

Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio

PREMESSA

Il tumore della mammella (breast cancer, BC) è il primo tumore nel sesso femminile sia per incidenza che per mortalità: si stima che circa 1 donna su 8 svilupperà questo tumore nell'arco della propria vita. Gran parte di questi tumori sono classificabili come sporadici, ma si ritiene che circa il 20% costituiscano forme familiari e che il 5-10% siano attribuibili a fattori ereditari.

Nell'uomo invece costituisce < 1% dei tumori, con un rischio nell'arco della vita inferiore ad 1/1000. Per via della sua rarità il tumore della mammella maschile (MBC, male breast cancer) è infatti considerato un elemento di sospetto di una forma ereditaria che viene riscontrato in circa il 10 % dei casi.

La Genetica Clinica Oncologica (GCO) è nata negli anni '90 quando vennero scoperti i geni BRCA1 e BRCA2, responsabili di circa il 25-30% dei casi di tumore ereditario della mammella e/o dell'ovaio. L'insorgenza di mutazioni patogenetiche in questi geni è trasmessa con modalità autosomica dominante ad alta penetranza e predispone all'insorgenza di numerose patologie oncologiche, conferendo al soggetto portatore un rischio oncologico incrementato rispetto alla popolazione generale: aumenta notevolmente il rischio di sviluppare un tumore della mammella e dell'ovaio; si associano inoltre ad un rischio aumentato per altri tumori, come il tumore della mammella maschile, il carcinoma alla prostata e altri meno frequenti.

È importante sottolineare come individui portatori di varianti di sequenza patogenetiche non abbiano la certezza di sviluppare la neoplasia nel corso della loro vita, ma presentano un incremento delle probabilità di sviluppare il tumore rispetto alla popolazione generale. Questo può dipendere dalla penetranza (alta, media, bassa) delle mutazioni dei geni coinvolti.

Nel corso degli ultimi anni, gli studi nell'ambito della genetica oncologica hanno inoltre identificato altri fattori genetici associati a rischio di tumore basso o moderato. La suscettibilità poligenica è ancora oggetto di studio nella comunità scientifica e a breve entrerà nella pratica clinica grazie allo sviluppo di pannelli genici oncologici nelle piattaforme di sequenziamento massivo.

In linea generale, la presenza di una predisposizione ereditaria al tumore della mammella e/o dell'ovaio va sospettata tutte le volte in cui si riscontrino le seguenti caratteristiche:

- precoce età di insorgenza delle neoplasie (es. tumore della mammella < 50 anni) ;
- presenza di neoplasia mammaria bilaterale o maschile;
- incidenza più elevata rispetto all'attesa di neoplasie mammarie e/o ovariche in un gruppo familiare nella stessa linea parentale;
- associazione con tumori solidi a bassa incidenza (neoplasie della tiroide, cerebrali, sarcomi, endometrio).

Nell'ambito della genetica oncologica, il percorso clinico che conduce alla diagnosi di tumore ereditario e alla gestione dei soggetti ad *alto rischio* genetico di tumore viene comunemente denominato "Consulenza Genetica Oncologica" (CGO) secondo linee guida SIGU (Società Italiana Genetica Umana **Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte di AIOM – SIGU 16.10.2013**). Tale consulenza consente di valutare il livello di rischio d'insorgenza di tumori all'interno della famiglia e valutare la specifica sindrome genetica sospetta nella famiglia.

Diversi studi clinici hanno portato, nell'ottobre del 2014, alla registrazione da parte dell'Agenzia Regolatoria Europea EMA (European Medicines Agency) dell'uso dell'inibitore dell'enzima PARP come terapia di mantenimento nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto

grado, di carcinoma delle tube di Fallopio e di carcinoma primitivo del peritoneo in pazienti portatrici di una variante di sequenza in BRCA1/2. Pertanto, per le donne con diagnosi di carcinoma ovarico portatrici di mutazioni nei geni *BRCA1* e *BRCA2*, è recentemente emersa la possibilità di utilizzare l'esame genetico non solo come test preventivo del rischio oncologico, ma anche come test predittivo di risposta a specifici farmaci a bersaglio molecolare (Raccomandazioni AIOM-SIGU-SIAPEC-IAP 2015).

DEFINIZIONE DI SINDROME EREDITARIA DI PREDISPOSIZIONE GENETICA AL CARCINOMA DELLA MAMMELLA E/O OVAIO

La sindrome ereditaria di predisposizione genetica al carcinoma della mammella e/o dell'ovaio (Hereditary Breast and Ovarian Cancer syndrome HBOC) si manifesta con l'insorgenza di molteplici casi di neoplasie mammarie e ovariche nella stessa linea parentale, che si presentano spesso con precoce età d'insorgenza e localizzazione bilaterale. Queste forme tumorali possono anche essere associate a neoplasie del colon, del pancreas e della prostata nell'ambito della stessa famiglia.

I geni di suscettibilità correlati vengono distinti in geni ad alta, media e bassa penetranza.

• Geni ad alta penetranza

BRCA1 e *BRCA2*, localizzati rispettivamente nei cromosomi 13 e 17, sono entrambi geni oncosoppressori *caretakers*, coinvolti cioè nel riparo del danno al DNA, le cui alterazioni trasmesse con modalità autosomica dominante, determinano un'instabilità genetica che favorisce la comparsa di ulteriori mutazioni in altri geni importanti nel controllo del ciclo cellulare. Ne consegue un alto rischio di sviluppare neoplasie mammarie e/o ovariche nell'arco della vita. Le varianti di sequenza patogenetiche (non ricadono all'interno di "hot spots" (non hanno cioè siti di insorgenza preferenziali all'interno del gene) ma sono uniformemente distribuite lungo l'intero gene. Spesso si osserva una prevalenza di alcune di esse in rapporto all'area geografica o al gruppo etnico di appartenenza del portatore di una variante di sequenza (effetto fondatore o *founder effect*). Si stima che, nella popolazione generale, la prevalenza di varianti di sequenza germinali nei geni *BRCA* sia di circa a 1/300-1/500.

Le varianti di sequenza patogenetiche (patologiche o deleterie, cioè varianti associate ad un alto rischio di tumore) includono piccole delezioni, inserzioni o mutazioni puntiformi che portano alla formazione di codoni di stop e conseguentemente alla generazione di proteine tronche non più funzionali che costituiscono circa l'80% delle varianti di sequenza identificate. Alcune mutazioni missenso, delezioni o inserzioni *in frame* sono patogene perché ricadono in domini funzionali delle proteine BRCA compromettendone la funzione, mentre altre hanno un chiaro significato benigno e si configurano come semplici polimorfismi.

In famiglie ad alto rischio di carcinoma della mammella e carcinoma dell'ovaio sono stati descritti anche riarrangiamenti genomici germinali a livello dei geni *BRCA*. Pertanto l'interpretazione delle varianti di sequenza in questi geni è parte integrante del percorso di consulenza oncogenetica e garantisce il migliore follow-up per i membri di famiglie che sono portatori di alterazioni patogene o di significato clinico incerto rispetto a quelli portatori di alterazioni chiaramente benigne.

Nell'arco della vita, le alterazioni nel gene *BRCA1* conferiscono alle donne portatrici un rischio a 70 anni compreso tra il 47 e il 66% di sviluppare un carcinoma della mammella, del 40-60% di sviluppare un carcinoma della mammella controlaterale e un rischio compreso tra il 35 e il 46% di sviluppare un carcinoma dell'ovaio o un carcinoma tubarico. Anche le mutazioni nel gene *BRCA2* conferiscono un rischio compreso tra il 40 e il 57% di sviluppare un carcinoma della mammella con un rischio minore (13-23%) di sviluppare una neoplasia ovarica. Entrambi i geni sono inoltre responsabili di un rischio di carcinoma della mammella maschile di circa il 13%. Le diverse casistiche mostrano anche un leggero incremento (6-14%) del rischio di sviluppare carcinoma della prostata, del colon e del pancreas. Il carcinoma mammario ereditario ha un'alta

probabilità di insorgenza precoce (donne di età < 40), è spesso multifocale o multicentrico e con caratteristiche biologiche aggressive (G3, alta attività proliferativa, recettori ormonali negativi).

I dati di letteratura suggeriscono che, rispetto alla popolazione generale, le donne con alterazioni patogenetiche nei geni *BRCA1/2* presentano un complessivo elevato rischio di sviluppare un carcinoma della mammella, che cresce progressivamente nel tempo. Il rischio è infatti del 10-20% a 40 anni di età, del 10-50% a 50 anni e del 40-80% a 70 anni. Le varianti di sequenza nel gene *BRCA1* sono associate ad un rischio di carcinoma dell'ovaio stimato tra il 35% e il 46%, in confronto al rischio dell'1.6% nella popolazione generale. Il rischio cumulativo di carcinoma dell'ovaio in famiglie che risultano portatrici di mutazione nel gene *BRCA2* risulta del 3% al di sotto dei 50 anni e del 13% a 70 anni. Nel complesso, queste varianti di sequenza sono responsabili dal 13% al 23% di tutti i carcinomi ovarici (*Modificata da Gabai-Kapara E et al. PNAS 2014*).

Altri geni di suscettibilità, come il gene *PTEN*, coinvolto nella sindrome di Cowden, il gene *TP53* nella sindrome di Li Fraumeni, il gene *CDH1* nella sindrome del carcinoma gastrico ereditario diffuso, il gene *PTCH* nella sindrome di Gorlin, il gene *STK11* nella sindrome di Peutz-Jeghers, e i geni del *MMR* nella sindrome di Lynch, sono associati a sindromi specifiche e hanno un'applicazione limitata a famiglie selezionate per la presenza nella storia personale e/o familiare di specifiche e peculiari manifestazioni cliniche.

- **Geni a media e bassa penetranza**

Nell'identificazione dei geni responsabili del carcinoma ereditario della mammella, sono stati identificati nuovi geni che conferiscono un rischio inferiore. Questi sono distinti in:

- Geni a media penetranza: *CHEK2*, *PALB2*, *ATM*, *FANCM*, *FANCD*, *RAD51C*, *BRIP1* e *XRCC2*;
- Geni a bassa penetranza: *ESR1*, *FGFR2*, *MAP3K1*, *5p12*, *RAD51L1*, *1p11*, *TNRC9*, *LSP1*, *2q35*, *8q24*, *CASP8*

POPOLAZIONE A CUI RIVOLGERSI

In relazione alla classificazione individuata dalle linee guida NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) è possibile suddividere la popolazione generale in 3 differenti categorie di rischio:

- Basso rischio: livello di rischio oncologico equivalente a quello della popolazione generale.
- Medio rischio: livello di rischio oncologico due/quattro volte superiore a quello della popolazione generale.
- Alto rischio: livello di rischio oncologico quattro volte superiore rispetto a quello della popolazione generale. Le donne appartenenti a questa classe di rischio vengono identificate come DAR: DONNE AD ALTO RISCHIO.

Questa stratificazione del rischio oncologico consente di identificare, tra le famiglie residenti in Sicilia, quelle ad alto rischio candidate all'esecuzione del test genetico. Tali famiglie verranno individuate in **strutture e da operatori territoriali:**

- MMG
- Operatori dei centri di screening mammografico e cervicale,
- Operatori dei consultori,
- specialisti ginecologi, senologi ed oncologi.

