

Protocollo assistenziale nelle donne
a rischio ereditario di tumore
della mammella e/o ovaio

Regione Emilia-Romagna
II edizione
Anno 2016

ISSN 2464 - 9252

N° 91 - 2016



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Redazione e impaginazione a cura di:

Elisabetta Razzaboni - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena - Policlinico

Rossana Mignani – Direzione Generale Cura della persona, salute e welfare - Regione Emilia-Romagna

Stampa Centro Stampa Giunta - Regione Emilia-Romagna, Bologna, giugno 2016

I volumi della collana regionale Contributi possono essere scaricati dall'indirizzo

<http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/rapporti/contributi>

Questo protocollo è stato elaborato da un gruppo di lavoro regionale coordinato da Stefano Ferretti, Carlo Naldoni, Bruna Baldassarri ed Elisabetta Razzaboni e costituito da:

- Carlo Naldoni (Direzione Generale Cura della persona, salute e welfare - Regione Emilia-Romagna)
- Bruna Baldassarri (Direzione Generale Cura della persona, salute e welfare - Regione Emilia-Romagna)
- Stefano Ferretti (Direzione Generale Cura della persona, salute e welfare - Regione Emilia-Romagna)
- Elisabetta Razzaboni (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena Policlinico)
- Mariangela Bella (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma)
- Lauro Bucchi (Registro Tumori Romagna – IRCCS Meldola-Forlì/Cesena)
- Debora Canuti (Azienda USL della Romagna - Rimini)
- Laura Cortesi (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena Policlinico)
- Pier Andrea De Iaco (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna)
- Giorgio De Santis (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena)
- Fabio Falcini (Azienda USL di Romagna – Forlì/Cesena)
- Vania Galli (Azienda USL di Modena)
- Lea Godino (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna)
- Maurizio Leoni (Agenzia sanitaria e sociale regionale - Regione Emilia-Romagna)
- Anna Myriam Perrone (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna)
- Marco Pignatti (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena Policlinico)
- Gianni Saguatti (Azienda USL di Bologna)
- Donatella Santini (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna)
- Priscilla Sassoli de' Bianchi (Dir. Gen. Cura della persona, salute e welfare – Regione Emilia-Romagna)
- Federica Sebastiani (Università degli studi di Modena e Reggio Emilia)
- Mario Taffurelli (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna)
- Giovanni Tazzioli (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena)
- Daniela Turchetti (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna)
- Claudio Zamagni (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna)

INDICE

Introduzione	pag. 5
1. Procedure ed esiti della valutazione genetica effettuata presso il centro HUB	pag. 7
1.1. La presa in carico da parte dell'HUB	pag. 8
2. Modello di consulenza genetica	pag. 10
3. Counseling psicologico	pag. 10
4. Il ruolo dell'infermiere case manager	pag. 12
5. Gestione del rischio oncologico nelle donne appartenenti al profilo 3: strategie di sorveglianza e riduzione del rischio oncologico	pag. 13
5.1. Strategie di sorveglianza intensificata	pag. 13
5.2. Strategie di riduzione del rischio oncologico	pag. 15
5.3. Chirurgia di riduzione del rischio oncologico	pag. 18
5.4. Programmi di educazione alimentare e di attività fisica	pag. 21
Allegati:	
ALLEGATO 1 - Riassunto del percorso regionale e strumenti utilizzati	pag. 23
ALLEGATO 2 - HUB: indicazione dei centri HUB regionali e criteri di accesso, criteri test genetico, modelli di consenso informato e di referto test genetico	pag. 27
ALLEGATO 3 - Opuscolo e consenso all'ovariectomia	pag. 42
ALLEGATO 4 - Opuscolo e consenso informato alla salpingectomia	pag. 44
ALLEGATO 5 - Opuscolo e consenso alla mastectomia di riduzione del rischio	pag. 46
ALLEGATO 6 - Opuscolo alimentazione	pag. 51

INTRODUZIONE

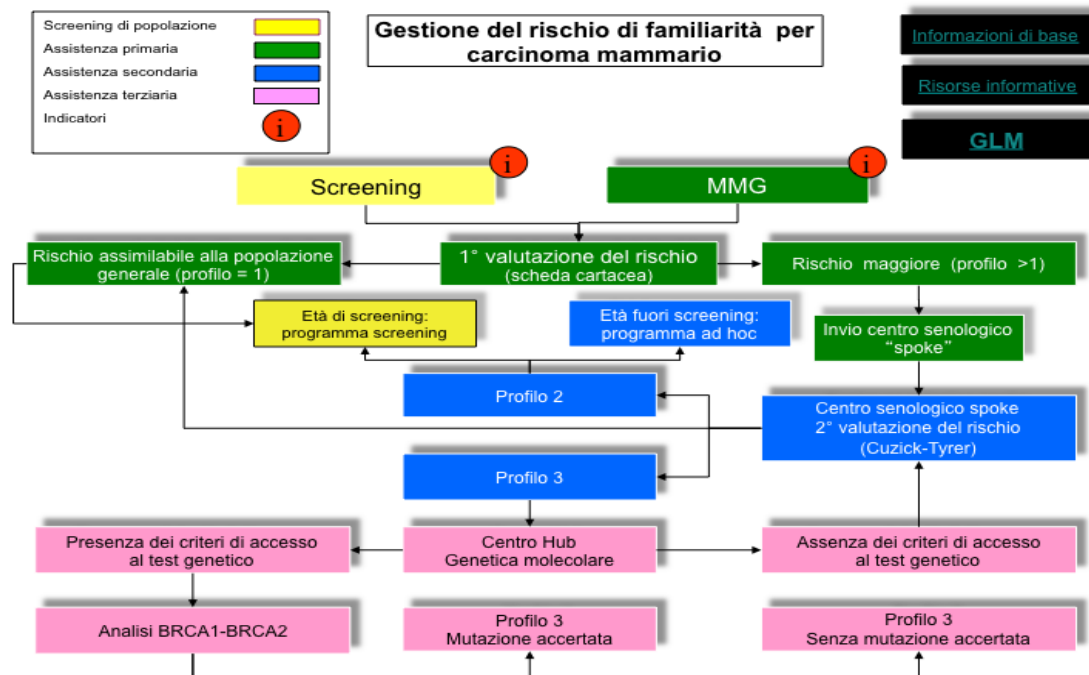
I tumori della mammella e dell'ovaio sono malattie causate dalla combinazione ed interazione di diversi e numerosi fattori, definiti come fattori di rischio.

La familiarità, vale a dire la presenza all'interno della stessa famiglia (materna e/o paterna) di uno o più casi di tumore della mammella ed eventualmente anche di tumore dell'ovaio, rappresenta uno dei fattori di rischio noti, e la sua valutazione permette di definire meglio il rischio della donna distinguendo tra "rischio familiare" e "rischio ereditario".

La maggior parte dei tumori della mammella è sporadica, circa un 20% di essi possono definirsi come forme familiari mentre il 5-10% è dovuto ad una predisposizione ereditaria.

I due geni principalmente coinvolti nella predisposizione ereditaria di tali neoplasie sono il gene BRCA1 ed il gene BRCA2. Le mutazioni a carico di questi geni conferiscono un aumentato rischio di sviluppare un tumore della mammella e/o un tumore dell'ovaio. Esiste, inoltre, un cospicuo numero di famiglie in cui, nonostante siano presenti caratteristiche fortemente suggestive della presenza di una predisposizione ereditaria al cancro, non vengono evidenziate mutazioni in geni noti. Tali famiglie necessitano comunque di essere prese in carico per un'adeguata strategia di sorveglianza. I tumori eredo-familiari e lo specifico rischio oncologico richiedono quindi una gestione assistenziale specifica e diversificata rispetto a quella dei tumori sporadici. La possibilità di identificare i portatori di tali mutazioni genetiche o comunque, in generale, di valutare attentamente il profilo di rischio dei soggetti che presentano familiarità per questo tipo di neoplasie ha avuto importanti ripercussioni sul piano clinico. Per definire correttamente il rischio oncologico legato alla storia familiare, la Regione Emilia-Romagna ha organizzato un percorso per l'individuazione e la sorveglianza del rischio familiare e/o ereditario rivolto alle donne. Tale necessità ha origine dalla Delibera di Giunta Regionale (DGR) n. 1035/2009 in cui sono stati ridefiniti gli accessi ai servizi di senologia, modulandoli a seconda dell'età della donna, della presenza o meno di sintomi e del livello di rischio eredo-familiare. La delibera conteneva, fra gli altri, provvedimenti relativi all'allargamento delle fasce di età dello screening della mammella e all'individuazione del livello di rischio eredo-familiare per tumore al seno. La successiva DGR 220 del 2011 ha definito le modalità di identificazione delle donne a possibile rischio eredo-familiare, i livelli di rischio e i relativi protocolli di sorveglianza e/o interventi di profilassi, anticipando di alcuni anni l'obiettivo previsto dal piano nazionale della prevenzione 2014-2018. Il piano nazionale prevede, infatti, di identificare precocemente i soggetti a rischio eredo-familiare per tumore della mammella, definendo percorsi diagnostico terapeutici integrati con i programmi di screening per le donne ad alto rischio.

A partire dal 2012 è stato dunque attivato un percorso che offre alle donne la possibilità di approfondire il proprio rischio eredo-familiare per tumore della mammella, tramite un percorso definito e standardizzato, elaborato secondo il modello Hub & Spoke e con l'opportunità, in caso di rischio superiore alla popolazione generale, di una presa in carico con accesso gratuito agli esami raccomandati e ai possibili trattamenti. Il seguente schema sintetizza tutto il percorso.



La valutazione dell'applicazione e organizzazione del percorso è basata su un flusso informatizzato di dati aggregati per il calcolo degli indicatori, fino alla definizione del profilo di rischio. Per il primo anno la rilevazione è stata trimestrale, semestrale nel 2013 e annuale successivamente.

Il percorso inizia con la compilazione di una griglia (Scheda A) di valutazione del rischio, sulla base di dati anamnestici dell'interessata e dei suoi familiari. Tale griglia può essere proposta da diversi professionisti tra cui: medico di medicina generale (MMG), TSRM (Tecnico Sanitario di Radiologia Medica) dei centri di screening mammografici in occasione della mammografia, radiologi, chirurghi, ginecologi, oncologi o da eventuali altri professionisti di primo contatto.

La scheda ha lo scopo di selezionare le donne a possibile aumentato rischio eredo-familiare e indirizzarle verso un approfondimento da effettuare in un Centro di senologia (Centro Spoke). A ogni familiare con tumore della mammella o dell'ovaio viene assegnato un punteggio a seconda del grado di parentela, dell'età all'insorgenza del tumore ed eventuale bilateralità. Se la somma dei punteggi della griglia è uguale o superiore a 2 il MMG, il TSRM o lo specialista propongono alla donna una prima visita di genetica medica, gratuita (*per approfondimento vedasi allegato 1*). Per quanto riguarda i centri screening, generalmente le donne ricevono l'indicazione a mettersi in contatto con il centro Spoke di riferimento nella lettera di risposta alla mammografia o tramite contatto telefonico. Vi sono alcune condizioni particolari (come per esempio avere un familiare di sesso maschile con tumore mammario), che determinano l'invio diretto al Centro Hub (condizioni descritte nell'allegato B della delibera e descritte nell'allegato 2 del presente documento). I centri Spoke, sono 13, uno per ogni AUSL e due nelle AUSL più popolose: Modena e Bologna. Nei centri Spoke di senologia viene approfondita l'anamnesi familiare mediante il questionario on line di Cuzick e Tyrer con calcolo automatico del rischio relativo individuale e rappresentazione dell'albero genealogico. In vari processi di validazione tale modello è quello che ha conseguito le migliori stime di predizione. Il centro Spoke, quindi, grazie a tale valutazione identifica il livello di rischio oncologico della donna.

Tre sono i livelli di rischio individuati:

- Profilo 1: livello di rischio oncologico equivalente a quello della popolazione generale.
- Profilo 2: livello di rischio oncologico due volte superiore a quello della popolazione generale.
- Profilo 3: livello di rischio oncologico tre volte (o più) superiore a quello della popolazione generale.

Nei profili 1 e 2 il percorso consigliato è quello di screening con la sola eccezione delle donne di 40-44 anni aventi un profilo 2 per le quali è consigliata mammografia annuale più eventuali altri esami a discrezione del centro di senologia sulla base del referto mammografico. Per le donne con profilo di rischio 3 e una probabilità di avere una mutazione genetica BRCA1/2 > del 5% o aventi i criteri di invio diretto, il centro Spoke propone una consulenza genetica complessa presso uno dei 4 centri Hub della regione.

