della diagnosi di ca. mammario all'effettivo rischio di sviluppare cancro mammario (età, storia familiare di ca. mammario, malattia proliferativa atipica) e al reale vantaggio derivante dell'impiego dei mezzi diagnostici a disposizione in relazione all'età.

#### 2.2 RAZIONALE

Le indicazioni in termine di prevenzione secondaria vengono suddivise in relazione alle tre categorie di rischio in precedenza definite.

##### 2.2.1 Rischio per età

In accordo con le linee guida internazionali (sinossi in **allegato 1**) si definiscono le indicazioni di prevenzione secondaria in base ai seguenti intervalli d'età: <40 anni, 40-49 anni, 50-69 anni e  $\geq$  70 anni.

**< 40 anni:** non è indicato effettuare alcun esame senologico in assenza di segni o sintomi o di situazioni di alto rischio genetico che siano state identificate attraverso la Consulenza Genetica. Se richiesto dall'utente, il primo esame che deve essere effettuato è quello clinico.

**40-49 anni:** i dati ottenuti dai trial randomizzati non depongono a favore della mammografia a scopo di screening in questa fascia d'età (Consensus Conference NIH, Bethesda 1997).

Recenti rianalisi dei risultati dei trial svedesi mostrano anche nelle 40-49 anni una riduzione della mortalità per carcinoma mammario che si colloca però a livelli più bassi rispetto a quelli osservati per le ultracinquantenni. Verosimilmente, il beneficio potrebbe essere maggiore con mammografia effettuata ad intervalli di 12-18 mesi anziché di 24 mesi. Il problema più rilevante è rappresentato dall'ampia variabilità nella "leggibilità" della mammografia che può comportare un eccesso sia di falsi positivi che di falsi negativi.

**50-69 anni:** studi randomizzati hanno dimostrato che, in regime di screening organizzato, la mammografia effettuata ad intervallo biennale è in grado di determinare una riduzione della mortalità superiore al 25%.

**$\geq$ 70 anni:** il vantaggio della mammografia di screening osservato nella classe d'età 50-69 anni può essere limitato dalla presenza di comorbidità che condizionino l'attesa di vita.

##### 2.2.2 Rischio per storia familiare

Donne con rischio assimilabile a quello della popolazione generale: si assume che non sia opportuno modificare le indicazioni per la sorveglianza in base all'età in quanto l'incremento del rischio è considerato trascurabile.

Donne con rischio aumentato rispetto alla popolazione generale: in accordo con le Linee guida del National Institute for Clinical Excellence in assenza di evidenze che dimostrino il beneficio di interventi differenziati rispetto a quelli proposti in base all'età ma in presenza di un rischio "rilevante" di sviluppare carcinoma mammario nel corso della vita vi è necessità di attivare programmi ad hoc all'interno di studi approvati dal Comitato Etico (fascia d'età 30-39) e/o sottoposti ad una valutazione dei risultati [audit] (fascia d'età 40-49).

##### 2.2.3 Rischio associato a mutazione BRCA (o rischio equivalente)

I programmi di prevenzione secondaria che vengono discussi come opzioni possibili a partire dai 25-30 anni implicano l'uso intensivo delle metodiche disponibili per la diagnosi precoce (RNM, mammografia) in assenza di evidenze che ne dimostrino il beneficio.

L'utilizzo dei programmi di prevenzione secondaria è frutto di una scelta della donna dopo che durante la CGO-M/O sono state discusse in modo personalizzato le opzioni di sorveglianza e riduzione del rischio (vedi Prevenzione – capitolo 3).

Indicazioni per la sorveglianza in donne portatrici di mutazione sono contenute nelle linee guida NCCN e NICE. Le presenti linee guida adottano come riferimento le linee guida NICE nella versione dell'ottobre 2006 che sulla base della letteratura più recente inserisce la RMN nel programma di sorveglianza, integrata in una strategia personalizzata.

Per le donne con test BRCA non informativo ma con rischio equivalente, la sorveglianza viene suggerita per le donne di 30 anni di età con un rischio di sviluppare tumore mammario nei successivi 10 anni  $\geq$  8% e per le donne di 40 anni di età con un rischio di sviluppare tumore mammario nei successivi 10 anni  $\geq$  20% (oppure  $\geq$  12% ma con mammella densa).

#### **2.2.4 Rischio per diagnosi di ADH, ALH, LCIS**

Dopo valutazione del quadro per accertare l'assenza di ca. duttale in situ o ca. invasivo, in relazione al rischio che si protrae per oltre 20 anni di sviluppare carcinoma ipsi e/o controlaterale, si suggerisce di effettuare la sorveglianza con esame clinico ad intervalli di 6-12 mesi e mammografia annuale, indipendentemente dall'età, (risultati di studi randomizzati e/o opinione di esperti).