Gli operatori somministreranno ad ogni assistito di età maggiore di 18 anni il questionario riportato in tabella 1 e registreranno le risposte alle domande proposte.

Tabella 1: strumento di selezione per la stratificazione del rischio

Età d'insorgenza	Carcinoma mammario					Carcinoma ovarico*
	<40 anni	40-49 anni		50-59 anni	≥60 anni	
		Bilaterale [^]	Monolaterale			
Donna stessa	2	2	1	1	0	2
Madre	2	2	1	1	0	1
Sorella 1	2	2	1	1	0	1
Sorella 2	2	2	1	1	0	1
Figlia 1	2	2	1	1	0	1
Figlia 2	2	2	1	1	0	1
Nonna paterna	2	2	1	1	0	1
Zia paterna 1	2	2	1	1	0	1
Zia paterna 2	2	2	1	1	0	1
Nonna materna	1	1	1	0	0	1
Zia materna 1	1	1	1	0	0	1
Zia materna 2	1	1	1	0	0	1
Parente maschio con carcinoma della mammella	2	2	2	2	2	-
Cugina (solo se figlia di fratello del padre)	1	0	0	0	0	1
Nipote	1	1	1	0	0	1

* Tumore dell'ovaio sicuramente maligno, trattato con chemioterapia

[^] Inserire in questa colonna se il primo tumore è insorto in questa fascia d'età, indipendentemente dall'età di insorgenza del tumore nell'altra mammella.

Se il punteggio totale è minore di 2 non vi sono indicazioni per ulteriori approfondimenti.

I soggetti che avranno raggiunto un punteggio ≥ 2 saranno stratificati come soggetti ad alto rischio e potranno accedere a **strutture di consulenza specialistica oncogenetica di II livello individuate dalla Regione Siciliana (D.A. n.727 del 21/04/2016 "Individuazione della Rete della Genetica medica")**.

Alle suddette strutture verranno inviati i questionari compilati ed esse stesse provvederanno alla valutazione dei requisiti per la programmazione della consulenza oncogenetica.

La prenotazione verrà effettuata dall'operatore che ha somministrato il questionario tramite ricetta bianca per la donna/famiglia con profilo di rischio ≥ 2 contenente i dati anagrafici del soggetto da collegare ai dati del questionario (vedi fac-simili Allegati 1 e 1A).

Tutti i test genetici devono necessariamente essere preceduti da consulenza oncogenetica durante la quale viene fornito al soggetto il consenso informato all'esecuzione dell'indagine, che deve essere sottoscritto da quest'ultimo. Se dopo consulenza oncogenetica sarà ritenuta necessaria l'effettuazione del test genetico, le strutture di consulenza citate effettueranno la prenotazione presso uno dei laboratori di Genetica Medica individuati, sempre tramite ricetta bianca contenente i dati anagrafici del soggetto da collegare ai dati del questionario (vedi fac-simile Allegati 2 e 2A).

Il percorso, per le persone individuate tramite questionario, è gratuito. Tali ricette devono essere firmate dal soggetto e, successivamente, timbrate dalla struttura, e costituiscono il documento necessario per il rimborso della prestazione (sia di consulenza sia di test genetico) da parte dell'ASP di residenza del paziente. La ricetta verrà consegnata al laboratorio che provvederà a smistarla agli uffici preposti all'effettuazione del rimborso della prestazione.

I **laboratori di Genetica Medica** che effettuano il test nei geni BRCA e negli altri geni ad alta penetranza (PTEN, TP53, CDH1, STK11, geni MMR) devono essere funzionalmente collegati alle Strutture Cliniche di

Genetica Medica, al fine di attuare programmi operativi integrati nell'ambito della genetica oncologica. Questi ultimi devono definire la corretta modalità e la tempistica di consegna dei referti validati da controlli di qualità europei EMQN (European-Molecular-Genetics-Quality-Network) e nazionali AIOM, SIGU, SIBIOC, SIAPEC/IAP e l'eventuale indicazione delle strutture di riferimento per la continuità assistenziale dei pazienti che hanno predisposizione genetica ai tumori solidi.

I Laboratori che hanno superato il controllo di qualità EMQN 2017 in Regione Sicilia individuati nella "Survey per laboratori di biologia molecolare - Valutazione dello stato mutazionale dei geni BRCA1 e BRCA 2 germline e/o somatico (Gruppo di Lavoro AIOM – SIGU– SIBIOC – SIAPEC-IAP)" sono:

- AOU Policlinico di Palermo - UOC di Oncologia Medica già Laboratorio di Oncologia Molecolare e Genetica Oncologica del Centro di Riferimento Regionale per la prevenzione, la diagnosi e la cura dei Tumori rari e dei tumori solidi eredo-familiari dell'adulto, diretto dal Prof Antonio Russo;
- Laboratorio di Oncoematologia e Manipolazione Cellulare- Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello - Palermo, diretto dalla Dott.ssa Alessandra Santoro.

Verranno inseriti nel tempo i laboratori pubblici che avranno superato, nel censimento AIOM-SIGU, i controlli di qualità europei EMQN (gli unici attualmente disponibili), previa richiesta al Dipartimento Pianificazione Strategica, Servizio 4 "Programmazione ospedaliera" dell'Assessorato Salute.

Per i soggetti ad alto rischio o con storia personale di carcinoma della mammella o dell'ovaio (non mucinoso e non borderline), inviati nelle strutture di consulenza specialistica oncogenetica di II livello, potrà essere avviato il **PDTA con finalità preventiva**. Questo consente di individuare i portatori di una variante di sequenza nei geni *BRCA* e/o altri geni correlati con la predisposizione genetica e stabilire strategie di prevenzione primaria (chirurgia; modifiche dello stile di vita) o secondaria (sorveglianza aumentata) nell'ambito della consulenza oncogenetica eseguita.

Inoltre tutte le donne con diagnosi di carcinoma ovarico sieroso di alto grado, tubarico o primitivo peritoneale, devono essere inviate da oncologi, ginecologi alle strutture di Genetica Oncologica che proporranno l'esecuzione del test genetico preceduto da minicounselling e avvieranno il **PDTA con finalità predittiva**. (APPENDICE I).

E' possibile eseguire il suddetto test su tessuto tumorale oppure su sangue, ma che sia preferibile, laddove possibile, eseguire in prima istanza il test su tessuto tumorale, considerando in ogni caso che entrambi i test, su sangue o tessuto, richiedono standard qualitativi da rispettare ed esperienza di analisi ed interpretazione.

Nella stessa famiglia, essendo possibile nell'ambito della consulenza genetica individuare anche altri soggetti a rischio di essere portatori, può essere avviato anche un percorso con finalità **preventiva**. Questi possono scegliere se sottoporsi al test genetico mirato all'individuazione della variante identificata nel caso indice della famiglia.

CONSULENZA ONCOGENETICA

Il counselling oncogenetico (CGO) è un atto medico, offerto al probando in Centri competenti e si articola in diverse fasi ben distinte tra loro; è un processo di comunicazione multistep e multidisciplinare che consente di rivalutare il profilo di rischio e di individuare quindi il candidato (probando) ai test genetico.

Le figure professionali coinvolte sono (APPENDICE II):

- Genetista Medico;
- Genetista Biologo;
- Oncologo Medico;
- Psiconcologo;
- Chirurgo plastico;
- Chirurgo senologo;
- Ginecologo;

- Urologo;
- Radiologo;
- Case Manager o figura equivalente;
- Data Manager Collector.

Ciascuno di questi specialisti svolge un ruolo ben determinato ed interviene nelle diverse fasi del counselling. La multidisciplinarietà tiene conto dei diversi aspetti e dei diversi bisogni della persona con predisposizione genetica al cancro.

Durante la consulenza viene esaminato il materiale clinico documentale (referti istologici, relazioni cliniche) della paziente e dei familiari con storia oncologica positiva, viene ricostruito in modo accurato l'albero genealogico e viene dettagliatamente spiegato il significato del test genetico.

Il programma di consulenza prevede quattro fasi: fase pre-test, test genetico, fase post-test e follow-up.

1. FASE PRE-TEST:

- **Figure professionali coinvolte:** Genetista Medico, Genetista Biologo, Oncologo medico, Psiconcologo.

In riferimento ai criteri identificati dalle linee guida AIOM 2017 i soggetti candidabili al counselling oncogenetico sono:

- Nel caso di storia oncologica personale:

1. Mutazione nota in un gene predisponente (*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, ecc.)
2. Maschio con carcinoma mammario
3. Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico
4. Donna con carcinoma mammario <36 anni
5. Donna con carcinoma mammario bilaterale <50 anni
6. Donna con carcinoma mammario <50 anni e almeno un parente di primo grado con:
 - carcinoma mammario <50 anni
 - carcinoma ovarico a qualsiasi età
 - carcinoma mammario bilaterale
 - carcinoma mammario maschile
7. Donna con carcinoma mammario >50 anni e storia familiare di carcinoma mammario o ovarico in 2 o più familiaridi primo grado* (di cui almeno uno di primo grado con il probando*)
8. Donna con carcinoma ovarico e almeno un parente di primo grado* con:
 - carcinoma mammario <50 anni
 - carcinoma ovarico a qualsiasi età
 - carcinoma mammario bilaterale
 - carcinoma mammario maschile
9. Carcinoma ovarico sieroso, tubarico, di alto grado (non mucinoso e non borderline).
10. Donna con carcinoma ovarico e almeno un parente di primo grado* con:
 - Carcinoma mammario < 50 anni;
 - Carcinoma ovarico a qualsiasi età;
 - Carcinoma mammario bilaterale;
 - Carcinoma mammario maschile.

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

- Nel caso di storia oncologica familiare

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

Storia personale o familiare* di:

1. Mutazione nota in un gene predisponente (*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, ecc.);
2. Maschio con carcinoma mammario;
3. Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico;
4. Donna con carcinoma mammario < 36 anni;
5. Donna con carcinoma mammario triplo negativo < 60 anni;
6. Donna con carcinoma ovarico sieroso di alto grado a qualsiasi età;
7. Donna con carcinoma mammario bilaterale < 50 anni;
8. Donna con carcinoma mammario < 50 anni e almeno 1 parente di primo grado con:
 - Carcinoma mammario < 50 anni;
 - Carcinoma ovarico non mucinoso o borderline a qualsiasi età;
 - Carcinoma mammario bilaterale;
 - Carcinoma mammario maschile;
9. Donna con carcinoma mammario > 50 anni e storia familiare di carcinoma mammario o ovarico in 2 o più parenti in primo grado* tra loro (di cui uno in primo grado con lei*).
10. Donna con carcinoma ovarico e almeno un parente di primo grado* con:
 - Carcinoma mammario < 50 anni;
 - Carcinoma ovarico a qualsiasi età;
 - Carcinoma mammario bilaterale;
 - Carcinoma mammario maschile.

Se dunque fino ad oggi la CGO e il test genetico, laddove indicato, potevano essere eseguiti solo in pazienti con anamnesi personale positiva per neoplasia, l'approvazione del corrente PDTA si associa a quella di un percorso che permetta l'esecuzione di queste prestazioni a titolo gratuito anche in soggetti sani, tramite apposita richiesta su ricetta bianca qualora la probabilità di varianti di sequenza nei geni *BRCA* stimata con Tyrer-Cuzicke/o BRCAPRO sia > 40% (Vedi Allegato 2A).