Presso i centri Hub l'approccio è multidisciplinare: viene rivalutato il profilo di rischio e se sussistono le condizioni viene proposto il test genetico. In sintesi, l'esito della consulenza effettuata presso il centro Hub permetterà di avere diversi profili di rischio oncologico della donna con profilo 3, vale a dire:

- Donna con profilo 3 con la possibilità di approfondire la predisposizione genetica.
- Donna con profilo 3 senza la possibilità di approfondire la predisposizione genetica.

La sostanziale differenza tra questi due gruppi consiste nella disponibilità di effettuare il test genetico. Tutte le definizioni del rischio oncologico in funzione dell'esito del test genetico qualora possibile verranno trattate approfonditamente nel primo capitolo di questo documento.

I professionisti del centro Hub hanno il compito di offrire una completa presa in carico delle donne appartenenti al profilo 3 offrendo loro le opportune strategie di sorveglianza e/o riduzione del rischio oncologico, mantenendo un costante aggiornamento sulle novità a riguardo e le nuove acquisizioni scientifiche sull'argomento.

La scelta di sottoporsi a programmi di sorveglianza intensificata, le modificazioni dello stile di vita (specie della dieta e dell'esercizio fisico), i programmi di farmacoprevenzione e la chirurgia di riduzione del rischio (mastectomia e/o ovariectomia) sono opzioni che devono considerarsi fra loro complementari e non alternative, sebbene allo stato attuale le opzioni chirurgiche pare rappresentino la misura più efficace nella riduzione del rischio di tumore e consentano così un approccio combinato per la prevenzione del carcinoma ovarico -tubarico e mammario. Il processo decisionale della donna deve essere il frutto di un lavoro condiviso con l'equipe del centro Hub, dove si tengano in considerazione gli aspetti motivazionali e psicologici della donna stessa. In considerazione della complessità dell'argomento trattato nonché delle implicazioni psicologiche relative alla comunicazione del rischio oncologico, l'approccio nei confronti delle donne ed eventualmente dei familiari, deve essere di natura multifasica e multidisciplinare. In ogni momento va rispettata l'autonomia decisionale e va incentivata la promozione di una scelta libera e consapevole rispetto a temi importanti riguardanti lo stato di salute della persona.

Questo gruppo di lavoro è finalizzato perciò alla elaborazione di un percorso diagnostico e assistenziale rivolto alle donne con predisposizione ereditaria o con un rischio elevato di sviluppare un tumore della mammella e/o ovaio nell'arco della vita (Profilo 3).

1. PROCEDURE ED ESITI DELLA VALUTAZIONE GENETICA EFFETTUATA PRESSO IL CENTRO HUB

In base a quanto contenuto nella DGR 220/2011 e nella circolare n.21 del 29 dicembre 2011, 4 sono i centri Hub individuati:

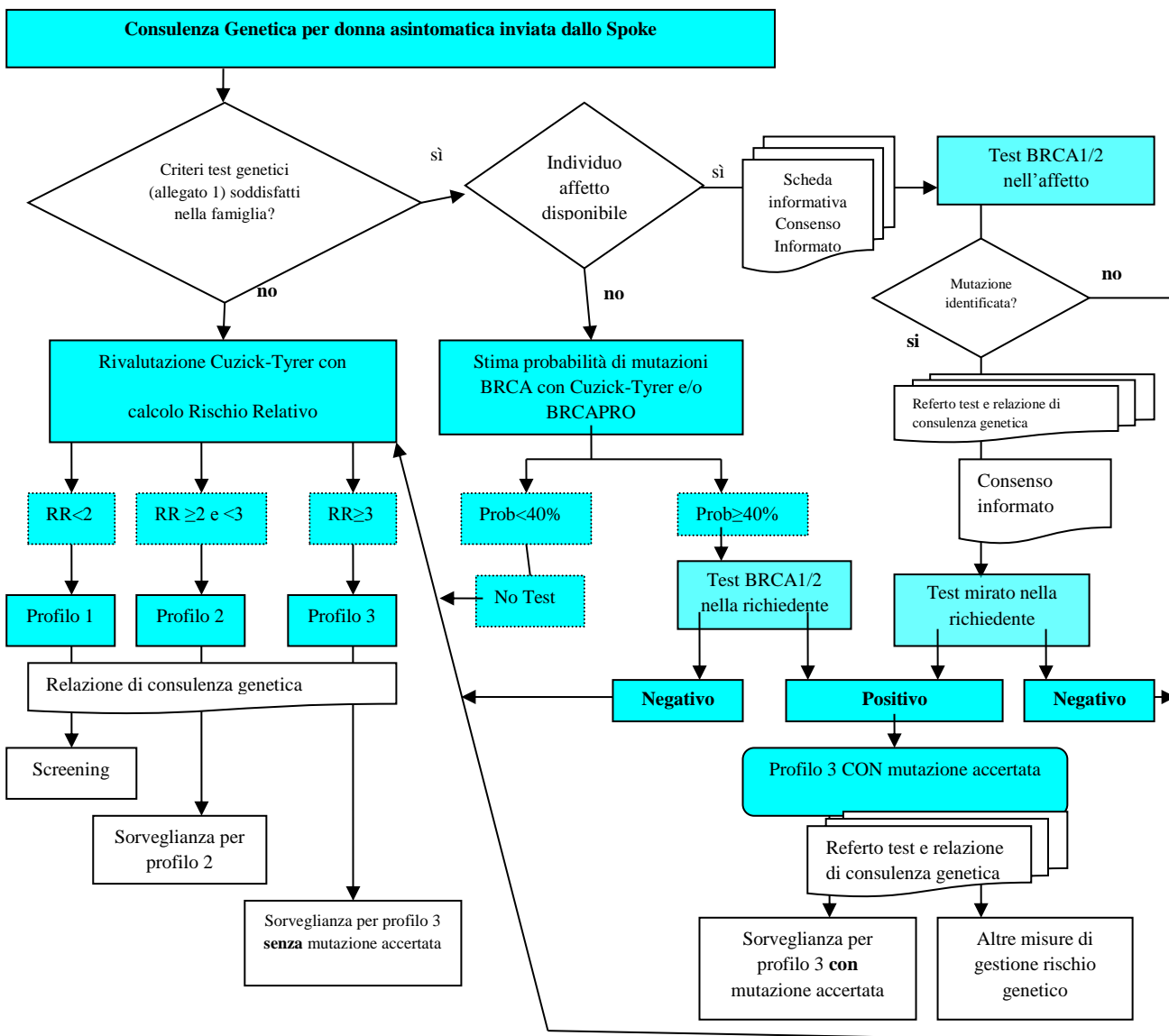
HUB	Referente/i consulenza genetica	Referente diagnosi genetica	Spokes di afferenza (circ. 21/2011)
IRST Meldola	Rita Danesi, Valentina Arcangeli	Daniele Calistri	Ravenna, Forlì, Cesena, Rimini
Bologna	Daniela Turchetti	Simona Ferrari	Bologna, Ferrara, Imola
Modena	Laura Cortesi	Enrico Tagliafico	Modena, Reggio Emilia Carpi*
Parma	Mariangela Bella	Nadia Naldi	Parma, Piacenza

*aggiunto dal 2013

La stretta collaborazione esistente tra i 4 centri ha portato a:

- uniformare le procedure relativamente a:
 - o criteri di accesso al test genetico
 - o criteri per l'interpretazione delle analisi molecolari
- condividere la stessa modulistica per:
 - o foglio informativo per il paziente
 - o consenso informato
 - o referto dell'analisi genetica

Tutto il materiale relativo ai criteri e la modulistica sono illustrati nei rispettivi allegati a fondo documento. Il centro Hub ha il compito di verificare la presenza di una possibile predisposizione ereditaria e di proporre il test genetico quando adeguato. Il percorso di valutazione effettuato presso l'Hub è illustrato nella flow-chart che segue:



La consulenza effettuata presso il centro Hub permetterà di effettuare una prima suddivisione delle donne appartenenti al profilo 3, vale a dire:

- Donna con profilo 3 con la possibilità di approfondire la predisposizione genetica.
- Donna con profilo 3 senza la possibilità di approfondire la predisposizione genetica.

La sostanziale differenza tra questi due gruppi consiste nella disponibilità di un caso indice su cui effettuare il test genetico.

Per quanto riguarda le donne senza storia personale di malattia oncologica al seno o all'ovaio, una volta appurato che sussistano i criteri per proseguire con l'indagine, il programma regionale prevede l'esecuzione del test genetico nei seguenti casi:

- quando all'interno della famiglia della donna sia presente un parente affetto da tumore della mammella e/o ovaio vivente e disponibile a sottoporsi all'indagine genetica,

oppure:

- quando la donna, sebbene asintomatica, abbia a priori una probabilità di essere portatrice di mutazione genetica Brca1/2 pari o maggiore al 40% in base ai modelli probabilistici Cuzick-Tyrer¹ o BRCAPRO² utilizzati in consulenza genetica.

L'esecuzione del test genetico quindi permetterà di ottenere i seguenti risultati:

- **Positivo:** la donna presenta una mutazione a carico del gene BRCA1 o BRCA2 sicuramente predisponente al carcinoma della mammella e dell'ovaio.
- **Vero Negativo:** la donna non è portatrice della mutazione predisponente a carico del gene BRCA1 o BRCA2 già identificata nella sua famiglia.
- **Non informativo:** l'indagine genetica effettuata sulla donna o su un suo familiare non ha portato alla scoperta di mutazioni predisponenti nei geni BRCA1/BRCA2.
- **Non conclusivo** (varianti a significato sconosciuto): la donna è portatrice di una variante dei geni BRCA1 e/o BRCA2 il cui significato, in termini di aumento di rischio, non è attualmente noto.

In base alla possibilità di eseguire il test genetico, al relativo risultato e alla storia personale di malattia è possibile identificare le seguenti tipologie di donne:

1. Donna con storia personale di tumore della mammella e/o ovaio e test genetico positivo
2. Donna con storia personale di tumore della mammella e/o ovaio e test genetico vero negativo
3. Donna con storia personale di tumore della mammella e/o ovaio e test genetico non informativo
4. Donna con storia personale di tumore della mammella e/o ovaio e test genetico inconclusivo
5. Donna asintomatica con test genetico vero positivo
6. Donna asintomatica con test genetico vero negativo
7. Donna asintomatica con test genetico non informativo
8. Donna asintomatica con test genetico non conclusivo

1.1. LA PRESA IN CARICO DA PARTE DELL'HUB

Una volta terminata la valutazione genetica, l'Hub di competenza ha il compito di prendere in carico, per una corretta gestione dei protocolli di sorveglianza e/o riduzione del rischio oncologico le donne, indipendentemente dal fatto che abbiano avuto una storia personale di tumore della mammella, che appartengono ai seguenti profili di rischio:

1. Profilo di rischio 3 senza mutazione genetica accertata ma con probabilità di sviluppare un tumore della mammella nell'arco della vita pari al 30% (life time risk, calcolato con il modello Tyrer-Cuzick)
2. Profilo di rischio 3 con mutazione genetica accertata.