#### **2.3 RACCOMANDAZIONI**

**2.3.1** 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

Forza della raccomandazione: **A**

**2.3.2** le donne di età compresa tra 50 e 69 anni devono essere incoraggiate a partecipare al programma di screening organizzato regionale. (Commissione Oncologica Nazionale, GU. n. 127 del 1.6.96).

In caso di incompleta copertura della popolazione, per le donne non ancora invitate attivo si raccomanda il controllo mammografico ad intervallo biennale.

Forza della raccomandazione: **B**

**2.3.3** In base all'attesa di vita è opportuno raccomandare il proseguimento dello screening fino a 74 anni. (GISMa 2006, presentazione durante la riunione FONCaM del 22/6/06).

Forza della raccomandazione: **B**

**2.3.4** Per le donne di età 40-49 anni non è raccomandata l'attivazione di un programma di screening organizzato ma è opportuno "governare" la richiesta spontanea. La mammografia è indicata ad intervallo annuale, in 2 proiezioni con doppia lettura (GISMa 2006, presentazione durante la riunione FONCaM del 22/6/06).

Forza della raccomandazione: **C**

**2.3.5** Per le donne di età <40 anni, non si deve raccomandare alcun intervento specifico salvo i casi eccezionali in cui sia dimostrato un rischio aumentato rilevante per la presenza accertata di un fattore ereditario predisponente (donne portatrici di mutazione BRCA1/2 o con rischi analoghi).

Forza della raccomandazione: **B**

**2.3.6** Per le donne con familiarità a rischio aumentato rispetto alla popolazione generale si raccomanda l'attivazione di programmi di prevenzione ad hoc solo all'interno di studi approvati dal Comitato Etico (fascia d'età 30-39) e/o sottoposti ad una valutazione dei risultati [audit] (fascia d'età 40- 49) mediante l'esecuzione di una mammografia secondo gli standard di qualità del programma nazionale di screening perché non vi sono evidenze sufficienti per stabilire l'effettiva utilità di tali programmi.

Forza della raccomandazione: **B**

**2.3.7** Le donne portatrici di mutazione BRCA devono essere inviate ai servizi di prevenzione secondaria inseriti nelle equipe di CGO-M/O in modo da assicurare un'adeguata gestione multidisciplinare.

Forza della raccomandazione: **A**

**2.3.8** Per le donne portatrici di mutazione nei geni BRCA la sorveglianza attiva viene suggerita a partire dai 30 anni. Fino ai 49 anni viene suggerito l'impiego della RMN nell'ambito di una strategia preventiva individualizzata (con esame clinico e mammografia). Dopo i 49 anni è indicata la mammografia inserita in una strategia preventiva individualizzata (con esame clinico e RMN)

Forza della raccomandazione: **B**

**2.3.9** Per le donne appartenenti a famiglie con test non informativo ma con rischio assimilabile a quello di portatrici di mutazione secondo i criteri esposti nel paragrafo 2.2.4,

- 30 - 39 anni viene suggerita la RMN ad intervallo annuale
- 40 - 49 anni viene suggerita l'associazione mammografia e RMN ad intervallo annuale
- a partire dai 50 anni viene suggerita la mammografia all'interno di una strategia di sorveglianza individualizzata

Forza della raccomandazione: **B**

**2.3.10** La RNM mammaria non deve essere utilizzata routinariamente come esame di sorveglianza nelle donne ad aumentato rischio di ca. mammario al di fuori di protocolli personalizzati.

Nel caso in cui la RMN sia inserita in un percorso personalizzato si raccomanda la doppia lettura in doppio cieco da parte di radiologi qualificati.

Forza della raccomandazione: **B**

**3.3.11** In presenza di diagnosi istologica di ADH, ALH, LCIS si raccomanda sorveglianza con esame clinico ad intervalli di 6-12 mesi e mammografia annuale, indipendentemente dall'età.

Forza della raccomandazione: **B**

#### **2.4 BENEFICI ATTESI**

**2.4.1** Razionalizzazione delle attività di prevenzione secondaria secondo una logica basata sull'evidenza.

**2.4.2** Migliore allocazione delle risorse disponibili

**2.4.3** Significativo impatto sulla mortalità per ca. mammario

**2.4.4** Riduzione del numero di procedure inappropriate per le donne nella fascia d'età <40 anni

**2.4.5** Acquisizione di informazioni sull'impatto di procedure di sorveglianza in donne a rischio aumentato di sviluppare ca. mammario in relazione alla storia familiare per la malattia

**2.4.6** Miglioramento della "qualità" della sorveglianza clinica nelle giovani donne con rischio aumentato di carcinoma mammario su base genetica

**2.4.7** Acquisizione di informazioni sull'impatto di procedure di sorveglianza in donne a rischio aumentato di sviluppare ca. mammario in relazione alla storia personale di biopsia mammaria con diagnosi di malattia proliferativa atipica e LCIS

## 2.5 INDICATORI

### 2.5.1 screening mammografico

---

#### Principali indicatori di processo e di esito, con i rispettivi valori di riferimento, adottati per la valutazione dello screening mammografico in Liguria (Indicatori CCM).