2. FASE DEL TEST GENETICO

Figure professionali coinvolte: Genetista Medico, Genetista Biologo, Oncologo medico, Psiconcologo.

Se il soggetto, dopo consulenza genetica, conferma la propria decisione di effettuare il test genetico viene invitata a firmare il consenso informato per essere sottoposta ad un prelievo di sangue periferico per l'analisi molecolare dei geni *BRCA1* e *BRCA2* e/o di altri geni ad alta penetranza (*TP53*, *PTEN*, *STK11*, geni *MMR*). Il campione va siglato, in accordo alle direttive sulla privacy, con un codice identificativo alfanumerico che garantisca l'anonimato.

I test genetici disponibili sono molteplici, con tempi di indagine differenti e con diversi limiti in rapporto alla differente sensibilità e specificità. Tuttavia la tecnica d'elezione resta il sequenziamento automatico diretto, anche massivo, di tutti gli esoni codificanti e delle porzioni introniche confinanti con gli esoni. È inoltre consigliato lo studio dei riarrangiamenti genomici dei geni *BRCA1* e *BRCA2*.

Il significato clinico delle eventuali varianti di sequenza individuate va interpretato sulla base dei dati disponibili in letteratura, tramite consultazione di appositi database informatizzati riconosciuti dalla comunità scientifica (ENIGMA: www.enigmaconsortium.com).

L'interpretazione delle varianti di sequenza nei geni *BRCA* è competenza del laboratorio di genetica molecolare ed è possibile utilizzare un sistema a 3 o (come proposto dal gruppo IARC e ACMG-AMP) 5 categorie:

Schema a 3 categorie:

- sicuramente o probabilmente patogenetica (o causativa);
- di incerto significato (variant of uncertain significance, VUS);
- sicuramente o probabilmente benigna (o di scarso o nullo significato clinico).

Schema IARC/ACMG-AMP a 5 categorie:

- patogenetica (causative, classe 5);
- probabilmente patogenetica (classe 4);
- di incerto significato clinico (VUS, classe 3);
- probabilmente benigna (classe 2);
- benigna (classe 1).

L'utilizzo della classificazione IARC/ACMG-AMP è attualmente preferibile rispetto alla classificazione a 3 categorie (Gruppi di Lavoro SIGU Genetica Oncologica e Genetica Molecolare Dic. 2015 SIGU CERT Standard Laboratori Genetica Medica Rev.: 30.04.2014).

L'esito del test genetico può essere interpretato come:

1. **Positivo:** si identifica una variante genetica patogena

- in un **soggetto affetto da neoplasia**, la variante di sequenza identificata si presume essere responsabile del quadro clinico, e si associa ad un alto rischio di sviluppare un secondo tumore;
- in un **soggetto non affetto, ma con storia familiare positiva**, la variante di sequenza identificata si associa ad un aumentato rischio di sviluppare una neoplasia.

In entrambi i casi dovrà essere adottata una strategia multimodale di sorveglianza intensiva o altre procedure per la riduzione del rischio oncologico.

È possibile estendere il test ai consanguinei maggiorenni di primo grado; individuato il ramo familiare da cui è stato ereditato il gene mutato, si estende ulteriormente l'indagine agli altri membri della famiglia appartenenti a quel ramo (Vedi All. 3).

Il referto del test genetico positivo dovrebbe inoltre mettere a conoscenza l'assistito dell'esistenza di associazioni di pazienti come l'**Associazione Nazionale aBRCAdaBRAonlus** (<http://abrcadabra.it/>) e **Salute Donna onlus** che si propongono di sostenere i diritti delle persone portatrici di mutazione genetica *BRCA1* e *BRCA2*.

2. **Non informativo:** non si identifica alcuna variante patogenetica in soggetti che presentano la neoplasia, ma non si può escluderne la presenza.

- Nel caso di un test genetico NON INFORMATIVO nel contesto di una famiglia ad alto rischio si suggerisce un programma di sorveglianza aumentata.
- Se il risultato del test non è informativo, non è appropriata l'estensione del test genetico ad altri membri della famiglia.

3. **Negativo:**

- Il test genetico, eseguito in una famiglia ad alto rischio è da considerarsi negativo, solamente quando una mutazione precedentemente identificata in un individuo affetto della famiglia, non viene riscontrata nel soggetto in esame.
- Nel caso di un test genetico negativo, nel contesto di una famiglia ad alto rischio, si suggerisce il programma di sorveglianza indicato per la popolazione generale.

4. **Non conclusivo:** viene identificata una variante di sequenza di significato clinico incerto (Variants of Uncertain Significance o VUS), escludendo i polimorfismi (comuni varianti di sequenza di significato neutro o benigno).

Nella maggior parte dei casi tale esito è dovuto ad una mutazione intronica oppure missenso nella regione codificante del gene che comporta una sostituzione amminoacidica, il cui effetto sulla funzione della proteina non è prevedibile. Possono tuttavia essere presenti anche inserzioni/delezioni *in frame* nelle porzioni introniche o nelle regioni 5' UTR o 3' UTR.

Le VUS possono essere non precedentemente riportate in letteratura o già note ma con significato ancora incerto. Anche in questo caso sulla base della storia personale e familiare viene quantificato il rischio individuale e sono pianificate le strategie di sorveglianza adeguate.

Nel caso delle varianti di significato clinico sconosciuto la classificazione della variante di sequenza prevede anche la verifica del grado di conservazione dell'aminoacido, dell'evoluzione e della frequenza della variazione nella popolazione di controllo.

Queste varianti vengono periodicamente revisionate nel tempo con il Consorzio Enigma (<https://enigmaconsortium.org/>) perché, l'acquisizione di ulteriore esperienza e conoscenza da parte della comunità scientifica può chiarire o modificare giudizi precedentemente formulati.

Per ogni variante identificata, il laboratorio deve allestire una "scheda variante" ad uso interno per tenere traccia degli elementi utilizzati nel processo di interpretazione e rendere possibile il controllo interno prima della refertazione o dopo (es. audit interno periodico).

Generalmente, il miglioramento della classificazione di una variante dipende dalla generazione di nuove evidenze di vario tipo attraverso sforzi di ricerca collaborativa nazionale ed internazionale. Qualora invece esistano ulteriori accertamenti di comprovata utilità per una migliore classificazione della variante, questi devono essere indicati nel referto come test di approfondimento.

3. FASE POST-TEST:

- **Figure professionali coinvolte:** Genetista Medico, Genetista Biologo, Oncologo medico, Psiconcologo, Chirurgo plastico, Chirurgo senologo, Ginecologo, Urologo, Radiologo.

L'interpretazione delle varianti nei geni BRCA deve essere discussa in consulenza oncogenetica con il soggetto dal medico genetista, previo appuntamento ambulatoriale, ricordando che l'esito del test è privato e personale (Vedi Allegati 4 e 4A).

La comunicazione dell'esito del test e la consegna del referto devono avvenire entro tempi definiti, congrui al quesito clinico ed allo scopo (preventivo o predittivo) per cui il test è stato richiesto in prima istanza:

- Test effettuato a scopo preventivo in un probando: entro 6 mesi;
- Test mirato: entro 3 mesi;
- Test effettuato a scopo predittivo, alla diagnosi, in pazienti con carcinoma ovarico sieroso di alto grado: entro 3 mesi; invece in pazienti che hanno già completato la prima linea di terapia con platino: entro 1 mese.

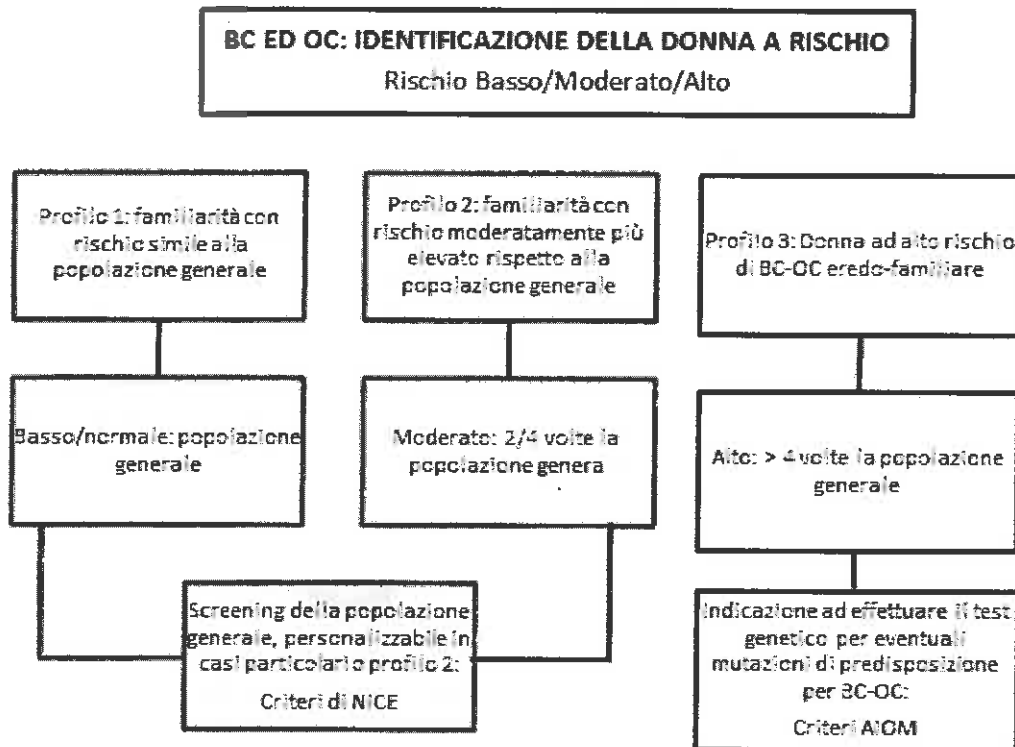
Durante questo incontro al soggetto viene spiegato il significato del test e le implicazioni del rischio genetico che il risultato ha per se stesso e per i suoi familiari.

L'interpretazione delle varianti di sequenza nei geni BRCA, che è competenza del laboratorio di genetica molecolare, deve essere discussa in consulenza oncogenetica e garantisce il migliore follow-up per i membri di famiglie che sono portatori di varianti patogene o di significato clinico incerto o con significato clinico chiaramente benigno.

La comunicazione dell'esito del test avviene nell'ambito di una consulenza genetica post test che è di competenza del Medico Genetista. Questa ha un impatto diverso da soggetto a soggetto e a secondo del risultato, ecco perché il sostegno da parte di uno psico-oncologo clinico deve essere disponibile.

Non è infrequente, infatti, osservare nei soggetti portatori di mutazione genetica e nei familiari un aumento del livello di depressione e ansia dovuti alla paura di progettare il futuro e allo stress legato alle cadenze di programmi di sorveglianza.

L'esito del test indeterminato o inconclusivo, invece, può dar luogo ad un disagio psico-emotivo legato alla difficoltà di una programmazione del percorso di sorveglianza, generando nel probando un senso d'incertezza e di ansia per il futuro, legato al rischio di tumore e/o, ancora peggio, generare un falso senso di sicurezza. Anche per questi soggetti è quindi consigliabile la presa in carico da parte dello psicologo al fine di evitare l'erronea percezione del rischio con una sovrastima o sottostima della reale probabilità di potersi ammalare.