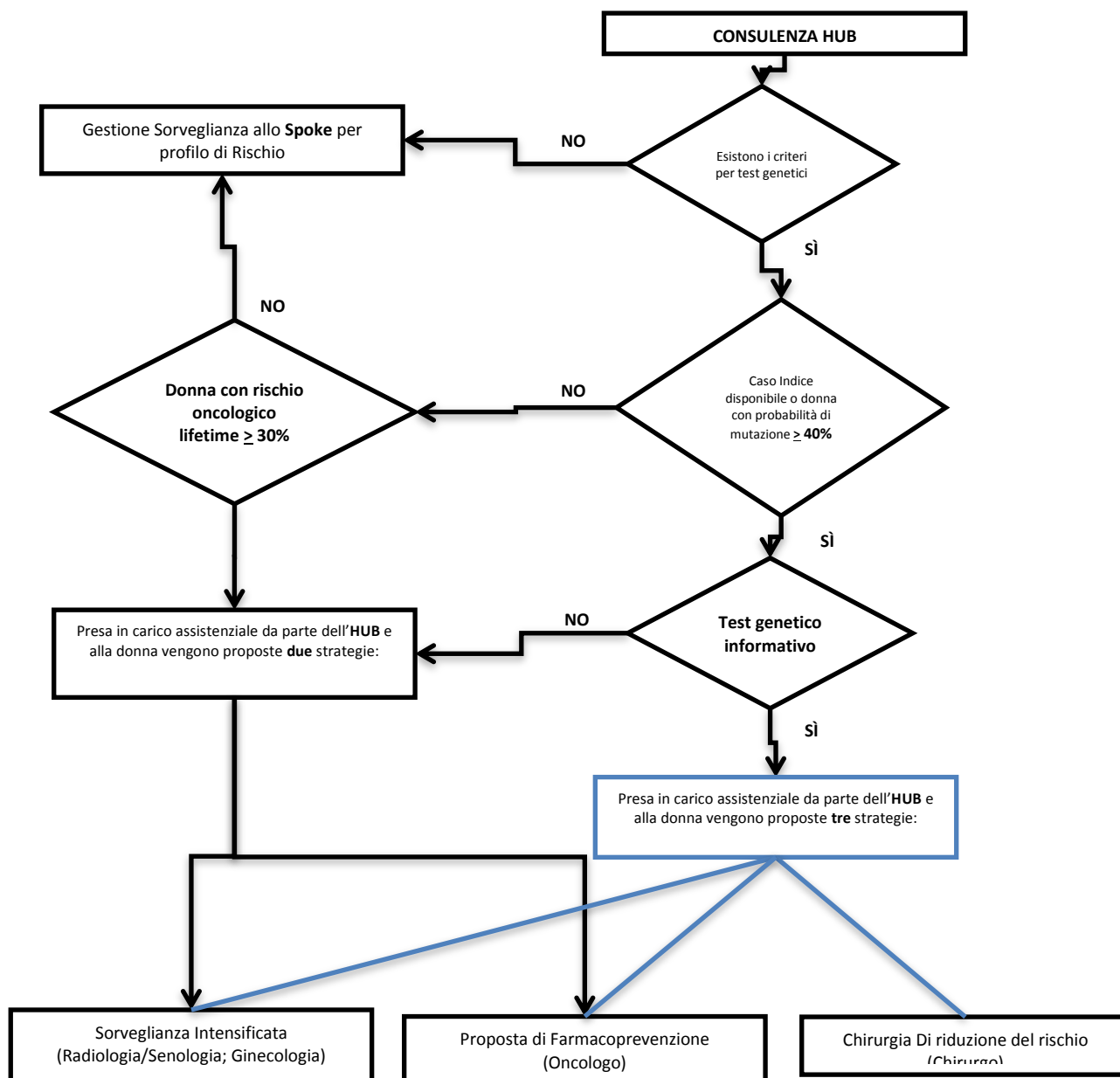
¹ Il modello probabilistico Cuzick-Tyrer valuta la probabilità che una donna ha di poter sviluppare nell'arco della vita un tumore della mammella integrando la storia familiare della persona con alcuni fattori di rischio personali soprattutto legati alla storia endocrino/riproduttivi quali: età, età al menarca, stato menopausale, età della prima gravidanza, eventuali precedenti diagnosi di patologie mammarie benigne, utilizzo di terapia ormonale sostitutiva, storia personale di tumore ovarico. Il modello fornisce, inoltre, una stima probabilistica rispetto alle probabilità che la donna ha di poter essere portatrice di mutazione Brca1/Brca2. [Cuzick- Tyrer (IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool, Risk File Calc version 7.0, copyright 2013) Available by contacting IBIS: ibis@cancer.org.uk]

² Il modello probabilistico BRCAPRO è probabilmente quello più utilizzato a livello internazionale per la valutazione eseguita dagli Hub. Sviluppato e validato sulla base di dati derivanti da individui con importante storia personale/familiare di tumore mammario/ovarico, esso assume che la suscettibilità genetica per questi tumori sia dovuta interamente a mutazioni nei geni BRCA1/2. Il BRCAPRO viene fornito gratuitamente nell'ambito del software "CancerGene", che, nella versione Cagene5, comprende anche ulteriori modelli, quali: modelli di stima della probabilità di mutazione BRCA: Couch - Shattuck-Eidens (Myriad I) - Frank (Myriad II) - Myriad.com (new Myriad II) - NCI CART - Ontario FHAT - modelli di stima della probabilità di mutazione BRCA: MMRpro, Wijnen, Myriad.com - modelli predizione per il carcinoma del pancreas PancPRO - modelli di stima del rischio di carcinoma mammario/ovarico: Claus, Gail. I dati che il modello BRCAPRO (versione Cagene5), mediante ricostruzione del pedigree, consente di incorporare sono relativi ai familiari di I e II grado e, in particolare: genere, età, status (sano vs affetto da carcinoma mammario, ovarico), dati patologici, effettuazione di interventi di chirurgia di riduzione del rischio ginecologica, esito del test BRCA se già eseguito.

In tal senso si specifica che dopo l'esito del test genetico, le donne che appartengono ai sottogruppi sopra elencati, devono essere accompagnate da personale dedicato del centro Hub nel percorso decisionale relativamente alla strategia di gestione e/o di riduzione del rischio oncologico ritenuta più adeguata e una volta presa la decisione, sarà cura del centro Hub gestire ed organizzare il percorso di sorveglianza e/o di riduzione del rischio oncologico. Per tale motivo, il percorso deve prevedere il coinvolgimento delle seguenti figure professionali, specificatamente preparate: oncologo, genetista, radiologo /ecografista, ginecologo/ecografista, psicologo, chirurgo generale, chirurgo plastico, chirurgo ginecologo, nutrizionista, anatomopatologo, infermiere case manager. Nel percorso decisionale, in occasione della consegna del risultato del test genetico alla donna verranno spiegate le diverse opzioni di gestione e di riduzione del rischio. In seguito a tale comunicazione, alla donna che lo richiede espressamente, potranno essere effettuati interventi di counseling specifici con i rispettivi specialisti d'area in modo da poter facilitare la sua presa di decisione:

1. counseling radiologico per la spiegazione del programma di sorveglianza intensificati sia senologici che ovarici
2. counseling oncologico per i protocolli di farmaco prevenzione esistenti
3. counseling chirurgico e di chirurgia plastica per la mastectomia bilaterale di riduzione del rischio nelle donne con mutazione accertata
4. counseling ginecologico per l'annessiectomia bilaterale di riduzione del rischio nelle donne con mutazione accertata
5. counseling nutrizionale per l'educazione alimentare e al movimento.

Si precisa che il *counseling psicologico* è previsto come trasversale a tutti questi interventi specializzati. Di seguito illustriamo la flow-chart gestionale della presa in carico.



2. MODELLO DI CONSULENZA GENETICA

La consulenza genetica è un processo comunicativo riguardante i problemi umani connessi con il verificarsi di una malattia genetica in famiglia. La consulenza, attraverso uno o più professionisti specificamente preparati, deve cercare di aiutare gli interessati a:

1. Conoscere la malattia, il suo probabile decorso e gli eventuali trattamenti;
2. Comprendere le basi genetiche della malattia e il rischio di ricorrenza nei parenti;
3. Sapere quali alternative esistono per far fronte al rischio;
4. Scegliere la strategia che sembra loro più appropriata in considerazione del rischio, delle loro aspirazioni familiari, dei loro principi etici e religiosi, e ad agire di conseguenza ad affrontare nel miglior modo possibile la malattia di un membro della famiglia e/o il suo rischio di ricorrenza.

Per le forti risonanze individuali e relazionali, il processo decisionale inerente all'esecuzione del test genetico in ambito oncologico e alla conoscenza del proprio rischio oncologico necessita una integrazione tra diverse figure professionali che possa garantire lo sviluppo di una scelta autonoma e consapevole. Il processo di consulenza diventa quindi multifasico e multidisciplinare.

Recentemente è stato inoltre sviluppato un modello di Counseling Genetico, il Reciprocal-Engagement model, dove viene sottolineata l'importanza della capacità del consulente di contestualizzare le informazioni scientifiche (sapere tecnico) rispetto al mondo interpersonale, relazionale e culturale del consultante e della sua famiglia (sapere comunicativo/relazionale/empatia) (1).

Prendendo come punto di riferimento tale modello quindi, gli obiettivi della consulenza oncogenetica integrata con l'intervento psicologico, sono:

- rinforzare l'autonomia decisionale della donna rispetto alle proprie scelte inerenti lo stato di salute psicofisico;
- incoraggiare l'adattamento (resilienza) della famiglia e la contestualizzazione dell'informazione genetica all'interno dei bisogni familiari.

Nel percorso di consulenza oncogenetica per la valutazione del rischio eredo-familiare del tumore della mammella e/o ovaio, l'integrazione della figura dello psicologo, adeguatamente preparato, con le diverse figure disciplinari coinvolte si rende necessaria al fine di offrire un servizio che sia in grado di rispondere a tutti i bisogni della donna, soprattutto in merito a:

- sostenere l'autonomia decisionale della persona riguardante la scelta di eseguire o meno i test genetici.
- aumentare la consapevolezza riguardante le possibili conseguenze relative ai programmi di sorveglianza e/o prevenzione del tumore della mammella e/o ovaio
- favorire l'adattamento psicologico al cambiamento dettato dalla nuova condizione di portatore di mutazione e dell'immagine corporea per le pazienti che decidono di sottoporsi all'intervento di mastectomia bilaterale di riduzione del rischio.
- Aiutare la persona nella gestione della comunicazione intra-familiare.

Lo stile comunicativo della consulenza oncogenetica deve quindi basarsi su di un ascolto attivo e su una modalità non direttiva. La non direttività è la capacità del consulente di astenersi dall'esprimere giudizi personali che possano influenzare la persona nella propria scelta, impedendone l'autonomia decisionale. Nella Consulenza Oncogenetica l'assenza di consigli e/o indicazioni può tuttavia produrre, nella persona che li richiede, un vissuto emotivo negativo e un senso di angoscia e di vuoto. Nell'applicare la Non Direttività nel processo di consulenza va enfatizzato, un altro suo aspetto, vale a dire, la promozione di un funzionamento autonomo della persona. La Non Direttività deve essere intesa come l'insieme delle procedure atte a promuovere nella persona l'autonomia decisionale ed a rinforzare il senso di controllo sugli eventi di vita che l'ha condotta in consulenza.

Riferimenti bibliografici

1. McCarthy Veach P, Bartels DM, LeRoy BS. (2007). Coming Full Circle: A Reciprocal-Engagement Model of Genetic Counseling Practice. *Journal of Genetic Counseling*;16:713-728.

3. COUNSELING PSICOLOGICO

Il contributo della psicologia in ambito di consulenza genetica diventa, nello specifico, quello di incentivare un'interazione e un lavoro terapeutico in cui il rapporto tra consulente e consultante sia teso a rafforzare l'autostima e il senso di controllo, adeguando l'informazione acquisita sulla propria condizione di rischio con la sfera psichica, etica, relazionale e sociale del soggetto e/o della famiglia.

La consulenza oncogenetica informativa integrata alla consulenza psicologica diventa quindi una strategia attiva finalizzata a sostenere la persona nel perseguire i propri obiettivi, quali, ad esempio prendere una decisione rilevante per la sua salute. Tale scopo può essere raggiunto informando la persona su tutte le varie opzioni esistenti, discutendo

e analizzando i vari significati e le conseguenze che ciascuna delle opzioni possibili può avere, per l'individuo e/o la famiglia.

La consulenza psicologica deve nello specifico:

1. Valutare desiderio e la motivazione di conoscere o non conoscere il proprio rischio oncologico e di come tale informazione possa essere effettivamente di aiuto alla donna e alla sua famiglia.
2. Comprendere le dinamiche familiari del consultante al fine di valutare come meglio condividere le informazioni con i diversi membri.
3. Costruire un rapporto terapeutico onesto e aperto per poter entrare in empatia con il consultante e la sua famiglia.
4. Sostenere l'autonomia decisionale e di aiutare il paziente a gestire al meglio le informazioni nel suo specifico contesto familiare.
5. Comprendere e valutare attentamente gli stati emotivi della donna e della sua famiglia e aiutare a render loro consapevoli di come le emozioni possano influire sulle scelte.

Oltre alla valutazione dell'autonomia decisionale, esistono degli aspetti prettamente psicologici che devono essere valutati nel percorso della consulenza oncogenetica, in quanto se presenti potrebbero influire notevolmente sia sugli aspetti decisionali, sia sull'impatto psicologico della comunicazione di aumentato rischio oncologico. Tali aspetti possono essere definiti come condizioni di vulnerabilità psicologica e sono nello specifico: la presenza di tratti psicopatologici, l'elevata percezione del rischio di malattia, la perdita di parenti di primo grado a causa della malattia, la presenza di lutti non elaborati, un disturbo dell'adattamento legato alla storia personale di malattia e uno scarso supporto familiare.