---

Indicatori	Standard di riferimento	
	Accettabile	Desiderabile
Tasso di adesione grezza	50%	70%
Tasso di adesione corretta	60%	75%
Tasso di richiamo per approfondimenti diagnostici		
Primo esame	≤ 7%	≤ 5%
Esami successivi	< 5%	< 3%
Tasso di richiamo per motivi tecnici	< 3%	< 1%
Tasso di richiamo anticipato per mx/esami approfond.	< 1%	0%
Rapporto Biopsie Benigne/Maligne		
Primo esame	1:1	0.5:1
Esami successivi	≤ 0.5:1	≤ 0.2:1
Rapporto prevalenza/incidenza (*)		
Primo esame	3	> 3
Esami successivi	1.5	>1.5
Proporzione di casi di ca. mammario in Stadio ≥ II	-	
Primo esame	25%	≤ 25%
Esami successivi	20%	< 20%
Proporzione di ca. invasivo con diametro < 15 mm	50%	> 50%
Proporzione di casi di ca. invasivo con diametro < 10 mm		
Primo esame	≥ 20%	≥ 25%
Esami successivi	≥ 25%	≥ 30%
Proporzione di casi con linfonodi negativi		
Primo esame	70%	> 70%
Esami successivi	75%	< 75%
Proporzione di casi di ca. duttale in situ	10%	10-20%
Intervallo tra mx di screening ed esito	90% entro 21 gg	90% entro 15 gg
Intervallo tra mx di screening e approfondimento	90% entro 28 gg	90% entro 21 gg
Intervallo tra richiamo e sessione di approfondimento	90% entro 5 gg	90% entro 3 gg
Intervallo tra sessione di approfondimento ed esito	90% entro 15 gg	90% entro 7 gg
Periodismo degli inviti successivi al primo	95% entro 24 m.	100% entro 24 m.

---

(\*) rapporto tra numero di cancro diagnosticati allo screening e numero di cancro attesi nell'area geografica di riferimento in assenza di screening.

Inoltre, saranno monitorati (ma senza standard di riferimento) i seguenti indicatori:

- % di adesione agli esami di secondo livello
- intervallo tra mammografia di screening e trattamento per i casi con diagnosi di cancro
- % di copertura della popolazione, attraverso l'individuazione delle donne che si sono sottoposte a mammografia al di fuori del programma di screening

**2.5.2** Numero di mammografie eseguite con periodicità regolare in donne di età <40 anni, tra 40 e 49 anni e ≥70 anni (donne seguite tramite CF)

**2.5.3** Numero di RNM eseguite con periodicità regolare in donne di età <40 anni, tra 40 e 49 anni.

**2.5.4** Identificazione delle strutture presso le quali donne di età <40 anni effettuano mammografia

**2.5.5** Presenza presso le strutture che effettuano mammografia di personale dedicato

**2.5.6** Attuazione e periodicità dei controlli di qualità sulla strumentazione utilizzata (linee guida regionali per lo screening mammografico)

## **2.6 IMPLICAZIONI ORGANIZZATIVE**

### **2.6.1** Screening mammografico

- l'attuazione dei programmi di screening organizzato deve seguire le linee guida nazionali (Commissione Oncologica Nazionale: "Proposte operative in tema di prevenzione secondaria dei tumori della mammella" G.U. 127 suppl. 88, 1 giugno 1996)

- si deve poter disporre di personale medico e tecnico adeguatamente formato secondo le indicazioni riportate nel documento di indirizzo per l'attuazione dello screening mammografico in Liguria

- si dovrebbe poter disporre di personale medico e tecnico dedicato

- deve essere costituito un gruppo multidisciplinare per la gestione dei casi inviati ad approfondimento diagnostico e per l'eventuale indirizzo terapeutico

- per ogni programma aziendale deve essere disponibile una unità funzionale di senologia con spazi dedicati

### **2.6.2** Gestione della richiesta spontanea di esami

- messa in essere di un sistema di monitoraggio che consenta di rilevare gli indicatori proposti

- individuazione di un centro regionale che abbia la responsabilità della progettazione e attuazione di iniziative di audit mirato

### **2.6.3** Donne BRCA (o con rischi equivalenti)

Donne portatrici di mutazione BRCA e donne con test non informativo ma a rischio elevato di cancro mammario devono essere seguite mediante percorsi ad hoc. E' necessario individuare un centro di riferimento per la prevenzione secondaria che disponga di personale medico e tecnico adeguatamente formato sulle problematiche dei tumori ereditari e che sia inserito nel gruppo multidisciplinare per la gestione dei casi inviati in CGO-M/O.