4. FASE DI FOLLOW-UP:

Figure professionali coinvolte: Oncologo medico, Psiconcologo, Chirurgo plastico, Chirurgo senologo, Ginecologo, Urologo, Radiologo, Case Manager o figura equivalente, Data Manager Collector.

Le Linee guida internazionali, quali NICE ed NCCN, hanno negli ultimi anni rivolto molta attenzione alla corretta gestione delle strategie di sorveglianza e/o di riduzione del rischio oncologico (APPENDICE III).

In base alle conoscenze attuali, le strategie disponibili sono:

1. Programmi di educazione alimentare e al movimento;
2. Programmi di sorveglianza intensificata;
3. Strategie di riduzione del rischio oncologico:
 - 3.1. farmacoprevenzione;
 - 3.2. chirurgia di riduzione del rischio oncologico.

In tabella sono riassunti i benefici derivanti dalle diverse strategie di gestione del rischio aumentato in termini di probabilità di sopravvivenza

AZIONE	SOPRAVVIVENZA IN BRCA1 CARRIER	SOPRAVVIVENZA IN BRCA2 CARRIER
Screening, mastectomia profilattica a 50 anni, salpingo-ovariectomia a 40 anni	75% (morte per cancro mammario = 25% morte per cancro ovarico = 17%)	81% (morte per cancro mammario = 13% morte per cancro ovarico = 5%)
Screening, mastectomia profilattica a 50 anni, salpingo-ovariectomia a 50 anni	71% (morte per cancro mammario = 28% morte per cancro ovarico = 28%)	81% (morte per cancro mammario = 18% morte per cancro ovarico = 8%)
Screening, mastectomia profilattica a 40 anni, salpingo-ovariectomia a 40 anni	77% (morte per cancro mammario = 18% morte per cancro ovarico = 18%)	82% (morte per cancro mammario = 9% morte per cancro ovarico = 6%)
Screening, mastectomia profilattica a 40 anni, salpingo-ovariectomia a 50 anni	74% (morte per cancro mammario = 18% morte per cancro ovarico = 32%)	83% (morte per cancro mammario = 11% morte per cancro ovarico = 9%)
Screening, mastectomia profilattica a 30 anni, salpingo-ovariectomia a 40 anni	79% (morte per cancro mammario = 8% morte per cancro ovarico = 20%)	83% (morte per cancro mammario = 4% morte per cancro ovarico = 6%)
Screening, mastectomia profilattica a 30 anni, salpingo-ovariectomia a 50 anni	76% (morte per cancro mammario = 9% morte per cancro ovarico = 36%)	83% (morte per cancro mammario = 6% morte per cancro ovarico = 10%)
NON Screening, mastectomia profilattica a 25 anni, salpingo-ovariectomia a 40 anni	79% (morte per cancro mammario = 6% morte per cancro ovarico = 21%)	83% (morte per cancro mammario = 3% morte per cancro ovarico = 6%)
NON Screening, mastectomia profilattica a 25 anni, salpingo-ovariectomia a 50 anni	76% (morte per cancro mammario = 7% morte per cancro ovarico = 36%)	83% (morte per cancro mammario = 5% morte per cancro ovarico = 10%)

Note:

La probabilità di sopravvivenza per una donna della popolazione generale a 70 anni, in U.S.A, è pari all'84%

Screening: Rx-mammografia e RM mammaria, annualmente, dai 25 ai 69 anni d'età

Tabella 1:Linee guida AIOM 2017: probabilità di sopravvivenza a 70 anni in base alla strategia di riduzione del rischio di tumore della mammella/ovarico per una donna di 25 anni con mutazione a carico dei geni BRCA1/2

Tutti i soggetti in cui viene identificata una variante di sequenza patogenetica devono ricevere una consulenza oncogenetica post test presso un ambulatorio di genetica oncologica con servizio dedicato alle donne ad alto rischio (DAR), in cui vengano individuate ed indicate le corrette strategie di sorveglianza.

In tale occasione verrà consegnato al soggetto il programma di prevenzione oncologica personalizzato in relazione al sesso, età ed anamnesi personale e familiare.

La figura professionale che si occupa di assicurare la continuità assistenziale è quella del case manager o di una figura equivalente.

Tra i compiti del Case Manager vi è quello di coordinare le diverse fasi del percorso del paziente, fornendo supporto logistico secondo un addestramento e una perizia specificamente qualificata. Egli partecipa alla discussione multidisciplinare dei casi contribuendo a fornire informazioni alla paziente sulle procedure diagnostiche, di sorveglianza, di chirurgia profilattica (tramite informazioni, consigli, opuscoli e indirizzando appropriatamente gli interventi per ogni fase prevista nel PDTA). E' responsabile della prenotazione delle prestazioni previste dal programma di sorveglianza. Questa attività è cruciale per garantire la migliore compliance della persona, evitando ritardi diagnostici che possono rivelarsi fatali.

Concorre all'individuazione di disagio psicologico personale o familiare e alla valutazione delle necessità religiose, spirituali e culturali, portandole all'attenzione delle altre figure professionali affinché sia fornito l'appropriato supporto. Collabora, per la corretta acquisizione informatica dei dati, con il Data Manager Collector, figura esperta in raccolta dati di laboratorio di genetica e nella programmazione di software bioinformatici per le attività di riorganizzazione e condivisione dei dati clinici di laboratorio con centri di ricerca italiani ed esteri; fornisce alla persona tutta la documentazione necessaria per gli esami di sorveglianza ("alto rischio tumori ereditari").

1) Modifiche dello stile di vita:

Diversi studi hanno valutato l'impatto dello stile di vita e della dieta sul rischio oncologico ed è stata dimostrata una correlazione inverso tra uno stile di vita sano ed il rischio di sviluppare una neoplasia.

L'esercizio fisico regolare, il mantenimento del peso forma, moderazione nel consumo alcolico e l'abolizione del fumo di sigaretta sono le strategie migliori per ridurre il rischio di sviluppare un tumore, soprattutto nei pazienti portatori di varianti di sequenza sui geni BRCA1 e BRCA2.

2) Programma di sorveglianza clinico-strumentale:

I centri identificati attualmente per l'esecuzione degli esami di sorveglianza strumentale senologica per questi soggetti sono:

- il Servizio di Diagnostica per immagini, AOU Policlinico di Palermo, Centro di riferimento individuato dal D.A. n.727 del 21/04/2016 "Individuazione della Rete della Genetica medica".
- L'UOC multidisciplinare di Senologia, Azienda Ospedaliera per l'Emergenza Cannizzaro di Catania.

Verranno inseriti nel tempo le strutture pubbliche che si adegueranno ai requisiti richiesti, previa autorizzazione del Dipartimento Pianificazione Strategica - Servizio 4 "Programmazione ospedaliera" dell'Assessorato Salute

Per le donne si suggeriscono i seguenti esami di sorveglianza:

ETA'	ESAME	FREQUENZA
25-29 anni	Visita senologica (897SE/8901SE) ed ecografia mammaria (88731)	Semestrali
	Risonanza magnetica mammaria bilaterale +/- MDC (88929)	Annuale
30-34 anni	Visita senologica (897SE/8901SE) ed ecografia mammaria (88731)	Semestrale
	Risonanza magnetica mammaria bilaterale +/- MDC (88929)	Annuale
	Visita ginecologica e (8926/8901GI) CA125 (90551)	Semestrale
	Ecografia transvaginale (88797)	Semestrale
35-69 anni	Visita senologica (897SE/8901SE) ed ecografia mammaria (88731)	Semestrali
	Risonanza magnetica mammaria bilaterale +/- MDC (88929)	Annuale
	Mammografia bilaterale (87371)	Annuale
	Visita ginecologica e (8926/8901GI) CA125 (90551)	Semestrali
	Ecografia transvaginale (88797)	Semestrale

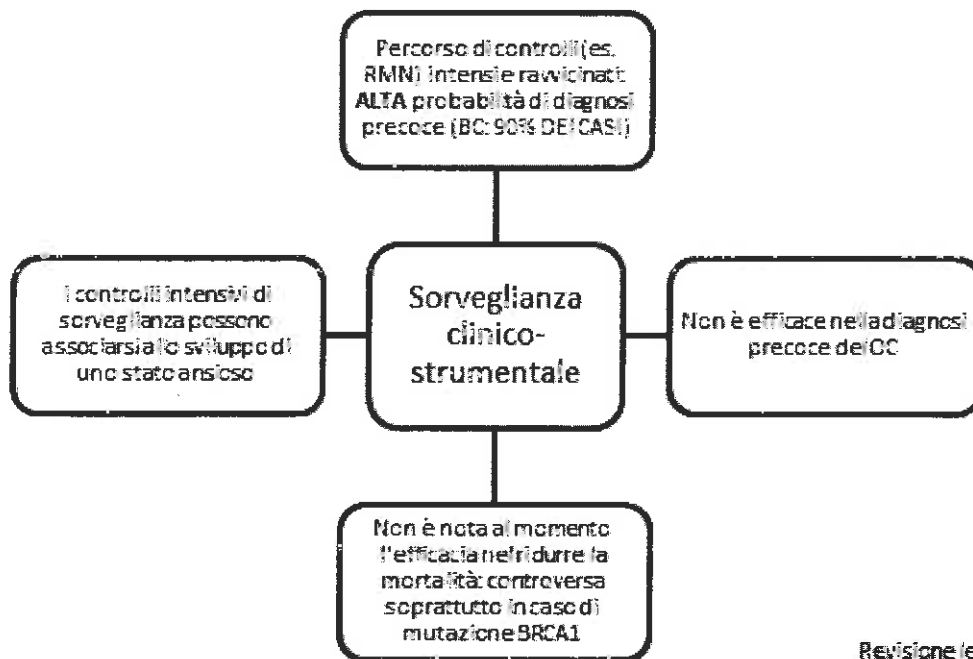
Per gli uomini, invece, si suggeriscono esami da eseguire con cadenza annuale al fine di prevenire il tumore mammario e prostatico.

ETA'	ESAME	FREQUENZA
35-70 anni	Visita senologica (897SE/8901SE) ed ecografia mammaria (88731)	Annuali
	Visita urologica (897UR/8901UR) e PSA (90565)	Annuali

In entrambi i sessi è importante che venga spiegata al paziente l'importanza dell'autopalpazione periodica e la sua corretta esecuzione. Inoltre, in base alle linee guida ESMO, ulteriori test di sorveglianza andrebbero consigliati in base alla storia familiare:

STORIA FAMILIARE	ESAME	FREQUENZA
K colon	Colonscopia (4523)	Quinquennale
K pancreas	Colangiogramma (88951) o RMN addome superiore (88952)	Annuale
Melanoma	Visita oculistica (9502/8901OC) e visita dermatologica con mappatura dei nei (897DE78901DE)	Annuale

STRATEGIE DI PREVENZIONE IN PORTATORI DI MUTAZIONE BRCA
Sorveglianza clinico-strumentale: CRITICITA'



Revisione letteratura 2017

3) Strategie di riduzione del rischio oncologico

3.1) Farmacoprevenzione

La farmacoprevenzione rappresenta uno degli elementi più innovativi nell'ambito della riduzione del rischio oncologico nelle pazienti portatrici di mutazione nei geni BRCA1 e BRCA2.