Per quanto riguarda l'impatto psicologico del risultato del test genetico, dalla letteratura si evince che si debba suddividere la reazione psicologica in due diversi e precisi momenti: una prima reazione immediata ed un adattamento a lungo termine (1-4). Nella reazione immediata è frequente osservare un aumento dello stato d'ansia e di paura, essa viene definita come uno "shock immediato" o "risposta psicologica naturale" che tende generalmente ad attenuarsi fino a scomparire e dare origine nel lungo periodo ad un adattamento adeguato alla nuova condizione. A lungo termine, ad influire sullo stato psicologico della persona, infatti, sembrano essere fattori diversi dal risultato del test genetico. Dalle recenti revisioni della letteratura emerge comunque la necessità di seguire nel tempo le persone che effettuano il test genetico per valutare attentamente l'assetto psicologico ed intervenire nel caso in cui si dovesse presentare un disturbo dell'adattamento.

Infine, le attività psicologiche realizzabili all'interno del percorso assistenziale per le donne appartenenti al profilo 3, sono:

1. Counseling psicologico integrato al counseling oncogenetico, indirizzato a tutte le donne che richiedono una valutazione riguardante la storia familiare e/o personale di tumore della mammella e/o ovaio finalizzato a favorire l'adattamento alla nuova realtà (in questo caso l'attività psicologica si integra con l'attività di counseling oncogenetico in tutte le sue fasi).
2. Counseling psicologico strutturato in almeno 5/6 incontri di un'ora ciascuno (precedente e/o conseguente l'esecuzione del test), indirizzato a particolari situazioni cliniche quali:
 - a) Soggetti che hanno vissuto numerosi lutti dovuti alla patologia oncologica.
 - b) Soggetti giovani, categoria dimostrata come più a rischio sia di sviluppare complicazioni psicologiche di fronte agli esiti del test genetico, sia di eludere eventuali protocolli di sorveglianza.
 - c) Ogni volta che la decisione di sottoporsi o meno al test risulta particolarmente difficile per l'individuo.
 - d) Soggetti in cui viene rilevata fragilità psicologica pre-esistente e/o scarsa capacità di gestire la sofferenza, poiché tali condizioni si sono dimostrate essere associate ad un cattivo adattamento.
3. Counseling psicologico familiare o di coppia, strutturato in almeno 3 incontri di un'ora e trenta minuti ciascuno, indicato quando si rilevano le seguenti problematiche:
 - a) Decisione di adottare un figlio o di non avere figli, come conseguenza del timore di trasmettere la mutazione responsabile della comparsa di malattia.
 - b) Difficoltà relazionali tra l'individuo e il proprio partner dovute al senso di responsabilità e di colpa per aver ereditato la mutazione genetica.
 - c) Dinamiche intra-familiari particolarmente complesse e conflittuali.
4. Counseling psicologico facilitante il processo decisionale sulla scelta di strategia di gestione e/o riduzione del rischio oncologico strutturato in almeno 5/6 incontri di un'ora ciascuno rivolto alle donne che abbiano già concluso il percorso oncogenetico. In quest'ambito, il percorso psicologico si rivolge alle donne con profilo 3 (con o senza mutazione genetica accertata) che stiano prendendo in considerazione l'idea di sottoporsi alla chirurgia di riduzione del rischio, quali la mastectomia o l'ovariectomia. Tale intervento è finalizzato a sostenere la donna nella sua presa di decisione e ad aumentarne la consapevolezza verso la scelta ritenuta più appropriata. Questo percorso deve necessariamente integrarsi al counseling chirurgico per fornire alla donna tutte le informazioni di cui necessita.

Per quanto riguarda il punto 4, si vuole sottolineare che a fronte di una sempre crescente richiesta di mastectomia di riduzione del rischio oncologico in donne asintomatiche senza mutazione genetica accertata, il percorso assistenziale

deve prevedere una corretta presa in carico psicologica per verificare l'eventuale presenza di disturbi psicopatologici che possano impedire alla persona di prendere decisioni consapevoli per il proprio stato di salute. In tal caso, un approfondimento psichiatrico dovrebbe essere inserito nel percorso assistenziale.

Riferimenti bibliografici

1. van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Lodder LN, Duivendoorn HJ, van Gool AR, Seynaeve C, van der Meer CA, Klijn JG, van Geel BN, Burger CW, Wladimiroff JW, Tibben A. (2003). Long-term psychological impact of carrying a BRCA1/2 mutation and prophylactic surgery: a 5-year follow-up study. *J Clin Oncol*. Oct 15;21(20):3867-74.
2. Meiser B. (2005) psychological impact of genetic testing for cancer susceptibility: an update of the literature. *Psycho-Oncology* 14: 1060–1074.
3. Forrest, K., Simpson, S. A., Wilson, B. J., van Teijlingen, E. R., McKee, L., Haites, N., & Matthews, E. (2003). To tell or not to tell: barriers and facilitators in family communication about genetic risk. *Clin Genet*, 64, 317–326.
4. Documento Europadonna - commissione SIPO – PSICONCOGEN
http://www.siponazionale.it/pdf_2008/Commissione_Nazionale_SIPO_PSICONCOGEN.pdf

4. IL RUOLO DELL'INFERMIERE CASE MANAGER

L'infermiere case manager è un professionista che gestisce uno o più casi clinici sulla base di un percorso predefinito in un continuum spazio-temporale definito. Egli, pertanto, ha il compito di sperimentare, implementare e diffondere un nuovo sistema di assistenza al paziente (1). I ruoli di questa figura sono diversi, ma si possono delineare soprattutto tre ruoli:

- clinico, ove l'infermiere case manager è responsabile di accertare i problemi dei pazienti e delle loro famiglie;
- manageriale, ove egli è responsabile del facilitare e coordinare l'assistenza dei pazienti durante la loro presa in carico;
- finanziario, ove assicura, in collaborazione con il team interdisciplinare, cure adeguate in modo da produrre la migliore allocazione e il migliore consumo di risorse.

Nella nostra realtà, il suo ruolo consiste nel garantire a ciascuna donna, considerata nella sua globalità fisica, psichica e sociale, l'adeguamento del percorso di cura alle sue personali necessità. Tale modello organizzativo, quindi, si basa sul coordinamento e l'utilizzo di risorse adeguate, sull'appropriatezza degli interventi e sul monitoraggio dei risultati raggiunti prevedendo un'assistenza di tipo integrato da parte di un team multidisciplinare, del quale è parte integrante l'infermiere case manager. Ed è proprio l'infermiere case manager a rappresentare il punto di riferimento per la donna con predisposizione ereditaria o con un rischio elevato di sviluppare un tumore della mammella e/o ovaio nell'arco della vita, ponendo attenzione alla qualità, all'appropriatezza e alla continuità dell'assistenza sanitaria erogata, integrando gli interventi necessari al fine di evitarne la frammentazione e la casualità, nel miglioramento della qualità di vita dell'assistita. La presenza dell'infermiere case manager a fianco di queste donne e delle loro famiglie, consentirà una riduzione della morbosità psicologica e dell'ansia e aumenterà l'identificazione delle donne soggette a depressione. L'infermiere case manager può essere considerato come il professionista referente per la donna lungo tutto il percorso, un "facilitatore" che permetterà il collegamento e l'integrazione delle decisioni assunte dalla donna con i diversi professionisti all'interno del team. L'obiettivo è quindi di creare un rapporto di fiducia e un supporto continuativo che aumenti la percezione di sicurezza e il senso di controllo delle donne. Per questi motivi, egli è in grado di gestire la totale presa in carico delle donne con predisposizione ereditaria o con un rischio elevato di sviluppare un tumore della mammella e/o ovaio organizzandone l'intera sorveglianza ed eventuali colloqui supplementari con i professionisti del team multidisciplinare, sviluppando così un piano assistenziale personalizzato per rispondere alle necessità delle donne. Possiamo affermare, quindi, che l'infermiere case manager ha un ruolo di facilitatore e di accompagnatore per la donna, il cui obiettivo specifico è quello di realizzare un'assistenza personalizzata, attenta alle specifiche necessità individuali, anche grazie ad una comunicazione efficace e a una relazione empatica, rese possibili dal contatto diretto e continuativo con le donne.

Riferimenti Bibliografici

1. Chiari P e Santullo A, L'infermiere case manager: dalla teoria alla prassi, McGraw-Hill Companies, Milano, 2010.

5. GESTIONE DEL RISCHIO ONCOLOGICO NELLE DONNE APPARTENENTI AL PROFILO 3: STRATEGIE DI SORVEGLIANZA E RIDUZIONE DEL RISCHIO ONCOLOGICO

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.

In base alle conoscenze attuali, le strategie disponibili sono:

1. Programmi di sorveglianza intensificata
2. Strategie di riduzione del rischio oncologico:
 - 2.1. farmacoprevenzione
 - 2.2. chirurgia di riduzione del rischio oncologico:
 - 2.2.1. mastectomia controlaterale o bilaterale di riduzione del rischio
 - 2.2.2. salpingo-ovariectomia di riduzione del rischio
3. programmi di educazione alimentare e al movimento

In tabella 1 sono riassunti i benefici derivanti dalle diverse strategie di gestione del rischio aumentato in termini di probabilità di sopravvivenza

Tabella 1: 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

AZIONE	Probabilità di sopravvivenza in caso di mutazione BRCA1	Probabilità di sopravvivenza in caso di mutazione BRCA2
NESSUN INTERVENTO	53% (BCD = 41% OCD = 36%)	71% (BCD = 41% OCD = 36%)
Solo RRSO a 40 anni	68% (BCD = 45% OCD = 12%)	77% (BCD = 30% OCD = 4%)
Solo RRSO A 50 anni	61% (BCD = 51% OCD = 20%)	75% (BCD = 42% OCD = 6%)
Solo RRM a 25 anni	66% (BCD = 5% OCD = 58%)	79% (BCD = 4% OCD = 30%)
Solo RRM a 40 anni	64% (BCD = 13% OCD = 53%)	78% (BCD = 9% OCD = 28%)
Screening senologico dai 25 ai 69 anni	59% (BCD = 26% OCD = 46%)	75% (BCD = 21% OCD = 25%)
RRSO a 40 anni e RRM a 25 anni	79% (BCD = 6% OCD = 21%)	83% (BCD = 3% OCD = 6%)
RRSO a 40 anni e screening senologico dai 25 ai 69 anni	74% (BCD = 30% OCD = 15%)	80% (BCD = 18% OCD = 5%)
RRSO e RRM a 40 anni e screening senologico tra i 25 e i 39 anni	77% (BCD = 18% OCD = 18%)	82% (BCD = 9% OCD = 6%)

Probabilità di sopravvivenza di una donna della popolazione generale a 70 anni è pari al 84%

BCD = Probabilità di morte a causa del tumore della mammella

OCD = Probabilità di morte a causa del tumore dell'ovaio.

RRSO = Salpingo Ovariectomia di riduzione del rischio

RRM = mastectomia bilaterale di riduzione del rischio

Adattata da Kurian et al. JCO (2012)

Di seguito vengono descritti i diversi percorsi di sorveglianza e riduzione del rischio oncologico al momento disponibili

5.1. STRATEGIE DI SORVEGLIANZA INTENSIFICATA

5.1.1. Sorveglianza senologica

La sorveglianza costante e rigorosa delle donne esposte a rischio genetico, effettuata con regolarità di intervalli ed appropriatezza procedurale, riveste tutta la importanza che le deriva dall'essere -come la escissione profilattica- una delle due sole scelte che al momento possono essere messe a disposizione delle dirette interessate.

Le procedure diagnostiche utilizzabili sono le medesime di sempre (visita senologica, mammografia, ecografia, Risonanza Magnetica), cambiando peraltro, in relazione alla progressione della età, la tempistica di somministrazione e la loro reciproca combinazione.

Non sfugge neppure ad una osservazione sommaria il ruolo accresciuto della Risonanza Magnetica: indagine comunemente intesa come di terzo livello, cui fare ricorso solo in alcuni e ben selezionati casi, prende nella sorveglianza del rischio genetico uno spazio nettamente più ampio e significativo e che assume sempre di più evidenza a se stante. Ancora, preme sottolineare come il carico psicologico inevitabilmente legato ad una medicalizzazione così accentuata sul piano diagnostico per numero di indagini, loro sequenza e precoce inizio della attività di sorveglianza sia elemento di cui tenere attentamente conto nel piano assistenziale più globale che ogni donna richiede.