## **3.0 STRATEGIE DI PREVENZIONE DEL CARCINOMA MAMMARIO**

Si intende l'insieme delle procedure mediche e/o chirurgiche messe in atto in donne che risultino a rischio aumentato di sviluppare carcinoma della mammella rispetto al solo fattore età.

### **3.1 CHEMIOPREVENZIONE**

Si intende il trattamento con sostanze naturali o sintetiche effettuato con lo scopo di arrestare o far regredire il processo di cancerogenesi prima dell'insorgenza clinica della neoplasia (pre-invasiva o invasiva) in soggetti ad aumentato rischio di cancro.

#### **3.1.1 SCOPO**

Prevenire l'insorgenza del tumore invasivo in donne con lesioni displastiche precancerose (ADH, ALH ed LCIS), in donne con storia familiare per la quale la valutazione in corso di consulenza genetica ha ravvisato i criteri per l'effettuazione del test genetico e in donne portatrici di mutazione nei geni BRCA1-2.

#### **3.1.2 RAZIONALE**

Trial di farmacoprevenzione (Tamoxifen vs Placebo) hanno mostrato una riduzione globale dell'incidenza di carcinoma mammario del 38% (95% IC, 28%-46%). La riduzione dell'incidenza di ca. mammario (48%; 95% IC 36%-58%) è limitata ai carcinomi con recettori estrogenici positivi (ER+); nessun beneficio è stato osservato per carcinoma mammario Estrogeno negativo (ER-). Nelle donne con elevato rischio per tumore mammario (indice di Gail > 1.66), con età inferiore a 50 anni e in assenza di fattori di rischio per malattia trombotica delle vene profonde (obesità, sedentarietà, fumo, dislipidemie, storia familiare e personale per malattia trombotica venosa), il Tamoxifen appare un'opzione utile per ridurre il rischio di ammalarsi di carcinoma mammario. E' da segnalare, tuttavia, un aumento di 2.4 volte del rischio di tumore

dell'endometrio (95%IC 1.5-4.0): la stragrande maggioranza dell'eccesso di rischio si riscontra nelle donne di età superiore a 50 anni<sup>1</sup>

Recenti risultati dello studio STAR (Tamoxifene vs Raloxifene) indicano che sia il Tamoxifen che il Raloxifene (il cui impiego è limitato alle donne in postmenopausa) sono efficaci nel prevenire il cancro invasivo in soggetti ad aumentato rischio di carcinoma mammario per pregresso LCIS, con un indice di Gail > 1.66, per presenza di iperplasia atipica. Il gruppo trattato con Raloxifene mostra un minor numero di eventi tromboembolici ma un moderato eccesso di ca. non invasivo rispetto a quanto osservato nel gruppo trattato con Tamoxifene<sup>2</sup>.

I risultati di un recente studio pre-operatorio forniscono un forte razionale per l'uso delle bassi dosi di Tamoxifen in un contesto di farmacoprevenzione.

### **3.1.3 RACCOMANDAZIONI**

**3.1.3.1** L'utilizzo della farmacoprevenzione presenta degli effetti collaterali che vanno attentamente valutati prima di proporre il trattamento e vanno confrontati con la stima del rischio di sviluppare carcinoma mammario.

Forza della raccomandazione: **A**

**3.1.3.2** Le donne devono essere adeguatamente informate sui pro e contro dell'effettuazione di un trattamento di farmacoprevenzione in relazione all'età e alla presenza di storia familiare per carcinoma mammario e di fattori di rischio per trombosi venose, ecc.

Forza della raccomandazione: **A**

**3.1.3.3** Per le donne di età <35 anni, non si deve raccomandare alcun intervento specifico salvo i casi eccezionali in cui sia dimostrato un rischio aumentato rilevante per la presenza accertata di un fattore ereditario predisponente (donne portatrici di mutazione BRCA1/2 o con rischi analoghi).

Forza della raccomandazione: **B**

**3.1.3.4** In presenza di diagnosi istologica di ADH, ALH, LCIS è opportuno prendere in considerazione un trattamento chemiopreventivo con Tamoxifene a partire dai 35 anni dopo attenta valutazione dei rischi associati alla terapia, che aumentano con l'età, presenza di utero, fattori di rischio per trombosi venose, ecc.

Forza della raccomandazione: **B**

**3.1.3.5** Per le donne sottoposte a trattamento chemopreventivo con Tamoxifene, si raccomanda un attento monitoraggio con ETG transvaginale annuale, mammografia annuale.

Forza della raccomandazione: **A**

**3.1.3.6** Per le donne con diagnosi istologica di ADH, ALH, LCIS che desiderano informazioni su possibili opzioni farmacopreventive si propone il riconoscimento di un gruppo di riferimento regionale costituito da un patologo (per la revisione delle diagnosi istologiche) e da un oncologo esperti nella diagnosi e nel trattamento medico delle precancerosi mammarie

Forza della raccomandazione: **B...**

### **3.1.4 BENEFICI ATTESI**

**3.1.4.1** Registrazione dei trattamenti farmacopreventivi attuati al di fuori di sperimentazioni cliniche (farmaci impiegati, effetti collaterali, durata dei trattamenti ecc...).