Chemoprevenzione del carcinoma mammario:

Numerosi studi hanno valutato l'efficacia del Tamoxifene o del Raloxifene in chemioprevenzione nelle pazienti a medio/alto rischio di carcinoma mammario, con risultati statisticamente significativi che ne hanno permesso l'approvazione come agente preventivi da parte dell'FDA; ruolo confermato anche dalle ultime linee guida ASCO e NICE, che raccomandano di considerare il Tamoxifene o il Raloxifene per donne ad alto/moderato rischio. Una recente metanalisi ha evidenziato una significativa riduzione del rischio di carcinoma mammario controlaterale in pazienti portatrici di variante patogenetica, tuttavia, i dati disponibili sono ancora molto limitati.

Altri farmaci in corso di valutazione per un utilizzo a scopo preventivo sono i farmaci inibitori dell'aromatasi (Letrozolo, Anastrozolo) e la Fenretinide, un derivato della vitamina A.

In ogni caso, in Italia l'utilizzo di farmaci a scopo di chemio prevenzione del carcinoma mammario non è approvato, ed il loro utilizzo deve rispondere alle normative che disciplinano l'uso "off-label" dei farmaci.

Chemoprevenzione del carcinoma ovarico:

L'uso di contraccettivi orali (OC) è associato ad una riduzione del rischio di tumore ovarico nella popolazione generale. Questa è correlata al tempo di somministrazione e arriva fino al 50% per le donne che hanno usato gli estrogeni per 10 anni, effetto che continua anche dopo la sospensione della terapia. Questo tipo di chemio-prevenzione è una opzione già validata per le donne BRCA mutate in età fertile che non abbiano sviluppato un carcinoma mammario e che non abbiano ancora completato il loro ciclo riproduttivo, in attesa dell'intervento di ovaro-salpingectomia. I dati sull'aumento del rischio di carcinoma mammario non sono univoci, ma l'utilizzo di contraccettivi orali per periodi di tempo limitati, associato a programmi di sorveglianza intensiva, non sembra associarsi ad un aumento del rischio clinicamente significativo.

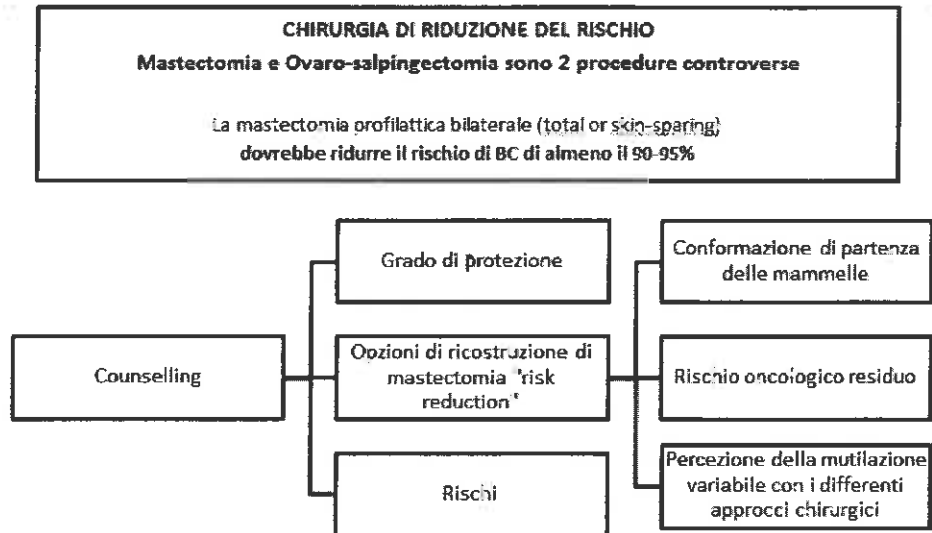
Per quanto riguarda la terapia sostitutiva, questa non va mai praticata nelle pazienti BRCA mutate con pregresso carcinoma mammella, mentre in quelle senza carcinoma della mammella è possibile con le stesse modalità della popolazione generale.

3.2) Chirurgia di riduzione del rischio oncologico

Tutti gli interventi di chirurgia di riduzione del rischio oncologico sono a carico del Servizio Sanitario regionale

Mammella:

La mastectomia bilaterale (o controlaterale nel caso di pregressa mastectomia per diagnosi di carcinoma mammario) di riduzione del rischio (risk reducing mastectomy, RRM) è la più efficace metodica per la prevenzione del carcinoma mammario nelle donne BRCA mutate: consente una drastica riduzione del rischio (90-95%), senza tuttavia azzerarlo completamente, a causa del permanere di tessuto ghiandolare residuo in sede del prolungamento ascellare e in regione retroareolare (per gli interventi di mastectomia nipple-sparing, NSM).



Le procedure chirurgiche riducono il rischio ma **NON LO AZZERANO**

I principali tipi di intervento sono:

- mastectomia totale: è la tecnica che, più di ogni altra, consente di ridurre il rischio, a discapito del risultato estetico;
- mastectomia skin-sparing (SSM): si preserva la cute, consentendo un miglior risultato estetico, a discapito di una non completa asportazione del tessuto ghiandolare;
- mastectomia nipple-sparing (NSM): consente il miglior risultato estetico, ma permane una certa quota di tessuto ghiandolare residuo retroareolare.

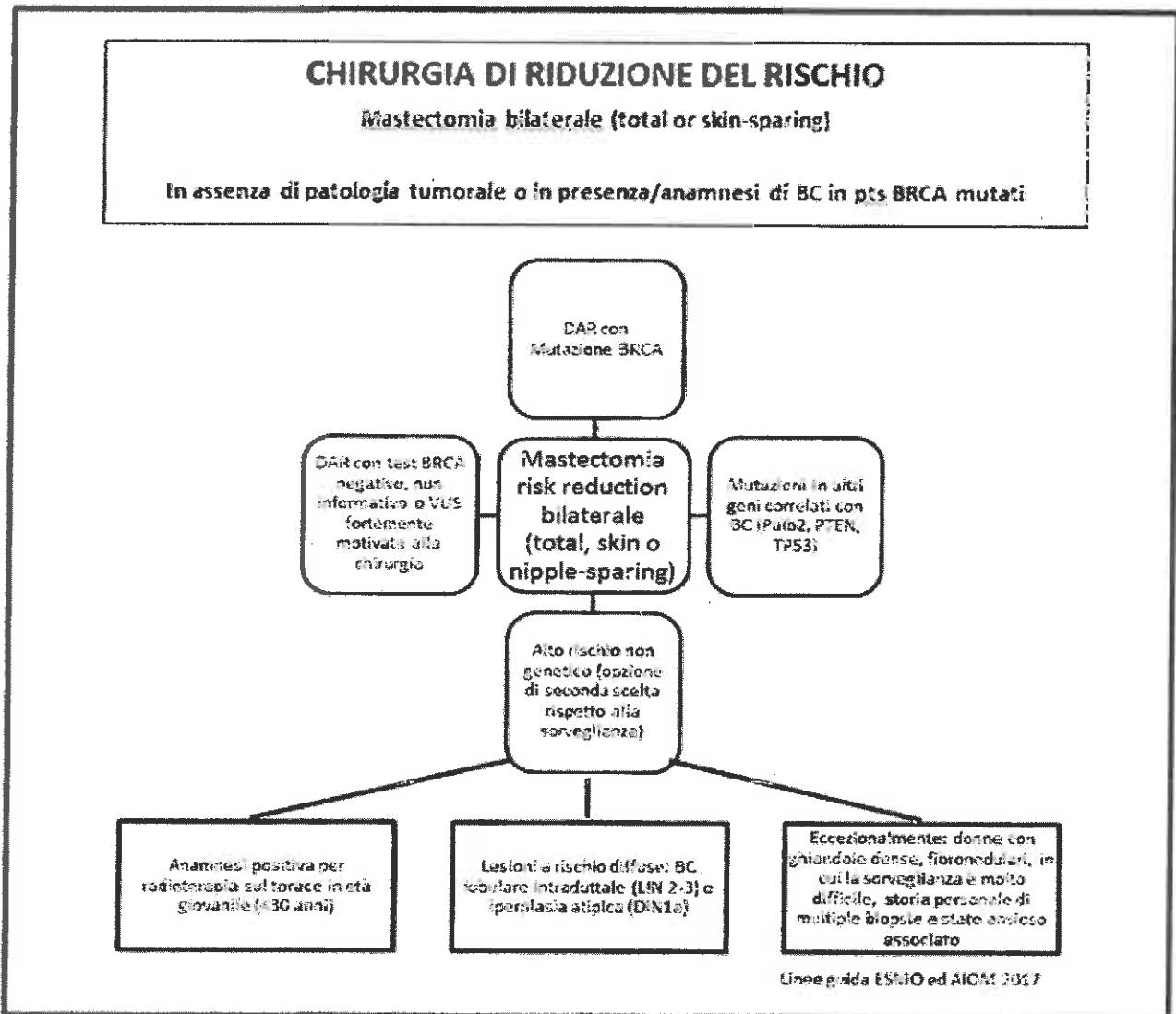


La scelta della tecnica da utilizzare dipende non solo dalle preferenze della donna, ma anche da una attenta valutazione caso per caso del senologo e dalle caratteristiche anatomiche delle mammelle.

La paziente deve essere informata in modo completo e aggiornato anche dei limiti e dei rischi intrinseci della chirurgia, delle potenzialità e dei limiti della ricostruzione.

Il trattamento chirurgico deve essere esposto alla paziente esclusivamente dal chirurgo senologo/plastico che deve spiegare i rischi e le sequele della chirurgia e le possibilità di ricostruzione sia con materiale sintetico – espansori e protesi – sia con tessuto autologo – prelevato dalla stessa paziente .

E' fondamentale che durante il colloquio con la donna, venga non solo esposta la possibilità di sottoporsi a MRR attraverso un colloquio non direttivo, (scevro da pregiudizi o orientamenti personali), ma che sia indicato chiaramente a quale struttura/equipe sanitaria la donna possa rivolgersi.



Dovrebbe sempre essere offerta la ricostruzione immediata, con la presenza contemporanea in sala sia del chirurgo senologo che del chirurgo plastico, al fine di garantire alla paziente il massimo impegno per il miglior risultato cosmetico possibile

Ovaio:

Sebbene in una donna portatrice di una variante di sequenza nei geni *BRCA* il rischio di sviluppare un carcinoma ovarico sia inferiore rispetto a quello di sviluppare un carcinoma mammario, la mancanza di metodi affidabili di diagnosi precoce e la prognosi infausta del carcinoma ovarico diagnosticato in fase

avanzata possono giustificare l'intervento di annessiectomia bilaterale profilattica. Questa procedura, in grado di ridurre il rischio di circa l'80-90% e la mortalità, dovrebbe essere proposta come opzione di riduzione del rischio a tutte le donne portatrici di varianti di sequenza *BRCA1* e *BRCA2* a partire dall'età di 35-40 anni, e comunque dopo avere esaudito il desiderio di prole. Vanno chiariti alla donna i rischi e i benefici di questa procedura, compresi gli effetti legati alla menopausa precoce.