PROTOCOLLI DI SORVEGLIANZA SENOLOGICA PERIODICA PER PROFILO DI RISCHIO

Profilo di rischio	Protocollo di sorveglianza presso il centro di senologia Spoke
Profilo 1	Come popolazione generale segue i protocolli dello screening : 45-74 aa.
Profilo 2 – MEDIO RISCHIO	40-44 aa. (percorso diagnostico) Mammografia annuale (cod. 87.37.1)+ eventuali altri esami da eseguirsi sulla base del referto mammografico
	45-49 aa. (percorso screening) Mammografia annuale (cod. 87.37.1)+ eventuali altri esami secondo quanto previsto nel protocollo diagnostico-terapeutico del programma di screening
	50-74 aa. (percorso screening) Mammografia biennale (cod. 87.37.1) + eventuali altri esami secondo quanto previsto nel protocollo diagnostico-terapeutico del programma di screening
Profilo 3 – ALTO RISCHIO senza mutazione accertata con lifetime risk <30%	25-34 aa. Visita senologica + ecografia mammaria semestrale (cod. 851901)
	35-49 aa. Visita senologica + Mammografia annuale (cod. 87.37.1) + ecografia mammaria a 6 mesi dalla mammografia (cod. 851901)
	50-69 aa Visita (cod. 89.7 dello spoke) + Mammografia annuale (cod. 87.37.1)
	70-74 aa. (percorso screening) Mammografia biennale (cod. 87.37.1)
Profilo 3 – ALTO RISCHIO con mutazione genetica accertata o senza mutazione accertata con lifetime risk ≥30% (^^) < 25 aa La proposta del test genetico viene fatta solo se è presente in famiglia un caso di età < 29 aa.	<25 aa ed in presenza di positività al test genetico (^^) Visita senologica + ecografia mammaria semestrale (cod. 851901)
	25-34 aa. Visita senologica + ecografia mammaria semestrale (cod. 851901)+ RM della mammella annuale (cod. 88.92.7 se monolaterale, cod. 88.92.9 se bilaterale)
	35-49 aa. Visita senologica + ecografia mammaria semestrale (cod. 851901) + Mammografia annuale (cod. 87.37.1)+ RM della mammella annuale (cod. 88.92.7 se monolaterale, cod. 88.92.9 se bilaterale)
	50-69 aa. Visita senologica + Mammografia annuale (cod. 87.37.1) + RM della mammella annuale (cod. 88.92.7 se monolaterale, cod. 88.92.9 se bilaterale) + ecografia mammaria a 6 mesi dalla mammografia (cod. 851901).
	70-74 aa (percorso screening) Mammografia biennale (cod. 87.37.1)

¹ Per il calcolo del lifetime-risk di tumore controlaterale nelle pazienti con profilo 3 senza mutazione genetica già affette da una prima neoplasia si rimanda all'allegato 1

Riferimenti bibliografici

1. M.S. Bae, MD, W.K. Moon, MD, J. M. Chang, MD et al. Breast Cancer Detected with Screening US: Reasons for Non detection at Mammography. Radiology February 2014;270:2..
2. W. A. Berg, Z. Zhang, D. Lehrer et al. Detection of Breast Cancer with Addition of Annual Screening Ultrasound or a Single Screening MRI to Mammography in Women with Elevated Breast Cancer Risk, JAMA. 2012 April 4; 307(13): 1394–1404.
3. Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario – Linee guida: carcinoma eredo-familiare testo 2006, aggiornamento 2012, www.senologia.it.
4. C.H. Lee, D.D. Dershaw, D. Kopans et al. Breast Cancer Screening With Imaging: Recommendations From the Society of Breast Imaging and the ACR on the Use of Mammography, Breast MRI, Breast Ultrasound, and Other Technologies for the Detection of Clinically Occult Breast Cancer. J Am Coll Radiol 2010;7:18-27.
5. W.A. Berg, E.B. Mendelson, C.R.B. Merritt, Screening Breast Ultrasound in high-risk women (ACRIN Protocol 6666). Jama 2008.
6. L. Cortesi, D. Turchetti, I. Marchi et al. Breast cancer screening in women at increased risk according to different family histories: an update of the Modena Study Group experience. BMC Cancer 2006;6:210.

5.1.2 Sorveglianza ovarica

Pur in assenza di chiare evidenze scientifiche in proposito, per quanto riguarda l'efficacia delle seguenti proposte in termini di diagnosi precoce, per le donne portatrici di mutazione Brca1/2, la sorveglianza intensiva dell'apparato genitale prevede:

- a) Visita ginecologica bimanuale ogni 6 mesi
- b) Ecografia pelvica transvaginale ogni 6 mesi ³
- c) Dosaggio ematico CA125 ogni 6 mesi.

Qualunque lesione ovarica sospetta deve essere caratterizzata secondo i criteri IOTA (1).

Riferimenti bibliografici

1. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I; International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000 Oct;16(5):500-5).

Ovviamente è necessario porre la massima attenzione all'evoluzione delle evidenze scientifiche e tecnologiche per poter prevedere gli eventuali aggiornamenti conseguenti, nella direzione di una sempre maggior appropriatezza

5.2. STRATEGIE DI RIDUZIONE DEL RISCHIO ONCOLOGICO

5.2.1. Strategie di farmacoprevenzione per il tumore della mammella

Una delle prospettive più attuali per quanto attiene la riduzione della morbilità e mortalità del carcinoma mammario è fornita dalla farmacoprevenzione. Numerosi trials clinici hanno dimostrato un vantaggio nel ridurre l'incidenza del tumore mammario utilizzando diversi agenti quali i SERMs (Tamoxifene e Raloxifene) gli inibitori delle aromatasi (Anastrozolo, Letrozolo ed Examestane) e altri composti (retinoidi).

Il Tamoxifene, grazie alla sua capacità di ridurre l'incidenza del tumore controlaterale nelle pazienti già affette da carcinoma mammario e alla sua bassa tossicità, si è dimostrato il farmaco più studiato nell'ambito della chemioprevenzione. Tra il 1986 e il 1992 sono stati condotti 4 studi: lo studio inglese del Royal Marsden Hospital (1), lo studio IBIS-1 (2), l'NSABP-P1 (3) e lo studio Italiano (4). Tali studi hanno confrontato il Tamoxifene a dosaggio pieno (20 mg/die) vs. placebo, dimostrando una riduzione del rischio significativa per lo studio NSABP-P1 (il rischio di sviluppare tumori invasivi si riduce dal 4.3% a 2.2% nel gruppo trattato con tamoxifene, con un vantaggio assoluto del 2.1% e quindi con un NNT di circa 50) e per l'IBIS-1 (la riduzione assoluta dell'incidenza di tumori invasivi a 10 anni si riduce da 4.3 a 2.9%, con un vantaggio di 1.4% e un NNT di 71), mentre lo studio italiano, condotto su donne isterectomizzate, ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa di carcinoma mammario tra le donne che, durante lo studio, hanno associato la Terapia Ormonale Sostitutiva. Lo studio RMH non ha mostrato alcuna riduzione

³ La valutazione ecografica transvaginale prevede la completa visualizzazione dell'ovaio e dei suoi contorni con un attento studio dell'ecostruttura che deve essere corrispondente allo stato ormonale della paziente (omogeneo in menopausa e presenza di follicoli in fase pre-menopausale) con misurazione dei tre diametri (longitudinale, trasversale e antero-posteriore).L'esame viene completato con lo studio dell'utero (ecogenicità e dimensioni) e dell'endometrio (spessore e caratteristiche). Si completa con l'analisi di eventuali versamenti nel cavo del Douglas o in pelvi o addominali.

di rischio probabilmente per il basso numero di donne randomizzate (solo 2.494). Una metanalisi dei 4 studi principali mostra che la riduzione del rischio con Tamoxifene è significativa ($P=0.004$) ed è per tale motivo che FDA ha approvato il suo utilizzo come agente preventivo nelle donne a medio-alto rischio di tumore mammario e il NICE lo raccomanda nelle linee guida del 2013 (vedi Appendice1).

Il raloxifene (60 mg/die) è stato studiato nello studio MORE (5) dove ha dimostrato una riduzione d'incidenza del carcinoma mammario, in pazienti osteoporotiche, pari al 62%. Questa riduzione significativa è stata confermata nello studio CORE (Raloxifene vs. placebo) ed è stata pari al 66% per quanto riguarda i tumori ormono-reattivi, mentre non sono state viste differenze significative per i tumori ormono-negativi (6). Infine lo studio STAR ha confrontato Tamoxifene vs. Raloxifene, dimostrando la medesima efficacia dei due farmaci, nel ridurre il rischio di carcinomi invasivi con una minor incidenza di eventi avversi per il Raloxifene (7).

Per quanto riguarda gli studi di farmacoprevenzione con inibitori delle Aromatasi, si sono potuti valutare i primi risultati di efficacia relativi all'utilizzo di Examestane (studio MAP.3).ed Anastrozolo (studio IBIS-II) in donne ad alto rischio, calcolato attraverso diversi modelli (Gail e Tyrer-Cuzick).

Lo studio MAP.3 che ha randomizzato 4.560 donne in postmenopausa ad alto rischio per carcinoma mammario a ricevere Examestane o placebo per 5 anni ha dimostrato una riduzione del RR di incidenza di tale neoplasia pari al 53%, con una riduzione del RR del 65% per le forme invasive, dopo un follow-up mediano di 3 anni. A fronte di questa alta percentuale di riduzione del rischio non vi sono stati significativi aumenti di effetti collaterali. Tale importante risultato, anche se gravato da un breve periodo di follow-up, ha spinto l'ASCO a raccomandare l'examestane a scopo preventivo oltre ai SERMs nelle donne in postmenopausa (8).

I dati dello studio MAP.3 sono stati ampiamente confermati dallo studio IBIS-II che ha dimostrato una riduzione del RR pari al 53% di incidenza del carcinoma mammario in donne in postmenopausa ad alto rischio trattate con Anastrozolo rispetto al placebo, dopo un follow-up mediano di 7 anni. In termini di rischio di morte non sembrerebbero esservi differenze significative tra i due gruppi mentre rispetto agli studi di farmacoprevenzione con SERMs il maggior effetto protettivo sembrerebbe essere quello nei confronti dei tumori di alto grado. I sintomi correlati al trattamento sono risultati soprattutto a carico del sistema muscolo-scheletrico e vasomotorio (9). Tuttavia al momento l'uso dell'Anastrozolo è in attesa di ulteriori conferme e non è ancora raccomandabile nella pratica quotidiana.

Infine la fenretinide rappresenta l'ultima frontiera della farmacoprevenzione nel tumore mammario. Essa è un derivato della vitamina A studiata da molti anni, che ha dimostrato una riduzione pari al 38% del rischio di carcinoma mammario controlaterale in donne già affette in premenopausa. L'azione del farmaco sembra invece attenuarsi con l'età e sarebbe addirittura invertita dopo i 55 anni. Infatti tra le giovani donne in premenopausa la riduzione del rischio è stata pari al 38% (10). L'effetto protettivo, che permane anche nel periodo successivo all'assunzione della fenretinide passa attraverso un meccanismo d'azione che, in vitro, causa la morte cellulare programmata delle cellule tumorali (11). Per questa ragione l'impiego della fenretinide in farmacoprevenzione è stato pensato per le giovani donne BRCA1/2 carriers, a fronte di minimi effetti collaterali (i soli riportati sono infatti una diminuzione della visione notturna e qualche caso di rash cutaneo). Lo studio in corso (IEO S462/109) di fase III randomizzato in doppio cieco vs. placebo darà una risposta in merito a queste donne ad alto rischio.

In conclusione, il Tamoxifene o il Raloxifene sono fra le opzioni raccomandate in grado di determinare una riduzione di rischio di carcinoma mammario nelle donne in premenopausa o postmenopausa con età ≥ 35 anni la cui aspettativa di vita sia ≥ 10 anni e con un rischio di occorrenza di neoplasia mammaria $\geq 1,7\%$ in 5 anni o con LCIS. Il rapporto rischio/beneficio è relativamente favorevole nelle donne in premenopausa con rischio incrementato, mentre tale rapporto rischio/beneficio è meno chiaro nelle donne in postmenopausa essendo influenzato dall'età, dalla comorbidità e dalla presenza o meno dell'utero. Nelle donne con età ≥ 50 anni Raloxifene presenta un migliore indice beneficio/rischio. In ogni caso è possibile, dopo aver stimato il rischio di carcinoma mammario nei 5 anni successivi, ottenere un profilo personalizzato della possibile riduzione di rischio ottenibile con l'utilizzo di Tamoxifene o Raloxifene, a fronte del rischio dei possibili eventi avversi. Tuttavia vi sono dati insufficienti sugli effetti della farmacoprevenzione nelle donne portatrici di mutazioni a carico dei geni BRCA1/2. In particolare il trial BCPT ha messo in evidenza una riduzione di rischio con Tamoxifene del 62% (RR= 0.38; IC 95%, 0.06-1.56) in donne con mutazione BRCA 2, mentre non si è osservata una riduzione di rischio nelle donne con mutazione BRCA 1. Tale analisi è limitata dal numero esiguo di pazienti con mutazione BRCA 1/2, mentre ad oggi non vi sono studi prospettici che valutano la riduzione di rischio ottenibile con Tamoxifene nelle donne BRCA1/2 mutate.