**3.1.4.2** Acquisizione di informazioni sull'impatto di procedure di chemioprevenzione in donne a rischio aumentato di sviluppare ca. mammario in relazione alla storia familiare per la malattia e alla storia personale di ADH, ALH, LCIS al di fuori di sperimentazioni cliniche

### **3.1.5 INDICATORI**

**3.1.5.1** prescrizione di Tamoxifene in assenza di tumore (assenza sulla prescrizione dell'essenziale P048)

**3.1.5.2** Outcome (incidenza di cancro mammario ed effetti avversi) nelle pazienti con iperplasia atipica/LCIS che hanno effettuato trattamento farmacologico per la riduzione del rischio di ca. mammario

---

- <sup>1</sup> Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. Lancet 2003;361:296-300.

- Decensi A, Robertson C, Viale G, et al A trial of low dose Tamoxifen on breast cancer proliferation and circulating estrogenic biomarkers. J Natl Cancer Inst 2003;95:779-790.

- <sup>2</sup> Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of Tamoxifen vs Raloxifene on the Risk of Developing Invasive Breast Cancer and Other Disease Outcomes: The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. JAMA. 2006 Jun 5;

### **3.1.6 IMPLICAZIONI ORGANIZZATIVE**

**3.1.6.1** Istituzione di un registro donne con ADH, ALH, LCIS trattate con farmaci chemopreventivi al di fuori di sperimentazioni cliniche.

**3.1.6.2** Individuare il/i centri di riferimento per il counselling delle donne eleggibili che scelgono di effettuare trattamento chemopreventivo con Tamoxifene

**3.1.6.3** Definire le modalità per la registrazione delle donne che si sottopongono a chemoprevenzione con Tamoxifene al di fuori di sperimentazioni cliniche.

### **3.2 CHIRURGIA PROFILATTICA**

La chirurgia profilattica (mastectomia bilaterale e/o ooforectomia) può essere presa in considerazione come mezzo per ridurre il rischio di carcinoma mammario per un numero limitato di donne con storia familiare di cancro mammario e alto rischio di sviluppare la malattia (portatrici di mutazione in geni BRCA o alto rischio con test non informativo).

In queste linee guida la problematica viene solo accennata per motivi di completezza ma si rimanda alle linee guida del Dipartimento Regionale di Genetica Ligure ([www.istge.it/ricerca/servizi/ce\\_tu/linee.htm](http://www.istge.it/ricerca/servizi/ce_tu/linee.htm))

#### **3.2.1 SCOPO**

Prevenire l'insorgenza del tumore invasivo in donne portatrici di mutazione nei geni BRCA1-2 e in donne con rischio equivalente.

#### **3.2.2 RAZIONALE**

La revisione Cochrane 2004<sup>3</sup> conclude che gli studi osservazionali pubblicati hanno dimostrato che la mastectomia bilaterale profilattica è efficace nel ridurre l'incidenza di carcinoma mammario e la mortalità per la neoplasia. Tuttavia, la qualità degli studi è modesta e che sono necessari studi metodologicamente più rigorosi (idealmente randomizzati) per stabilire la reale efficacia della procedura che deve comunque essere limitata a donne a rischio molto alto di carcinoma mammario.

Le opzioni chirurgiche di riduzione del rischio di carcinoma mammario 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 attraverso un counselling ad hoc. Durante la CGO-M/O le donne portatrici di mutazione BRCA e le donne con test non informativo ma a rischio elevato di cancro mammario ricevono informazioni sulla mastectomia bilaterale come strategia di riduzione del rischio di carcinoma mammario e sulla salpingo-ovorectomia bilaterale come strategia di riduzione del rischio di carcinoma ovarico e come possibile strategia di riduzione del rischio di carcinoma mammario.

#### **3.2.3 RACCOMANDAZIONI**

**3.2.3.1** Per le donne portatrici di mutazione BRCA, e le donne con test non informativo ma a rischio elevato di cancro mammario, il counselling sui pro e contro della chirurgia profilattica deve essere eseguito all'interno del percorso di CGO-M/O.

Forza della raccomandazione: **A**

**3.2.3.2** I servizi che offrono chirurgia profilattica devono disporre delle seguenti "facilities"

- Centro che offra la consulenza genetica oncologica ed il test genetico
- Strumentazione senologica di elevata qualità (mammografia e RMN) e personale medico con qualificata esperienza nel settore
- Valutazione psicologica e counselling
- Informazione su associazioni impegnate nel settore
- Chirurgia oncoplastica/mammaria ricostruttiva

Forza della raccomandazione: **A**

#### **3.2.4 INDICATORI**

**3.2.4.1** N. di interventi di chirurgia profilattica effettuati

**3.5.4.2** Ricostruzione dell'iter attraverso il quale le donne sono arrivate all'intervento

---

<sup>3</sup> Lostumbo L, Carbine N, Wallace J, Ezzo J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer.