Poiché il 70% dei carcinomi sierosi di alto grado sporadico dell'ovaio e del peritoneo si associano alla presenza di un carcinoma sieroso intraepiteliale della tuba (serous tubal intraepithelial carcinoma [STIC]), spesso in corrispondenza della fimbria, questa lesione può rappresentare il precursore del carcinoma sieroso di alto grado sia nelle donne con mutazione dei geni *BRCA1* o *BRCA2* sia nelle donne prive di tali mutazioni.

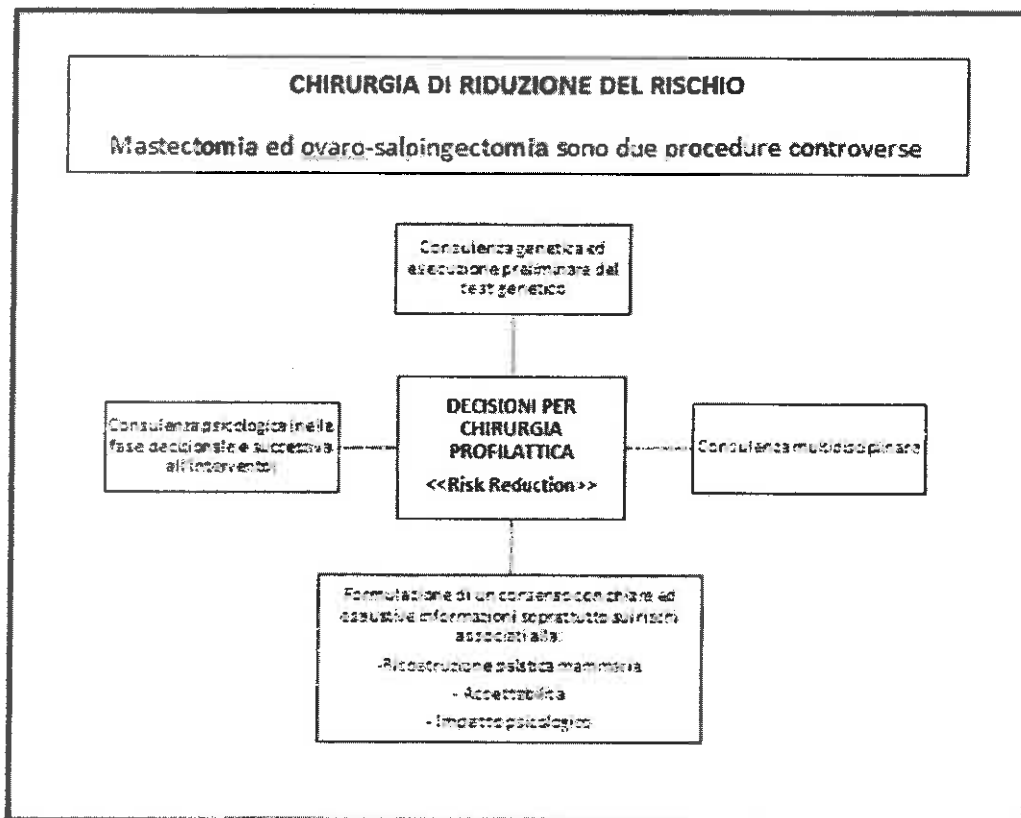
Se l'epitelio tubarico è la fonte di origine dei tumori sierosi che rappresentano le neoplasie ovariche più frequenti, la chirurgia profilattica nelle donne a rischio potrebbe limitarsi alla salpingectomia bilaterale con conservazione delle gonadi e quindi con preservazione sia della funzione endocrina sia della fertilità, seppur con l'ausilio di tecniche di procreazione assistita. Alcuni autori considerano la possibilità di una salpingectomia profilattica intorno ai 35-40 anni con l'intento di dilazionare l'ovariectomia in età più avanzate in donne portatrici di varianti di sequenza di *BRCA*. (fonte AIOM 2017).

L'asportazione chirurgica dovrebbe avvenire per via laparoscopica e comprendere le ovaie e le tube sino al loro impianto nell'utero; va inoltre eseguito un washing della cavità addominale con successivo esame citologico. La rimozione dell'utero non è necessaria, in quanto il rischio oncologico legato alla porzione transmurale delle tube è molto basso.

E' fondamentale che durante il colloquio con la donna, venga non solo esposta la possibilità di sottoporsi a ovaro-salpingectomia attraverso un colloquio non direttivo, (scevro da pregiudizi o orientamenti personali), ma che sia indicato chiaramente a quale struttura/equipe sanitaria la donna possa rivolgersi.

Le pazienti portatrici di mutazione nei geni *BRCA* potranno essere seguite, per quanto concerne la chirurgia ovarica oncologica e di riduzione del rischio, dalle Ovarian Unit siciliane identificate tramite i parametri forniti dalle linee guida della European Society of Gynecological Oncology (ESGO):

- U.O.C. Ginecologia ed Ostetricia, Azienda Ospedaliera per l'Emergenza "Cannizzaro", Catania;
- U.O.C. Ginecologia Oncologica, ARNAS Civico Di Cristina Benfratelli, Palermo.



4) Donne ad alto rischio senza mutazione accertata:

Nelle famiglie che rientrano nella categoria definita “ad alto rischio”, ma che risultino negative alla ricerca per varianti di sequenza patologiche nei geni BRCA1/2 è comunque raccomandato un programma di sorveglianza più intensivo rispetto al solo screening consigliato nella popolazione generale.

ETA'	ESAME	FREQUENZA
25-34 anni	Visita senologica (897SE/8901SE) ed ecografia mammaria (88731)	Semestrali
35-69 anni	Visita senologica (897SE/8901SE) ed ecografia mammaria (88731)	Semestrale
	Mammografia bilaterale (87371)	Annuale
70-74 anni	Mammografia bilaterale (87371)	Biennale

2) GESTIONE DEL TEST GENETICO CON FINALITA' PREDITTIVA

Studi retrospettivi suggeriscono che pazienti BRCA1/2 mutati presentano una prognosi più favorevole, sulla base di una migliore risposta terapeutica a schemi di chemioterapia contenenti derivati del platino. E' stato inoltre dimostrato che alterazioni germinali nei geni BRCA rappresentano un biomarcatore predittivo di sensibilità al trattamento con inibitori dell'enzima Poli (ADP-ribosio) Polimerasi (PARP) (*olaparib*).

PARP è un enzima necessario per il riparo del danno al singolo filamento di DNA. L'efficacia degli inibitori di PARP si realizza attraverso un meccanismo detto di “letalità sintetica”. In breve, il legame di *olaparib* con una molecola di PARP situata sul DNA a singolo filamento danneggiato blocca il funzionamento dell'enzima alterando il processo di riparazione e determinando una rottura di entrambi i filamenti del DNA.

In assenza di proteine BRCA1/2 funzionanti, come avviene nelle pazienti con alterazioni costituzionali di tali geni, il danno al doppio filamento del DNA non può essere riparato. Vengono quindi attivate vie alternative di riparo che sono però meno efficienti, determinando instabilità genomica e conseguente morte delle cellule tumorali. Uno studio clinico randomizzato di fase III ha recentemente (Ottobre 2014) portato alla registrazione da parte dell'Agencia Regulatoria Europea EMA (European Medicines Agency) dell'uso del PARP inibitore *olaparib* come terapia di mantenimento nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma delle tube di Fallopio e di carcinoma primitivo del peritoneo.

PIANO RIABILITATIVO

Tipo di intervento

Intervento psicologico

L'identificazione di una alterazione genetica predisponente al cancro ha molteplici implicazioni sia per l'aspetto terapeutico, che per quello preventivo, con rilevanti conseguenze sul piano psicologico e sociale dei probandi e dei familiari. Il counselling oncogenetico e il test genetico includono una valutazione completa del rischio di cancro, counselling genetico pre-test e post-test, e counselling psicologico, attraverso un approccio multidisciplinare e integrato (oncologico, genetico e psicologico), che tenga conto dei diversi aspetti e dei diversi bisogni della persona a rischio di cancro ereditario.

L'impatto con il processo di counselling e con il test genetico implica conseguenze cliniche (necessità di una gestione medica appropriata), conseguenze psicologiche (potenziali risposte di distress), conseguenze sociali (comunicazione del rischio tra i familiari). **Solamente con una gestione multidisciplinare si può avere un miglioramento della sopravvivenza e della qualità della vita, per tale motivo l'Intesa Stato-Regioni del 18 dicembre 2014 ha fornito le linee di indirizzo sulle modalità organizzative ed assistenziali della rete dei Centri di Senologia, insieme al Piano Nazionale Prevenzione 2014/2018 che al punto 3 del macro obiettivo 2.1 recita: "Sviluppare un Percorso Organizzato per la prevenzione del tumore alla mammella (e ovaio) su base genetica (BRCA) in integrazione al percorso di screening già in essere".**

L'intervento psicologico è focalizzato sulla presa in carico dei soggetti che afferiscono al counselling sia nella fase pre-test, sia nella comunicazione del risultato con la consulenza genetica post-test che nella scelta del percorso di gestione del rischio (sorveglianza clinico-strumentale, chirurgia profilattica), al fine di migliorare il loro benessere e la loro qualità della vita. La valutazione psicologica integrata all'interno del counselling, intende valutare i fattori di rischio psichico, rilevando l'impatto individuale e familiare della comunicazione di rischio. Consente inoltre di esplorare la presenza di eventuali problematiche e preoccupazioni che possono influenzare la decisione di sottoporsi al test, le risposte agli esiti del test e l'adozione di raccomandazioni per gestire il rischio. L'attenzione agli aspetti emotivi, cognitivi e comportamentali, favorisce l'adesione ai programmi di sorveglianza, promuovendo l'acquisizione di consapevolezza ("empowerment") e l'autonomia decisionale ("decision making") dei soggetti afferenti. L'adozione di un modello di tipo cognitivo-comportamentale, con l'utilizzo di specifiche strategie, quali la psicoeducazione, aiuta i soggetti che afferiscono al counselling a prendere consapevolezza delle informazioni fornite e a modularle in senso funzionale. La percezione del rischio, il livello di ansia e di distress psichico, sono considerati i fattori modulatori e/o predittivi del grado di adesione ai programmi di sorveglianza e dei processi comunicativi intra-familiari.

In seguito alla comunicazione di una diagnosi genetica, si manifestano nel soggetto, sia probando che familiare, importanti cambiamenti nel modo in cui l'individuo percepisce se stesso, con forti ripercussioni sull'identità personale e sull'appartenenza familiare. Il disagio psicologico genera un certo grado d'indeterminatezza, influenzando sulla capacità di tollerare l'ansia, sulla perdita di controllo sugli eventi della propria vita, sul senso ambiguità e ambivalenza. La determinazione della vulnerabilità genetica per lo sviluppo di un tumore colloca l'individuo in una nuova condizione lungo un continuum tra salute e malattia: il rischio.

Le reazioni psicologiche che possono derivare dalla comunicazione di rischio, sono influenzate sia dal contenuto dell'informazione ricevuta, sia dalla percezione soggettiva del proprio rischio di ammalarsi o di essere portatore di una variante di sequenza. La consulenza genetica fornisce quindi, informazioni sul proprio rischio genetico in maniera oggettiva e numerica, ma spesso si osserva una discrepanza tra il rischio reale e quello percepito. Il rischio genetico, in quanto "condizione predisponente", assume in sé una duplice valenza, da un lato di natura oggettiva, come quantificazione della probabilità di ammalarsi, dall'altro soggettiva, come percezione puramente individuale del proprio livello di vulnerabilità.