Riferimenti Bibliografici

1. Powles TJ, Ashley S, Tidy A, et al. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(4): 283-90.
2. Cuzick J et al. Long-Term Results of Tamoxifen Prophylaxis for Breast Cancer: 96-Month Follow-up of the Randomized IBIS-I Trial. *JNCI* 2007; 99(4): 272-282.

3. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *JNCI* 1998; 90: 1371-1387.
4. Veronesi U, Maisonneuve P, Sacchini V, et al. Tamoxifen for breast cancer among hysterectomised women. *Lancet* 2002; 359: 1122-1124.
5. Cauley JA, Norton L, Lippman ME et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65(2): 125-34.
6. Martino S, Cauley JA, Barret-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, Secret RJ, Cummings SR, CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(23): 1751-61.
7. Vogel VG. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) trial. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9(1): 51-60.
8. Goss PE., Ingle JN., Alés-Martínez JE., Cheung AM., Chlebowski RT., et al. Exemestane for Breast-Cancer Prevention in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2011; 364:2381-2391
9. Cuzick J, Sestak I, Forbes J F, Dowsett M, Knox J et al., Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial, *The Lancet*, E-Pub December 12, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62292-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62292-8)
10. Veronesi U, Mariani L, Decensi A, et al. Fifteen-year results of a randomized phase III trial of fenretinide to prevent second breast cancer. *Ann Oncol* 2006;17:1065-71.
11. Moon RC, Thompson HJ, Becci PJ, et al. N-(4-Hydroxyphenyl)retinamide, a new retinoid for prevention of breast cancer in the rat. *Cancer Res* 1979;39:1339-46.

5.2.2. Strategie di farmacoprevenzione per il tumore dell'ovaio

Evidenze epidemiologiche indicano che l'uso di contraccettivi orali (OC) riduce il rischio di tumore ovarico nella popolazione generale. La riduzione del rischio è correlata al tempo di somministrazione e arriva fino al 50% per le donne che hanno usato gli estroprogestinici per 10 anni. L'effetto protettivo continua anche dopo la sospensione della terapia con una riduzione del rischio del 35% dopo 10-20 anni dalla sospensione. Questo tipo di chemioprevenzione potrebbe essere una opzione interessante per le donne ad BRCA mutate in età fertile che non abbiano ancora completato il loro ciclo riproduttivo. Una recente meta-analisi (Moorman et al *JCO* 2013) su 4 studi ha riscontrato la stessa riduzione del rischio nelle pazienti BRCA mutate in maniera direttamente proporzionale alla durata dell'assunzione dei OC, con maggiore efficacia nelle BRCA1 (RR 0.55 95% CI, 0.47-0.66) rispetto alle BRCA2 (RR 0.65 95% CI, 0.34-1.24).

Nella somministrazione di tale farmaci bisogna considerare gli effetti sulla mammella. I dati sull'aumento del rischio di carcinoma mammario non sono univoci. Alcuni autori riportano nessun aumento del rischio, altri lieve ma significativo per le donne che hanno assunto contraccettivi per un periodo di tempo superiore a 5 anni. Tutti sono concordi nell'affermare che le recenti formulazioni a basso dosaggio associate ad un uso per un periodo di tempo limitato di poco più di 1 anno appaiono sicure anche sulla mammella (Iodice S et al *Eur J Cancer* 2010, Moorman PG et al *J Clin Oncol* 2013). Nessun rischio aggiuntivo è stato descritto alla sospensione della terapia.

Per quanto riguarda la terapia sostitutiva le pazienti BRCA vanno divise in due gruppi: BRCA mutate con pregresso carcinoma mammella, e BRCA mutate in assenza di carcinoma della mammella. I dati in letteratura indicano che le donne con pregresso tumore della mammella non debbano essere sottoposte a nessun tipo di terapia sostitutiva. Per quanto riguarda le altre i dati non sono univoci e sono estrapolati da studi effettuati sulla popolazione generale fra cui si identificano le donne BRCA mutate. Sulla base di tre grossi studi (Rebbeck TR et al. *J Clin Oncol* 2005, Eisen A et al. *J Natl Cancer Inst* 2008, Armstrong K et al *J Clin Oncol* 2004) possiamo affermare che la terapia ormonale sostitutiva è possibile nelle pazienti BRCA mutate con le stesse modalità della popolazione generale (estro/progestinici per le donne con utero e soli estrogeni per le pazienti senza utero). I rischi e benefici vanno valutati da caso a caso e discussi con la paziente in base anche alla severità dei sintomi menopausali.

Riferimenti Bibliografici

1. Moorman PG1, Havrilesky LJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Lowery WJ, Peragallo Urrutia R, Dinan M, McBroom AJ, Hasselblad V, Sanders GD, Myers ER. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2013 Nov 20;31(33):4188-98. doi: 10.1200/JCO.2013.48.9021.
2. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, Bernard L, Maisonneuve P, Gandini S. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2010 Aug;46(12):2275-84.
3. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, Isaacs C, Olopade OI, Neuhausen SL, van 't Veer L, Eeles R, Evans DG, Tomlinson G, Matloff E, Narod SA, Eisen A, Domchek S, Armstrong K, Weber BL; PROSE Study Group. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral

prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol. 2005 Nov 1;23(31):7804-10.

4. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, Lynch HT, Klijn J, Kim-Sing C, Neuhausen SL, Gilbert L, Ghadirian P, Manoukian S, Rennert G, Friedman E, Isaacs C, Rosen E, Rosen B, Daly M, Sun P, Narod SA; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2008 Oct 1;100(19):1361-7.
5. Armstrong K1, Schwartz JS, Randall T, Rubin SC, Weber B. Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 mutations: a decision analysis. J Clin Oncol. 2004 Mar 15;22(6):1045-54.

5.3. CHIRURGIA DI RIDUZIONE DEL RISCHIO ONCOLOGICO

La mastectomia di riduzione del rischio si associa ad una riduzione del rischio di sviluppare un carcinoma mammario dell'85-90% e addirittura del 95% se abbinata o preceduta dall'ovariectomia, anche se non lo elimina del tutto. Parimenti, la salpingo-ovariectomia è in grado di ridurre il rischio di carcinoma ovarico pari al 80-90% e di ridurre il rischio di carcinoma della mammella pari al 50% circa se effettuata entro i 40 anni o in fase pre-menopausale .

Nelle donne che esprimono il desiderio di effettuare un tale tipo di intervento le linee guida internazionali prevedono un appropriato percorso di counseling psicologico pre-chirurgico che aiuti la persona nel processo decisionale. Il gruppo di lavoro deve essere necessariamente multidisciplinare poiché il counseling psicologico deve integrarsi nel counseling chirurgico dove il chirurgo generale e il chirurgo plastico devono esporre alla donna tutte le opzioni ricostruttive disponibili, per quanto riguarda la mastectomia di riduzione del rischio, e nel counseling chirurgico ginecologico nel caso della salpingo-ovariectomia di riduzione del rischio.

La decisione di effettuare chirurgia di riduzione del rischio deve prevedere:

- Consulenza genetica ed esecuzione preliminare del test genetico
- Consulenza multidisciplinare (genetista, oncologo, radiologo, chirurgo generale e chirurgo plastico, ginecologo)
- Consulenza psicologica sia nella fase decisionale che successiva all'intervento.
- Formulazione di un consenso che contenga una chiara ed esaustiva informazione soprattutto sulle complicazioni associate alla ricostruzione plastica mammaria, sull'accettabilità e l'impatto psicologico.

5.3.1 Mastectomia di riduzione del rischio bilaterale e controlaterale con ricostruzione.

La mastectomia di riduzione del rischio bilaterale (meglio definita come *risk reducing mastectomy*: mastectomia per ridurre il rischio) trova indicazione nelle pazienti con test genetico positivo, in assenza di neoplasia accertata della mammella, come strategia di riduzione del rischio di sviluppare un carcinoma della mammella e di ridurre la mortalità cancro relata.

È una strategia drastica, ma sicuramente, al momento, la più efficace per la riduzione del rischio, sicuramente la più coinvolgente per la donna, da un punto di vista psicologico, la più difficile da accettare e da condividere con il team multidisciplinare.

La finalità di questo intervento è quello di ridurre, idealmente di eliminare, il rischio di sviluppare un carcinoma mammario nel corso della vita e di migliorare lo stato emotivo della paziente, dopo che sia stata adeguatamente informata del suo rischio oncologico; nello stesso tempo, in considerazione del fatto che molto spesso viene offerta a donne in giovane età, deve mirare ad ottenere anche il migliore risultato estetico possibile.

È quindi di fondamentale importanza, non solo nella fase preoperatoria, quando si definiscono le indicazioni di procedura, ma anche in sala operatoria, nello stesso atto chirurgico, una stretta collaborazione fra il chirurgo oncologo dedicato alla senologia ed il chirurgo plastico, al fine di ottimizzare il risultato estetico, anche a lunga distanza dall'intervento. In casi particolari, qualora il chirurgo oncologo dedicato alla senologia abbia eseguito un adeguato training di chirurgia plastica ricostruttiva, non sarà necessaria la contemporanea presenza del chirurgo plastico nel corso dell'intervento di mastectomia, ma provvederà egli stesso alla fase ricostruttiva.

La *risk reducing mastectomy* è sempre una chirurgia bilaterale e nella maggior parte dei casi alla fase demolitiva segue una fase ricostruttiva nello stesso momento. Le tecniche di mastectomia e di ricostruzione non si scelgono solo sulla base dei "desiderata" della paziente ma in funzione di precise indicazioni che sono rappresentate da: volume delle mammelle e quindi volume da ricostruire (in caso la donna concordi per una ricostruzione immediata che di solito è la norma), ptosi mammaria, zone donatrici per lembi autologhi, età della donna, abitudini di vita e comorbidità (in particolare tabagismo e diabete mellito). Ecco perché diventa fondamentale nel corso del meeting del team multidisciplinare preoperatorio impostare un preciso planning sull'indicazione a quel preciso intervento che poi verrà comunicato e discusso con la donna.

Le tecniche a disposizione della chirurgia demolitiva bilaterale sono fondamentalmente tre: la mastectomia totale, la *mastectomia skin-sparing* e la *mastectomia nipple-skin-sparing*. Nessuna di queste tecniche garantisce un abbattimento del rischio del 100%: casi di carcinoma della mammella sono stati documentati per ciascuna di queste tecniche nel tessuto mammario residuo. È pertanto fondamentale che il chirurgo generale sia particolarmente esperto per trattare queste pazienti perché dovrà garantire una tecnica assai accurata per evitare, da un lato il rischio di lasciare tessuto residuo, dall'altra evitare le complicanze ischemiche su cute e/o capezzolo che queste tecniche, in particolare skin e nipple-skin-sparing presentano.

La mastectomia totale è la metodica che garantisce la maggiore riduzione del rischio (95-98%). È l'unica tecnica che viene utilizzata qualora la paziente rifiuti una ricostruzione immediata. La principale problematica è rappresentata dalle cicatrici orizzontali o trasversali che residuano sulla parete toracica dopo l'intervento e che riducono in efficacia il risultato estetico. Trova indicazioni in particolare in caso di mammelle molto voluminose o ptosiche o se già presenti cicatrici da pregressi interventi per patologia mammaria.

La *mastectomia skin sparing* determina una riduzione del rischio leggermente inferiore rispetto alla precedente (92-95%) per la maggiore probabilità di lasciare residui tissutali verso il prolungamento ascellare o verso lo sterno. Lascia tutto il mantello cutaneo (o grandissima parte di esso): l'incisione cutanea infatti è circonferenziale o a losanga a 360° attorno all'areola. Le problematiche principali sono legate all'ischemia e necrosi della cute (5-8%).