Cochrane Database Syst Rev. 2004 Oct 18;(4):CD002748.

### **3.2.5 IMPLICAZIONI ORGANIZZATIVE**

Individuazione di un unico centro di riferimento regionale per l'attività di counselling che preveda tutte le figure elencate al punto 3.2.4.2

.....

#### 4.0 SINOSSI DELLE LINEE GUIDA PER LA PREVENZIONE SECONDARIA DEI TUMORI MAMMARI ESAMINATE

Società/Istituzione	Fascia d'età				
	<30 anni	30-39 anni	40-49 anni	50-69 anni	≥ 70 anni
<b>American Cancer Society 2006</b> CA Cancer J Clint 2006; 56: 11-25	AES + E.C. Almeno ogni 3 aa; info pros - cons <b>(C)</b>	AES + E.C. almeno ogni 3 aa info pros - cons <b>(C)</b>	Mx + E.C. annuali info pros - cons <b>(A)</b>	Mx + E.C. annuali info pros - cons <b>(A)</b>	Mx + E.C. annuali info pros - cons valut. attesa di vita <b>(B)</b>
<b>NCI-PDQ 2006</b> <a href="http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/prevention">http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/prevention</a>		Non indicazione <b>(E)</b>	Mx (no intervallo) <b>(B)</b>	Mx (no intervallo) <b>(B)</b>	Mx (no intervallo) <b>(C)</b>
<b>National Health System-Breast Screening Programme (UK) 2004</b> <a href="http://www.cancerscreening.nhs.uk/">http://www.cancerscreening.nhs.uk/</a>		Non riportato	Nessun esame <b>(E)</b>	Screening NHS- BSP Mx triennale <b>(B)</b>	Incoraggiate ad eseguire mx: no invito <b>(B)</b>
<b>Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2005</b> <a href="http://www.sign.ac.uk">www.sign.ac.uk</a>		Non riportato	Nessun esame <b>(E)</b>	Screening NHS- BSP Mx triennale <b>(B)</b>	Incoraggiate ad eseguire mx: no invito <b>(B)</b>
<b>Canadian Task Force for Preventive Health Care 1998-2001</b> <a href="http://www.ctfphc.org/">http://www.ctfphc.org/</a>		Non riportato	Mx ogni 12-18 mesi <b>(C)</b>	E.C+Mx ogni 1-2 anni <b>(A)</b>	Non riportato
<b>FONCaM 2003</b> <a href="http://www.senologia.it">www.senologia.it</a>	Non riportato	Non indicazione <b>(E)</b>	Mx ± EC ogni 1-2 aa <b>(B)</b>	Mx ± EC ogni 1-2 aa <b>(B)</b>	Mx ± EC ogni 1-2 aa <b>(B)</b>

Tab. 1 Continua 2	Fascia d'età				
	<30 anni	30-39 anni	40-49 anni	50-69 anni	≥ 70 anni
<b>Società/Istituzione</b>					
<b>Piano Sanitario Nazionale (I) 2003-2005</b>		Non riportato	Non riportato	Mx ogni 24 mesi <b>(B)</b>	Non riportato
<b>US Preventive Services Task Force 2002</b> Ann Intern Med. 2002;137:344-346		Non riportato	Mx ± EC ogni 12-18m <b>(B)</b>	Mx ± EC ogni 12-18m <b>(B)</b>	Mx ± EC ogni 12-18m Valutaz. Attesa vita <b>(B)</b>
.					
<b>Consenso GISMa 2006</b> (presentazione riunione FONCaM 21/6/06)		Non riportato	No screening ma "governare" richiesta spontanea. Mx annuale, 2 proiezioni, doppia lettura ©	Screening organizz. Mx biennale raccomandazione: B	In base all'attesa di vita è opportuno raccomandare il proseguimento dello screening fino a 74 aa raccomandazione: B
<b>Kaiser Permanente 2005</b>					
<b>Popolazione generale</b>	No raccomandato	No raccomandato	Mx ogni 24 mesi Dopo pros/cons raccomandazione:C	Mx ogni 24 mesi	Mx ogni 24 mesi
<b>Storia familiare</b> 1 primo grado > 50 aa	No raccomandato	No raccomandato	Mx ogni 12 mesi	Mx ogni 12 mesi	Mx ogni 12 mesi
1 primo grado < 50 aa	No raccomandato	A partire da 35 anni Mx ogni 12 mesi	Mx ogni 12 mesi	Mx ogni 12 mesi	Mx ogni 12 mesi