Nella maggior parte dei casi, infatti, la responsabilità di comunicare l'informazione di rischio genetico all'interno della famiglia spetta ai familiari e non al medico. Un adeguato intervento psicologico è utile a superare le barriere della comunicazione dell'informazione ai familiari, circa il proprio rischio. Il probando, o la prima persona della famiglia che si sottopone alla consulenza, diventa il custode, di un importante informazione di salute familiare.

Aspetti assistenziali

Non applicabile

Indici di outcome

Interpretazione delle alterazioni nei geni *BRCA* che hanno un significato clinico incerto.

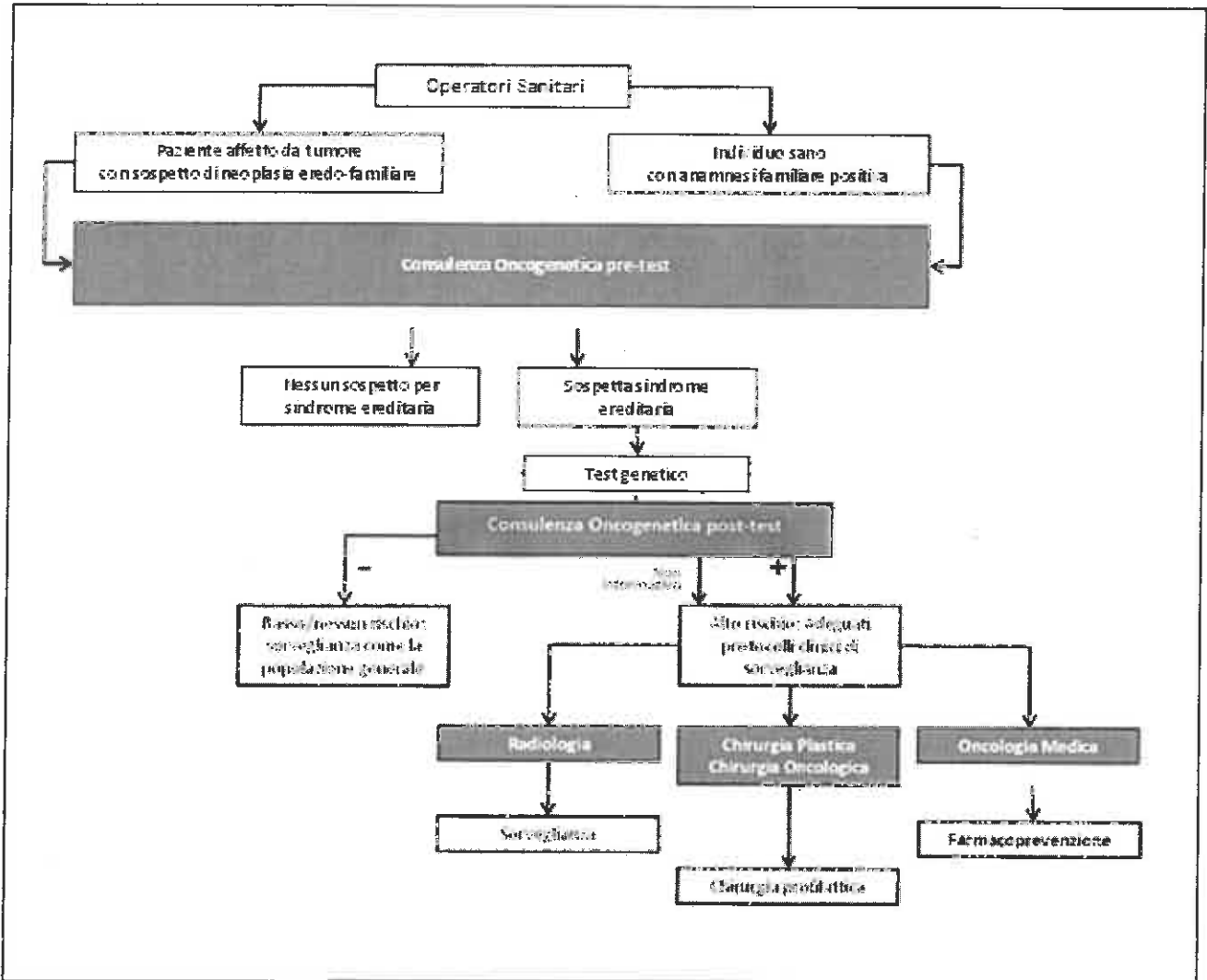
Bibliografia

- **Breast Cancer Information Core An Open Access On-Line Breast Cancer Mutation Data Base**
<http://research.nhgri.nih.gov/bic/>
- Calò V, Agnese V, Gargano G, Corsale S, Gregorio V, Cascio S, Cammareri P, Bruno L, Augello C, Gullo A, Sisto PS, Badalamenti G, Valerio MR, Napoli L, Gebbia N, Bazan V, Russo A: A new germline mutation in BRCA1 gene in a sicilian family with ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;96:97-100.
- Calò V, Bruno L, La Paglia L, Perez M, Margarese N, Di Gaudio F, and Russo A. The clinical significance of unknown sequence variants in BRCA genes. *Cancer* 2010; 2:1644-1660.
- Caruso A, Vigna C, Marozzo B, Sega FM, Sperduti I, Cognetti F and Savarese A. Subjective versus objective risk in genetic counseling for hereditary breast and/or ovarian cancers *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2009; 28:157.
- Conferenza Stato-Regioni (Seduta del 15 Luglio 2004), Accordo tra il Ministero della Salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante: "Linee guida per le attività di genetica medica".
- Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte di AIOM - 16 Ottobre 2013 SIGU curato dai componenti del TAVOLO AIOM - SIGU (Società Italiana Genetica Umana) Tumori Ereditari - <http://www.sigu.it>
- ENIGMA (Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles) - <http://enigmaconsortium.org/>
- Falchetti M, Lupi R, Rizzolo P, Ceccarelli K, Zanna I, Calò V, Tommasi S, Masala G, Paradiso A, Gulino A, Giannini G, Russo A, Palli D, Ottini L: BRCA1/BRCA2 rearrangements and CHEK2 common mutations are infrequent in Italian male breast cancer cases. *Breast Cancer Res Treat* 2008;110:161-167.
- Ferla R, Calò V, Cascio S, Rinaldi G, Badalamenti G, Carreca I, Surmacz E, Colucci G, Bazan V, Russo A: Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Ann Oncol* 2007; 18 Suppl 6:vi93-98.
- European Public Assessment Report for Olaparib - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003726/human_med_001831.jsp&mid=WC0b01ac053001d124

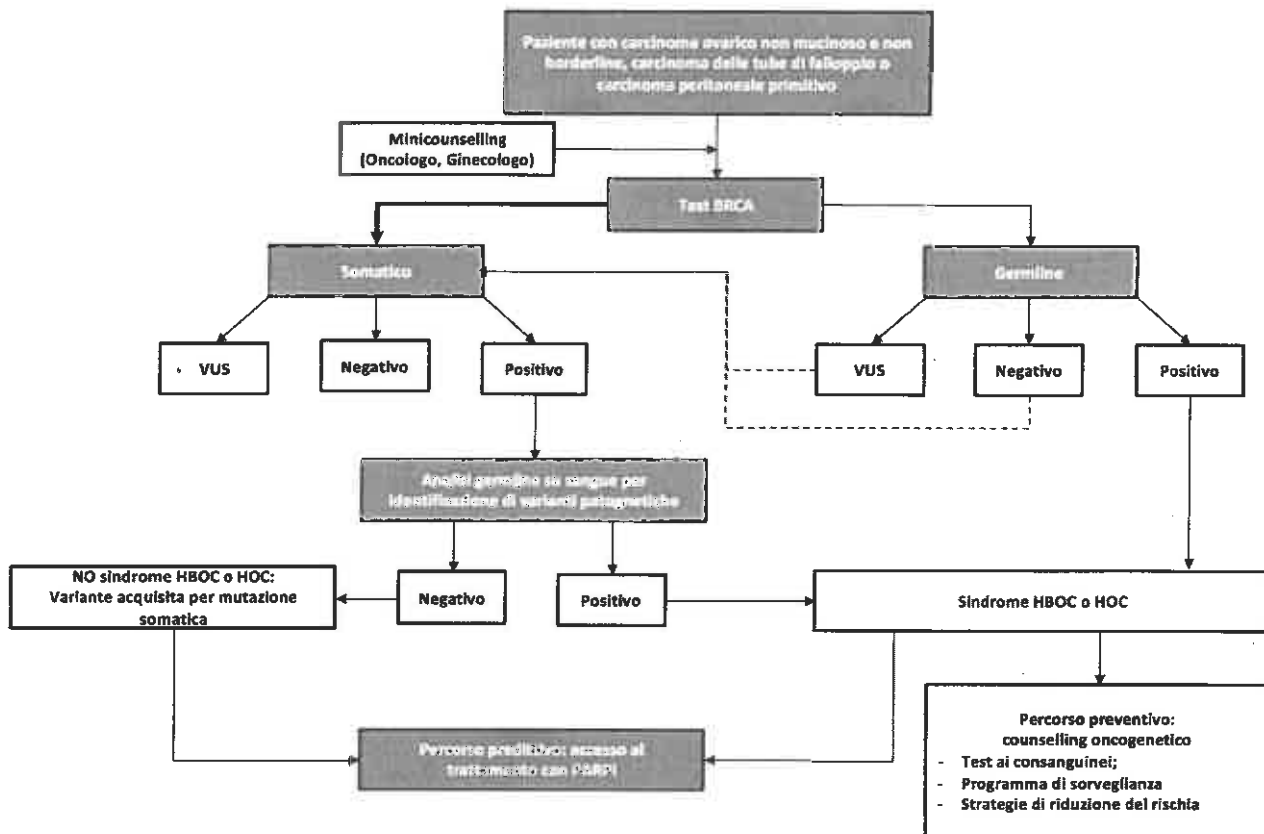
- Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 852-61.
- Linee guida AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica) NEOPLASIE DELLA MAMMELLA E DELL'OVAIO Edizione 2014 - <http://www.aiom.it>
- The National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance>)
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian) - www.nccn.org
- Ottini L, Palli D, Rizzo S, Federico M, Bazan V, Russo A: Male breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009.
- Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nei percorsi assistenziali e terapeutici delle pazienti con carcinoma ovarico, 8 Luglio 2015, AIOM, SIGU, SIBIOC e SIAPEC-IAP.
- Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma ovarico e nei familiari sani delle pazienti BRCA mutate, Novembre 2018, AIOM, SIGU, SIBIOC e SIAPEC-IAP.
- Russo A, Calo V, Agnese V, Bruno L, Corsale S, Augello C, Gargano G, Barbera F, Cascio S, Intrivici C, Rinaldi G, Gulotta G, Macaluso M, Surmacz E, Giordano A, Gebbia N, Bazan V: BRCA1 genetic testing in 106 breast and ovarian cancer families from Southern Italy (Sicily): a mutational analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2007;105:267-276.
- Russo A, Calo V, Bruno L, Rizzo S, Bazan V, Di Fede G: Hereditary ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;69:28-44.
- Russo A, Calo V, Bruno L, Schiro V, Agnese V, Cascio S, Foddai E, Fanale D, Rizzo S, Di Gaudio F, Gulotta E, Surmacz E, Di Fede G, Bazan V: Is BRCA1-5083del19, identified in breast cancer patients of Sicilian origin, a Calabrian founder mutation? *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:67-70.
- Smith A, Dougall A, Posluszny D, Somers T, Rubinstein W, Baum A: Psychological distress and quality of life associated with genetic testing for breast cancer risk. *J Psycho- Oncology* 2008;17:767-773.
- Welch PL, King MC: BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet* 2001;10:705-713.
- Wiggins AJ, Cass GK, Bryant A, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database SystRev* 2015 May 20;5:CD007929.
- Querleu D, Planchamp F, Chiva L, et al. European Society of Gynaecologic Oncology Quality Indicators for Advanced Ovarian Cancer Surgery. *Int J Gynecol Cancer.* 2016 Sep;26(7):1354-63.