La *mastectomia nipple-skin sparing* (o NAC sparing), ultima nata in tema di mastectomie conservative, determina una riduzione del rischio dell'ordine dell'88-92% per la possibilità di residui ghiandolari residui al di sotto di areola e capezzolo. I tipi di incisione possono essere vari a seconda dell'esperienza dell'operatore: l'incisione più seguita e meno gravata da complicanze e quella laterale-radiale, a "S" Italica allungata verso il pilastro anteriore dell'ascella. Sono da proscrivere invece incisioni semicircolari periareolari che interferiscono con la vascolarizzazione superficiale del capezzolo. Questa tecnica permette il grande vantaggio psicologico per la donna di mantenere il capezzolo nativo. Le problematiche principali sono dovute all'ischemia della cute (come nella skin sparing) e del capezzolo, parziale e transitoria (1-9%) e totale, irreversibile con la necessità di asportare in un secondo tempo il capezzolo necrotico (0-8%).

Tutte queste considerazioni fanno facilmente comprendere come la decisione su una particolare tecnica debba scaturire da una attenta valutazione caso per caso da parte del team multidisciplinare e non potrà prescindere dal coinvolgimento della donna, anche sulla base della sua percezione, comprensione e desiderio di riduzione del rischio. La chirurgia del cavo ascellare (intesa come biopsia del linfonodo sentinella), associata alle *mastectomie risk reducing*, non trova indicazione per la ridottissima percentuale (<3%) di carcinomi infiltranti riscontrati, come reperti occasionali, in tali pazienti, all'esame istologico definitivo delle mammelle asportate. Anche questa decisione va esplicitata chiaramente alla donna.

Nel caso di pazienti BRCA+ già sottoposte ad un intervento per carcinoma mammario il rischio annuo di insorgenza di carcinoma nella mammella controlaterale è di circa il 3%, pertanto all'età di 70 anni queste donne presentano un rischio del 52% di sviluppare una neoplasia nella mammella residua. Questo rischio è particolarmente significativo in pazienti giovani per le quali la mastectomia di riduzione del rischio controlaterale è il trattamento che offre le maggiori garanzie di prevenzione della malattia, infatti l'intervento riduce di oltre il 90% il rischio di insorgenza di carcinoma. Questa scelta comporta un processo decisionale complesso che deve tenere conto di molteplici aspetti che comprendono il tipo di intervento, la tecnica ricostruttiva, il tempo di ripresa post-operatoria, l'aspetto cosmetico e psico-sociale.

Per la pazienti con una storia pregressa di carcinoma mammario l'opzione della mastectomia controlaterale dipende certamente dall'esperienza della malattia, per cui il pensiero di ripercorrere un iter diagnostico-terapeutico difficile può rendere più agevole la scelta demolitiva.

L'età, lo stato recettoriale della prima neoplasia e l'impiego di terapie adiuvanti influenzano sicuramente lo storia successiva di queste pazienti e possono giocare un ruolo importante sul rischio di recidiva o di comparsa di un tumore metacrono controlaterale. Pertanto anche questi aspetti vanno tenuti in considerazione durante la consulenza oncogenetica nel proporre un intervento radicale profilattico controlaterale. Ancora una volta va ribadita l'importanza di un approccio multidisciplinare di questa condizione.

L'intervento di mastectomia bilaterale (o controlaterale nel caso di pregressa mastectomia per tumore mammario) di riduzione del rischio eseguito dal chirurgo generale può essere accompagnato, nella maggior parte dei casi nella stessa seduta operatoria, da un tempo ricostruttivo, eseguito dal chirurgo plastico. La mastectomia di riduzione del rischio può essere effettuata preservando la quasi totalità della cute della mammella (tecnica "skin-sparing") o, più frequentemente, anche con la conservazione del complesso areola-capezzolo ("nipple-sparing").

La ricostruzione mammaria bilaterale o controlaterale dopo mastectomia di riduzione del rischio può essere effettuata con diverse tecniche operatorie. Attualmente, le tecniche maggiormente utilizzate sono:

1. espansore-protesi
2. protesi mammaria e, eventuale, membrana o rete omologa o eterologa (acellular dermal matrix, altre)

3. lembo di muscolo gran dorsale (con protesi)
4. lembo addominale (DIEP/TRAM),
5. altri lembi (dal gluteo, dalla coscia)

La scelta della metodica ricostruttiva più adatta dipende da diversi fattori: struttura fisica ed età della paziente, condizioni generali, qualità della pelle, tipo di mastectomia effettuata, preferenze della paziente, metodica ricostruttiva eventualmente già utilizzata per la mammella controlaterale.

È per questo indispensabile che, nella fase successiva alla diagnosi di mutazione dei geni BRCA, alla paziente venga offerto un incontro con il chirurgo generale ed il chirurgo plastico allo scopo di discutere della possibilità di sottoporsi a mastectomia bilaterale e ricostruzione mammaria. In tale occasione, verranno approfondite le differenti possibilità ricostruttive.

Riferimenti bibliografici

1. Antony AK, McCarthy C, Disa JJ, Mehrara BJ. Bilateral Implant Breast Reconstruction: Outcomes, Predictors, and Matched Cohort Analysis in 730 2-Stage Breast Reconstructions Over 10 Years. *Ann Plast Surg.* 2013 Apr 17
2. Cauley JA, Norton L, Lippman ME et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65(2): 125-34.
3. Khansa I, Wang D, Coriddi M, Tiwari P. Immediate breast reconstruction using porcine acellular dermal matrix (Strattice): long-term outcomes and complications. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.*
4. Slavin SA, Schnitt SJ, Duda RB, Houlihan MJ, Koufman CN, Morris DJ, Troyan SL, Goldwyn RM (1998) Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: oncologic risks and aesthetic results in patients with early-stage breast cancer. *Plast Reconstr Surg* 102(1):49-62
5. Kurian et al. (2012) Timing of prophylactic hysterectomy-oophorectomy, mastectomy, and microsurgical breast reconstruction in BRCA1 and BRCA2 carriers. *JCO*
6. Martin L1, O'Donoghue JM, Horgan K, Thrush S, Johnson R, Gandhi A; Association of Breast Surgery and the British Association of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgeons. Acellular dermal matrix (ADM) assisted breast reconstruction procedures: joint guidelines from the Association of Breast Surgery and the British Association of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgeons. *EUR J SURG ONCOL.* 2013 MAY;39(5):425-9. DOI: 10.1016/J.EJSO.2012.12.012. EPUB 2013 JAN 13.
7. Alderman A1, Gutowski K, Ahuja A, Gray D; Postmastectomy Expander Implant Breast Reconstruction Guideline Work Group. ASPS clinical practice guideline summary on breast reconstruction with expanders and implants. *Plast Reconstr Surg.* 2014 Oct;134(4):648e-55e. doi: 10.1097/PRS.0000000000000541.

5.3.2. Salpingo-Ovariectomia di riduzione del rischio (RRSO)

La procedura deve essere proposta a tutte le donne BRCA mutate a partire da 35-40 anni (secondo la storia familiare oncologica della donna) che abbiano completato il percorso riproduttivo. L'intervento va particolarmente incoraggiato nelle donne mutate con pregresso tumore al seno e soprattutto nelle mutazioni BRCA 1 dove i dati della letteratura mostrano il massimo dei benefici in senso oncologico e di sopravvivenza. La donna deve essere adeguatamente informata sui rischi e benefici della procedura compresi gli effetti legati alla menopausa chirurgica precoce. Le eventuali opzioni alternative alla RRSO come salpingectomia, terapia estro progestinica e controlli ambulatoriali semestrali devono essere discusse con la paziente spiegando i limiti in senso preventivo di queste procedure.

La RRSO nelle pazienti BRCA positive deve prevedere una tecnica specifica che tiene in conto specifiche problematiche. La procedura può essere eseguita per via laparoscopica, anche in presenza di aderenze da pregressa chirurgia, pur considerando un rischio sensibile di conversione laparotomica. La tecnica prevede inizialmente un'accurata ispezione degli organi addominali, in particolare degli organi pelvici, delle superfici gastrointestinali, del fegato, dell'omento e del peritoneo pelvico, addominale e diaframmatico. Ogni lesione sospetta dovrebbe essere biopsiata. Si deve eseguire un washing della cavità addominale per poter ottenere un prelievo per esame citologico.

La salpingo-ovariectomia richiede la completa rimozione dell'ovaio e della salpinge comprensiva di asportazione del peritoneo peri-annessiale di 2 cm di vena ovarica e della tuba fino alla porzione intrauterina. Ovaio e salpinge devono essere asportati con sacchetto per evitare disseminazione endoperitoneale di eventuali lesioni.

Non è necessario procedere ad un'analisi istologica estemporanea, ma la possibilità di un secondo intervento chirurgico in caso di riscontro di lesione neoplastica dovrebbe essere discusso con la paziente in fase pre-operatoria.

La rimozione dell'utero non è obbligatoria quando lo studio ecografico e clinico pre-operatorio non evidenzia lesioni endometriali o miometriali; il rischio legato al tratto di salpinge trans-murale è minimo, ma dovrebbe ugualmente essere discusso con la paziente.

L'anatomo-patologo deve essere avvertito del caso, in quanto una valutazione microscopica specifica e seriata è richiesta per questi casi secondo una procedura prevista dalla letteratura (1).

Nelle donne con età minore di 45 anni, secondo l'ipotesi dell'insorgenza della maggioranza dei tumori maligni ovarici da lesioni tubariche, potrebbe essere proposta la rimozione delle sole salpingi come un primo passo di chirurgia di riduzione del rischio oncologico nella donne BRCA 1 o 2 positive. Tale procedura definita "chirurgia a ponte" potrà essere seguita dalla l'ovariectomia intorno ai 50 anni. In queste donne la salpingectomia può essere associata alla somministrazione di estro-progestinici come ulteriore prevenzione del tumore ovarico.

La gestione della eventuale insorgenza della sintomatologia menopausale deve essere gestita con molta cautela, in quanto al momento non esistono evidenze scientifiche a sostegno dell'utilizzo della terapia ormonale sostitutiva.

Riferimenti bibliografici:

1. Rabban JT, Krasik E, Chen LM, et al..Multistep level sections to detect occult fallopian tube carcinoma in risk-reducing salpingo-oophorectomies from women with BRCA mutations: implications for defining an optimal specimen dissection protocol. *Am J Surg Pathol.*2009;33:1878-5).
2. Finch AP, Lubinski J, Møller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, Rosen B(1), Maehle L(1), Ghadirian P(1), Cybulski C(1), Huzarski T(1), Eisen A, Foulkes WD, Kim-Sing C, Ainsworth P, Tung N, Lynch HT, Neuhausen S, Metcalfe KA, Thompson I, Murphy J, Sun P, Narod SA. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol.* 2014 May 20;32(15):1547-53.
3. Marchetti C, Iadarola R, Palaia I, di Donato V, Perniola G, Muzii L, Panici PB. Hormone therapy in oophorectomized BRCA1/2 mutation carriers. *Menopause.* 2014 Jul;21(7):763-8.
4. Harmsen MG, Arts-de Jong M, Hoogerbrugge N, Maas AH, Prins JB, Bulten J, Teerenstra S, Adang EM, Piek JM, van Doorn HC, van Beurden M, Mourits MJ, Zweemer RP, Gaarenstroom KN, Slangen BF, Vos MC, van Lonkhuijzen LR, Massuger LF, Hermens RP, de Hullu JA. Early salpingectomy (TUBectomy) with delayed oophorectomy to improve quality of life as alternative for risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers (TUBA study): a prospective non-randomised multicentre study. *BMC Cancer.* 2015 Aug 19;15(1):593.
5. NCCN Guidelines Version 2.2015 Ovarian Cancer.

5.4. PROGRAMMI DI EDUCAZIONE ALIMENTARE E DI ATTIVITÀ FISICA

- Le donne con familiarità dovrebbero essere informate del fatto che il consumo di alcol può aumentare, se pur lievemente, il rischio di carcinoma mammario. Tale dato deve essere tuttavia valutato considerando e ponderando i potenziali benefici di un moderato consumo di alcol su altre condizioni cliniche (come le patologie cardiovascolari) e gli effetti dannosi derivanti da un suo eccessivo consumo.
- Le donne con familiarità dovrebbero essere informate dell'aumentato rischio di carcinoma mammario post-menopausale legato al sovrappeso e all'obesità. Dovrebbero inoltre essere informate dei potenziali benefici dell'attività fisica sul rischio di ammalarsi di tumore al seno.