Tab. 1 continua 3	Fascia d'età				
	<30 anni	30-39 anni	40-49 anni	50-69 anni	≥ 70 anni
<b>Società/Istituzione</b>					
<b>National Comprehensive Cancer Network 2006</b> <a href="http://www.nccn.org/">http://www.nccn.org/</a>					
<i>Popolazione generale</i>		AES + E.C. almeno ogni 3 anni <b>(B)</b>	Mx + E.C. annuali + AES <b>(B)</b>	Mx + E.C. annuali + AES <b>(B)</b>	Mx + E.C. annuali + AES <b>(B)</b>
<i>Storia familiare: assenti criteri per CGO</i>	Stima Gail: comportamento in base al rischio	Stima Gail: comportamento in base al rischio	Stima Gail: comportamento in base al rischio	Stima Gail: comportamento in base al rischio	Stima Gail: comportamento in base al rischio
<i>Portatrici di mutazione nei geni BRCA1 e BRCA2</i>	<b>&lt;25anni</b> AES+EC annuale  <b>≥25 anni</b> AES EC: 6-12 mesi Mx annuale Considerare RMN	AES EC: 6-12 mesi Mx annuale Considerare RMN	AES EC: 6-12 mesi Mx annuale Considerare RMN	AES EC: 6-12 mesi Mx annuale Considerare RMN	AES EC: 6-12 mesi Mx annuale Considerare RMN

Tab. 1 continua 4	Fascia d'età				
	<30 anni	30-39 anni	40-49 anni	50-69 anni	≥ 70 anni
<b>Società/Istituzione</b>					
<b>National Health Medical &amp; Research Council</b> <a href="http://www.nhmrc.gov.au/">http://www.nhmrc.gov.au/</a>					
<i>Popolazione generale</i>		Non indicazione <b>(E)</b>	Mx ogni 24 mesi <b>(C)</b>	Mx ogni 24 mesi <b>(A)</b>	Mx ogni 24 mesi <b>(A)</b>
<i>Storia familiare rischio popolazione generale</i> 1 primo grado ≥ 50 aa 1 secondo grado any age 2 primo o secondo grado ≥ 50 aa ma su rami diversi della famiglia	Iniziale EC, poi AES per non sottovalutare segni di malattia	Iniziale EC, poi AES per non sottovalutare segni di malattia	Iniziale EC, poi AES per non sottovalutare segni di malattia	partecipazione allo screening Mx (in AU gratis ma su base spontanea)	partecipazione allo screening Mx (in AU gratis ma su base spontanea)
<i>Storia familiare rischio moderato</i> 1-2 primo grado <50 aa 2 primo o secondo grado nello stesso ramo familiare con ca. mammella o ovaio <b>con esclusione di</b> - ca mammario bilaterale - ca mammario maschile - cancro ovarico - mammella-ovaio nello stesso individuo Ebrei Askenazi Donne incluse in questo gruppo potrebbero aver bisogno di una più approfondita valutazione del rischio familiare: in questo caso si raccomanda che il medico che le ha in carico consulti uno specialista oncologo o un servizio di genetica.	Iniziale EC, poi AES per non sottovalutare segni di malattia	Iniziale EC, poi AES per non sottovalutare segni di malattia	Possibile EC annuale Mx e intervalli più ravvicinati devono essere valutati su base individuale in quanto non esistono evidenze in merito.	partecipazione allo screening Mx (in AU gratis ma su base spontanea) intervalli più ravvicinati devono essere valutati su base individuale in quanto non esistono evidenze in merito.	partecipazione allo screening Mx (in AU gratis ma su base spontanea) intervalli più ravvicinati devono essere valutati su base individuale in quanto non esistono evidenze in merito.

Tab. 1 continua 5	Fascia d'età				
	<30 anni	30-39 anni	40-49 anni	50-69 anni	≥ 70 anni
<b>Società/Istituzione</b>					
<b>National Institute for Clinical Excellence</b> <a href="http://www.nice.org.uk">www.nice.org.uk</a>					
<i>Popolazione generale</i> (2001)		Non riportato	Non riportato	NHS-BSP Mx triennale <b>(B)</b>	Non riportato
<i>Storia familiare di Ca. Mammario</i> (2006) <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/CG41">http://www.nice.org.uk/guidance/CG41</a>					
<i>Rischio popolazione generale (primary care)</i> - 1 primo grado > 40 anni - 2 primo grado > 60 anni ed escluse le seguenti condizioni: - ca mammario bilaterale - ca mammario maschile - cancro ovarico più casi di ca mamm nel ramo paterno sarcoma < 45 anni glioma/ca. adrenocort. Infantile Cancri multipli in giovane età Ebrei Askenazi	Non riportato	Non riportato	Non riportato	NHS-BSP Mx triennale <b>(B)</b>	Incoraggiate ad eseguire mx: no invito <b>(B)</b>
<i>Rischio aumentato (Secondary care)</i> 1 primo grado < 40 anni 2 primo/secondo grado età media 50-60 anni 3 parenti (any degree) con età media > 60 anni formale valutazione del rischio o storia familiare con rischio > 2.7% e rischio < 8% nei successivi 10 anni (se età ≥ 40 anni) o rischio life-time > 17% ma < 25%	Mx non dovrebbe essere offerta <b>(E)</b>	Mx solo in studi approvati da comitato etico e "audited" <b>(C)</b>	Mx annuale con standard NHS-BSP, "audited", e se possibile, come parte del NHS R & D HTA (valutazione sorveglianza in donne con storia familiare ed età < 50 anni) Solo dopo consenso informato scritto <b>(B)</b>	NHS-BSP Mx triennale <b>(B)</b>  Intervalli più stretti solo in ambito di studi nazionali approvati dal Comitato Etico e audited	Incoraggiate ad eseguire mx: no invito <b>(B)</b>