APPENDICE I

Flow-chart del PDTA con finalità preventiva.



Flow-chart del PDTA con finalità predittiva.



FAC-SIMILE RICETTA PER CONSULENZA ONCOGENETICA
(paziente con carcinoma della mammella e/o dell' ovaio)

Luogo e data _____

Dott.* _____

(*MMG, operatore centro di screening,
operatore consultorio, specialista ginecologo,
senologo, oncologo)

Dall'esito della somministrazione del questionario per la stratificazione del rischio il/la

Sig./ra _____, nato/a a _____

il _____ e residente in _____ Prov. _____

Via _____ n. _____, con anamnesi personale di carcinoma
mammario e/o dell'ovaio, necessita di counseling oncogenetico (cod. 8901 – anamnesi e valutazioni
definite brevi).

Firma e timbro del Medico

FAC-SIMILE RICETTA PER CONSULENZA ONCOGENETICA
(paziente sano ad alto rischio familiare)

Luogo e data _____

Dott. * _____

(*MMG, operatore centro di screening,
operatore consultorio, specialista ginecologo,
senologo, oncologo)

Dall'esito della somministrazione del questionario per la stratificazione del rischio il/la

Sig./ra _____, nato/a a _____

il _____ e residente in _____ Prov. _____

Via _____ n. _____, con anamnesi personale di soggetto

sano ad alto rischio di tumori ereditari, necessita di counseling oncogenetico (cod. 8901 – anamnesi e valutazioni definite brevi).

Firma e timbro del Medico

FAC-SIMILE RICETTA PER TEST GENETICO COMPLETO

(probando con carcinoma della mammella e/o dell'ovaio)

Luogo e data _____

Dott. _____

Centro di Riferimento* _____

(*Indicare il Centro di Riferimento di
consulenza specialistica oncogenetica)

Visto l'esito del questionario per la stratificazione del rischio e l'esito della consulenza genetica

effettuata il _____ al/la Sig./ra _____,

nato/a a _____ il _____ e residente in _____

Prov. _____ Via _____ n. _____, con anamnesi

personale di carcinoma mammario e/o dell'ovaio, si richiede l'effettuazione dei test genetici completo.

Firma e timbro del Centro di Riferimento di

consulenza specialistica oncogenetica

FAC-SIMILE RICETTA PER TEST GENETICO COMPLETO

(probando sano ad alto rischio familiare)

Luogo e data _____

Dott. _____

Centro di Riferimento* _____

(*Indicare il Centro di Riferimento di
consulenza specialistica oncogenetica)

Visto l'esito del questionario per la stratificazione del rischio e l'esito della consulenza genetica

effettuata il _____ al/la Sig./ra _____,

nato/a a _____ il _____ e residente in _____

Prov. _____ Via _____ n. _____, con anamnesi

personale soggetto sano ad alto rischio di tumori ereditari, si richiede l'effettuazione dei test genetici
completo.

Firma e timbro del Centro di Riferimento di

consulenza specialistica oncogenetica

FAC-SIMILE RICETTA PER TEST MIRATO
(familiare)

Luogo e data _____

Dott. _____

Centro di Riferimento* _____

(*Indicare il Centro di Riferimento di
consulenza specialistica oncogenetica)

Visto il risultato positivo del test eseguito sul probando Sig./ra _____

si richiede l'effettuazione dei test genetici per il familiare (indicare grado di parentela) _____

Sig./ra _____ nato/a a _____

il _____ e residente in _____ Prov. _____

Via _____ n. _____ , con anamnesi personale di familiare al alto
rischio di tumori ereditari.

Firma e Timbro del Centro di Riferimento di
consulenza specialistica oncogenetica

FAC-SIMILE RICETTA PER CONSULENZA ONCOGENETICA POST TEST

(paziente con carcinoma della mammella e/o dell' ovaio)

Luogo e data _____

Dott. * _____

**(*MMG, operatore centro di screening,
operatore consultorio, specialista ginecologo,
senologo, oncologo)**

Dall'esito del test genetico eseguito il/la Sig./ra _____,

nato/a a _____ **il** _____ **e residente in** _____

Prov. _____ **Via** _____ **n.** _____, **con anamnesi personale
di carcinoma mammario e/o dell'ovaio, necessita di visita specialistica post counseling oncogenetico
(cod. 89.7).**

Firma e timbro del Medico

FAC-SIMILE RICETTA PER CONSULENZA ONCOGENETICA POST TEST
(paziente sano ad alto rischio familiare)

Luogo e data _____

Dott. * _____

(*MMG, operatore centro di screening,
operatore consultorio, specialista ginecologo,
senologo, oncologo)

Dall'esito del test genetico eseguito il/la Sig./ra _____

nato/a a _____ **il** _____ **e residente in** _____

Prov. _____ **Via** _____ **n.** _____ , **con anamnesi personale**
di soggetto sano ad alto rischio di tumori ereditari, necessita di visita specialistica post counseling
oncogenetico (cod. 89.7).

Firma e timbro del Medico

APPENDICE II

Elenco degli specialisti da coinvolgere

Specialista	Indicazioni
MedicoGenetistaeBiologo Genetista	<ul style="list-style-type: none">- Counselling oncogenetico- Test genetico
Psicologo	<ul style="list-style-type: none">- Counselling oncogenetico- Supporto psicologico nel corso del percorso di sorveglianza- Supporto psicologico nella decisione sulla chirurgia profilattica
Oncologo	<ul style="list-style-type: none">- Individuazione dei probandi- Counselling oncogenetico- Percorso di sorveglianza- Decisione del trattamento per ca. ovarico
Ginecologo	<ul style="list-style-type: none">- Individuazione dei probandi- Percorso di sorveglianza- Chirurgia profilattica- Decisione del trattamento chirurgico per ca. ovarico
Chirurgo plastico	<ul style="list-style-type: none">- Chirurgia profilattica
Senologo	<ul style="list-style-type: none">- Individuazione dei probandi- Percorso di sorveglianza- Chirurgia profilattica
Radiologo	<ul style="list-style-type: none">- Percorso di sorveglianza
Urologo	<ul style="list-style-type: none">- Percorso di sorveglianza
Case Manager o figura equivalente	<ul style="list-style-type: none">- Percorso di sorveglianza
Data Manager Collector	<ul style="list-style-type: none">- Percorso di sorveglianza

APPENDICE III:

Prototipo di programma di prevenzione DONNA

Luogo e Data

Paziente:

Data e Luogo di nascita:

PROGRAMMA DI PREVENZIONE ONCOLOGICA

In data odierna si reca alla nostra attenzione la Sig.ra _____, per la programmazione della prevenzione oncologica relativa allo stato di portatore di mutazione germinale del gene **BRCA**__ denominata_____.

Si suggeriscono i seguenti esami di sorveglianza:

-
-
-
-
-
-
-

Si consiglia di prenotare una visita con il chirurgo senologo ed il chirurgo ginecologo.

Si rimane a disposizione per ogni chiarimento e si consiglia un ulteriore colloquio per discutere sul risultato dei suddetti controlli, da prenotare al numero telefonico 09.....

L'Oncologo e Genetista medico

ETA'	ESAME	FREQUENZA
25-29 anni	Visita senologica ed ecografia mammaria	Semestrali
	Risonanza magnetica mammaria bilaterale +/- MDC	Annuale
30-34 anni	Visita senologica ed ecografia mammaria	Semestrale
	Risonanza magnetica mammaria bilaterale +/- MDC	Annuale
	Visita ginecologica e CA125	Semestrale
	Ecografia transvaginale	Semestrale
35-69 anni	Visita senologica ed ecografia mammaria	Semestrale
	Risonanza magnetica mammaria bilaterale +/- MDC	Annuale
	Mammografia bilaterale	Annuale
	Visita ginecologica e CA125, +/- HE4	Semestrali
	Ecografia transvaginale	Semestrale
	Colonscopia	Quinquennale

Autopalpazione mammaria	Periodica
Visita dermatologica con mappatura dei nei	Annuale
Se familiarità per carcinoma del pancreas: colangioRM o RM addome , CEA e CA19.9	Annuale

Diversi studi hanno valutato l'impatto dello stile di vita e della dieta sul rischio oncologico ed è stata dimostrata una correlazione inverso tra uno stile dei vita sano ed il rischio di sviluppare una neoplasia. L'esercizio fisico regolare, il mantenimento del peso forma, moderazione nel consumo alcolico e l'abolizione del fumo di sigaretta sono le strategie migliori per ridurre il rischio di sviluppare un tumore, soprattutto nei pazienti portatori di mutazione sui geni BRCA1 e BRCA2.

Prototipo di programma di prevenzione UOMO

Luogo e Data

Paziente:

Data e Luogo di nascita:

PROGRAMMA DI PREVENZIONE ONCOLOGICA

In data odierna si reca alla nostra attenzione il Sig. _____, per la programmazione della prevenzione oncologica relativa allo stato di portatore di mutazione germinale del gene **BRCA** denominata _____.

Si suggeriscono i seguenti esami di sorveglianza:

-
-
-
-
-

Si rimane a disposizione per ogni chiarimento e si consiglia un ulteriore colloquio per discutere sul risultato dei suddetti controlli, da prenotare al numero telefonico 09.....

L'Oncologo e Genetista medico

ETA'	ESAME	FREQUENZA
35-70 anni	Visita senologica ed ecografia mammaria	Annuali
	Visita urologica e PSA	Annuali
	Colonscopia	Quinquennale

Autopalpazione mammaria	Periodica
Visita dermatologica con mappatura dei nei	Annuale
Se familiarità per carcinoma del pancreas: colangiogrammi o RM addome , CEA e CA19.9	Annuale

Diversi studi hanno valutato l'impatto dello stile di vita e della dieta sul rischio oncologico ed è stata dimostrata una correlazione inversa tra uno stile di vita sano ed il rischio di sviluppare una neoplasia. L'esercizio fisico regolare, il mantenimento del peso forma, moderazione nel consumo alcolico e l'abolizione del fumo di sigaretta sono le strategie migliori per ridurre il rischio di sviluppare un tumore, soprattutto nei pazienti portatori di mutazione sui geni BRCA1 e BRCA2.