<i>Rischio aumentato (tertiary care)</i>					
<i>Portatrici di mutazione in BRCA 1 o BRCA2</i>	Mx non offerta <b>(E)</b>	RMN annuale* in strategia individualizzata	RMN annuale + Mx annuale	strategia individualizzata	strategia individualizzata
<i>Portatrici di mutazione in PT53</i>	RMN annuale  Mx non offerta	RMN annuale in strategia individualizzata	RMN annuale Mx annuale	strategia individualizzata	strategia individualizzata
<i>Test non informativo e rischio &gt;8%</i> 2 parenti primo/secondo grado affetti < 30 anni 3 primo/secondo grado affetti < 40 anni 4 primo/secondo grado affetti < 50 anni		<b>30 aa:</b> rischio per i successivi 10 aa >8% RMN annuale	<b>40 aa:</b> rischio per i successivi 10 aa <b>a.</b> >20% <b>b.</b> >12%+mammella densa RMN annuale Mx annuale	strategia individualizzata	strategia individualizzata
<b>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</b> <a href="http://www.mskcc.org/mskcc/html/">http://www.mskcc.org/mskcc/html/</a>					
<i>Popolazione generale</i>	Dai 25 anni EC annuale AES opzionale	EC annuale AES opzionale	Mx annuale AES opzionale	Mx annuale AES opzionale	Mx annuale AES opzionale
<i>Rischio aumentato</i>					
<i>Storia familiare ca mammario</i>	10 anni prima del caso più giovane EC ogni 3-6 mesi e, dopo 25 anni Mx annuale Considerare RMN AES opzionale	10 anni prima del caso più giovane EC ogni 3-6 mesi e, dopo 25 anni Mx annuale Considerare RMN AES opzionale	Mx annuale Considerare RMN AES opzionale	Mx annuale Considerare RMN AES opzionale	Mx annuale AES opzionale

- <http://guidance.nice.org.uk/cg41/guidance/pdf/English>

<b>TABELLA 1. LINEE GUIDA PER LA CHEMIOPREVENZIONE DEI TUMORI MAMMARI</b>					
<b>Società/Ente</b>	<b>Tamoxifene</b>	<b>Raloxifene</b>	<b>Inibitori/Inattivatori Aromatasi</b>	<b>Retinoidi</b>	<b>Tam + HRT</b>
<b>ASCO 2002</b>	Discusso all'interno di processo decisionale individuale con accurata valutazione dei rischi e benefici raccomandazione: <b>B</b>	Non raccomandato Raccomandazione: <b>E</b>	Non raccomandato Raccomandazione: <b>E</b>	Non raccomandato Raccomandazione: <b>E</b>	Non raccomandato Raccomandazione: <b>E</b>
<b>CTFPHC 2001</b> Gail index < 1.66 a 5 aa  Gail index ≥ 1.66 a 5 aa	Non raccomandato raccomandazione: <b>D</b>  Discusso all'interno di processo decisionale individuale con accurata valutazione dei rischi e benefici raccomandazione: <b>B</b>	Non raccomandato  Raccomandazione: <b>E</b>	Non considerato	Non considerato	Non considerato
<b>USPSTF 2002</b> Gail index < 1.66 a 5 aa  Gail index ≥ 1.66 a 5 aa	Non raccomandato raccomandazione: <b>D</b>  riduce il rischio di cancro ER+ (discutere pro-contro) raccomandazione: <b>B</b>	Non raccomandato raccomandazione: <b>D</b>  Non raccomandato raccomandazione: <b>I</b>	Non considerato  Non considerato	Non considerato  Non considerato	Non considerato  Non considerato
<b>NCCN</b> BRCA carriers	Discusso all'interno di processo decisionale individuale con accurata valutazione dei rischi e benefici raccomandazione: <b>B</b>	Non raccomandato raccomandazione: <b>D</b>	Non considerato	Non considerato	Non raccomandato raccomandazione: <b>D</b>