E' ormai ben noto come l'eccesso di tessuto adiposo sia associato ad un aumentato rischio di carcinoma mammario nelle donne in post-menopausa. Come nel caso dei fattori di rischio legati alla vita riproduttiva, anche questa correlazione è mediata, almeno in parte, dalla produzione estrogenica. Le cellule adipose, infatti, sono in grado di produrre una certa quantità di ormoni estrogeni, di conseguenza le donne obese tendono ad avere livelli più alti di estrogeni circolanti rispetto alle donne non obese. L'obesità, al contrario, non sembra essere un fattore di rischio per carcinoma mammario nelle donne in pre-menopausa. La mancata associazione può essere spiegata dal fatto che in età fertile le ovaie rappresentano la fonte principale della produzione estrogenica e la quantità significativamente minore di ormoni prodotti a livello del tessuto adiposo non ha un impatto tale da influenzare il rischio neoplastico.

Altri studi hanno tuttavia dimostrato come il rischio di ammalarsi per tumore mammario in età pre-menopausale sia significativamente minore nelle donne fisicamente attive rispetto alle donne sedentarie. Gli effetti dell'attività fisica sul rischio di neoplasia mammaria sono verosimilmente molteplici e tra questi l'influenza dell'esercizio fisico sulla produzione degli ormoni femminili.

Tali evidenze ci permettono di affermare quindi che, pur non essendoci una correlazione tra obesità e rischio di carcinoma mammario in premenopausa, la sedentarietà rappresenta un fattore di rischio certo per le donne in età fertile e l'esercizio fisico uno strumento fondamentale per il raggiungimento ed il controllo del peso corporeo. Senza dimenticare inoltre che l'attività fisica può contribuire a ridurre il rischio di altre importanti patologie, come le lesioni cardiache coronariche e il carcinoma del colon, e a migliorare la qualità di vita delle donne.

Sebbene gli effetti di obesità e sedentarietà sul rischio di carcinoma mammario non siano forti quanto quelli di familiarità o precedente lesione neoplastica, essi possono essere molto importanti in quanto modificabili. L'esercizio fisico e il controllo del peso corporeo rappresentano, al momento, i più efficaci cambiamenti nello stile di vita che una donna può adottare per ridurre il proprio rischio di ammalarsi

Riferimenti bibliografici e siti web

1. World Cancer Prevention Fund and American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. 2007.
2. <http://www.dietandcancerreport.org>
3. IARC Handbooks of Cancer Prevention Vol. 6. Weight Control and Physical Activity. Lyon, 2002.
4. FAO-WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. 2003. <http://www.who.int>
5. WHO. La sfida dell'obesità nella regione europea dell'OMS e le strategie di risposta. 2007. <http://www.epicentro.iss.it>
6. WHO (2004). A global strategy on diet and physical activity. <http://www.who.int>
7. Istituto nazionale della nutrizione. Linee guida per una sana alimentazione italiana. Roma, 2003. <http://www.inran.it>
8. SINU. Livelli di assunzione raccomandati di energia e nutrienti, per la popolazione Italiana. 1996. <http://www.sinu.it>

5. ALLEGATI

Di seguito vengono allegati i seguenti documenti:

1. **ALLEGATO 1: Riassunto del percorso regionale e strumenti utilizzati.**
2. **ALLEGATO 2: Hub: indicazione dei centri Hub regionali e criteri di accesso, criteri test genetico, modelli di consenso informato e di referto test genetico**
3. **ALLEGATO 3: Opuscolo e consenso all'ovariectomia**
4. **ALLEGATO 4: Opuscolo e consenso informato alla salpingectomia**
5. **ALLEGATO 5: Opuscolo e consenso alla mastectomia di riduzione del rischio**
6. **ALLEGATO 6: Opuscolo alimentazione**

I moduli di consenso informato riportati come allegati a titolo di esempio sono stati approvati dai Comitati Etici o dalle Direzioni Sanitarie di tutti i centri Hub.

ALLEGATO 1
RIASSUNTO DEL PERCORSO REGIONALE E STRUMENTI UTILIZZATI

Di seguito è riportato lo strumento di registrazione delle condizioni da indagare sul rischio eredo-familiare per identificare le donne da avviare ai centri di senologia individuati come Spoke

PROCEDURA PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO FAMILIARE

1° Livello (TSRM screening, MMG, specialisti): SELEZIONE SULLA BASE DELLA SCHEDA di FAMILIARITÀ (SCHEDA A)

Età d'insorgenza	Carcinoma mammario					Carcinoma ovarico*
	<40 anni	40-49 anni		50-59 anni	≥60 anni	indifferente
		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.

Si sommano i punteggi relativi ai casi riportati:

- se il punteggio totale è < 2, non vi è indicazione ad ulteriori approfondimenti e si ritiene adeguato lo screening di popolazione (**PROFILO 1**)
- se il punteggio totale è ≥ 2, è indicato l'invio al centro di senologia individuato come spoke (**accesso al 2° livello**).

2° Livello (SPOKE): CONSULENZA GENETICA SEMPLICE

Viene valutata la presenza dei criteri di accesso all'HUB (vedi allegato 2):

- se questi sono soddisfatti, si prospetta l'invio all'Hub (**accesso al 3° livello**)
- se non sono soddisfatti, si procede alla valutazione del rischio individuale utilizzando il modello Tyrer-Cuzick per calcolare il rischio relativo (RR= lifetime risk della donna/lifetime risk della popolazione generale)
 - o RR < 2: rischio assimilabile alla popolazione generale (**PROFILO 1**)
 - o RR ≥ 2 e <3: rischio moderatamente aumentato rispetto alla popolazione generale (**PROFILO 2**)
 - o RR ≥ 3: rischio significativamente aumentato rispetto alla popolazione generale (**PROFILO 3**). Se è associato a probabilità BRCA1+BRCA2>5% pone indicazione all'accesso all'HUB.

3° Livello (HUB): CONSULENZA GENETICA COMPLESSA (vedi allegato 2)

Per la donna con pregressa neoplasia mammaria, il modello Cuzick-Tyrer non è in grado di effettuare una stima del rischio di seconda neoplasia mammaria. Un modello che valuta tale possibilità è il BOADICEA ma la sua fruibilità in contesti ambulatoriali non può essere sempre garantita in quanto è accessibile solo online. Per avere una definizione del rischio di seconda neoplasia mammaria in una donna con pregresso tumore della mammella e storia familiare, si sono effettuate diverse simulazioni ponendo a confronto i due modelli di rischio Cuzick-Tyrer (TC) vs BOADICEA di seguito esposte.

Dalle tabelle si evince che il calcolo del rischio oncologico di seconda neoplasia che si avvicina più al Boadicea è sempre e comunque il Tyrer-Cuzick in cui si omette patologia mammaria per la donna e non si aggiunge sorella affetta. Per cui finché tutti gli ambulatori Spoke non si attrezzeranno con il BOADICEA, si opterà per questa soluzione

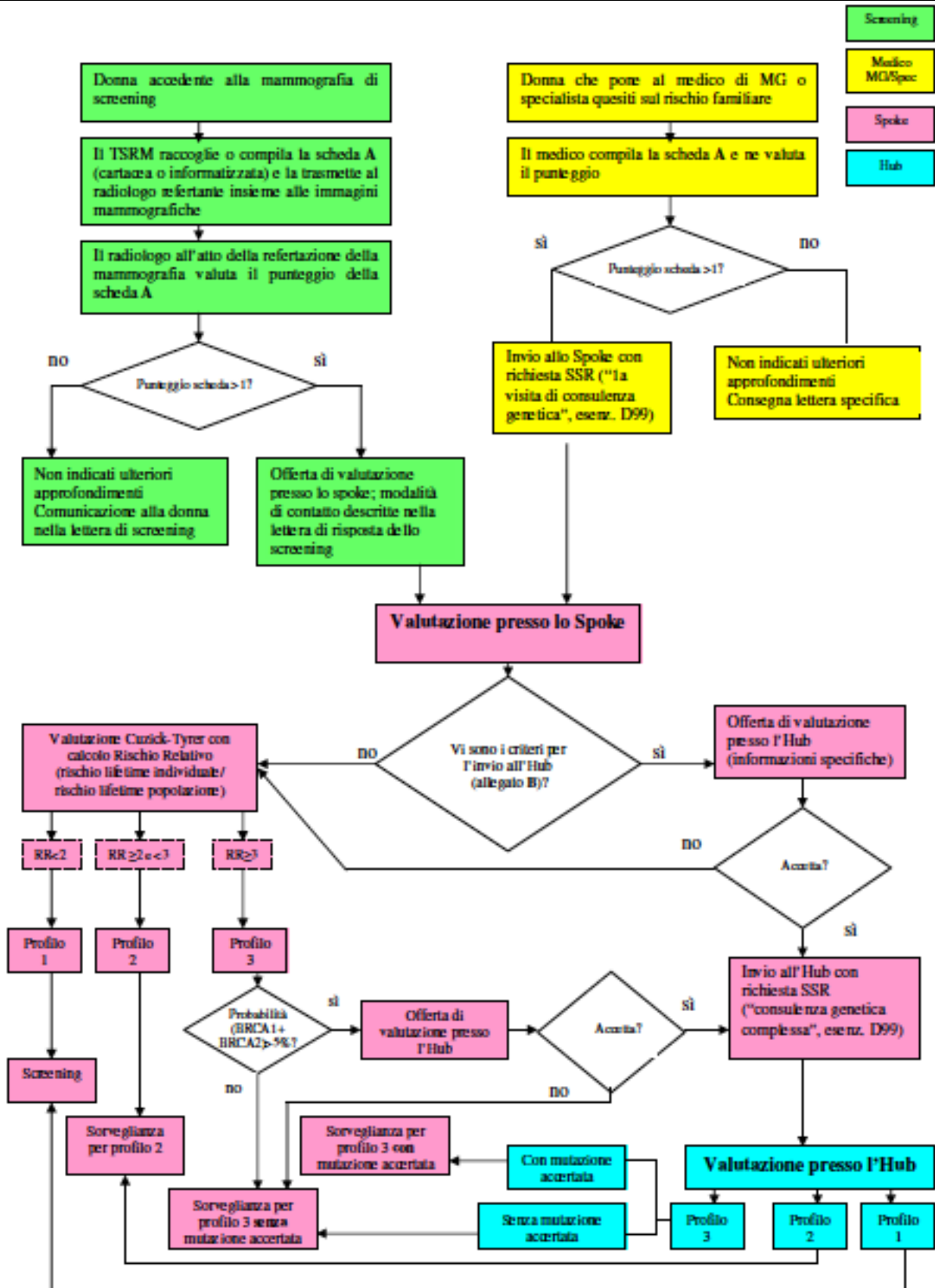
TABELLE CON SIMULAZIONI

Nel TC il caso indice non ha CM			Nel TC il caso indice ha una sorella fittizia con CM		
ID	BOADICEA e Tyrer-Cuzick	Risk lifetime	ID	BOADICEA e Tyrer-Cuzick	Risk lifetime
1	BOADICEA	24,6	1		
	TC - No benign disease	26,5 (12,2)		TC - No benign disease	37,4 (12,2)
	TC - Hyperplasia (not atypia)	32,4 (12,2)		TC - Hyperplasia (not atypia)	60,8 (12,2)
	TC - Unkown benign disease	55,1 (12,2)		TC - Unkown benign disease	61,7 (12,2)
	TC - Atypical hyperplasia	41,4 (12,2)		TC - Atypical hyperplasia	41,4 (12,2)
	TC - LCIS	65,7 (12,2)		TC - LCIS	65,7 (12,2)
2	BOADICEA	13,8	2		
	TC - No benign disease	24,9 (11,2)		TC - No benign disease	31,3 (11,2)
	TC - Hyperplasia (not atypia)	43,6 (11,2)		TC - Hyperplasia (not atypia)	52,7 (11,2)
	TC - Unkown benign disease	44,4 (11,2)		TC - Unkown benign disease	53,6 (11,2)
	TC - Atypical hyperplasia	39,4 (11,2)		TC - Atypical hyperplasia	39,4 (11,2)
	TC - LCIS	63,3 (11,2)		TC - LCIS	63,3 (11,2)
3	BOADICEA	21,8	3		
	TC - No benign disease	18,6 (12,5)		TC - No benign disease	31,5 (12,5)
	TC - Hyperplasia (not atypia)	33,8 (12,5)		TC - Hyperplasia (not atypia)	53,2 (12,5)
	TC - Unkown benign disease	34,4 (12,5)		TC - Unkown benign disease	54,0 (12,5)
	TC - Atypical hyperplasia	42,0 (12,5)		TC - Atypical hyperplasia	42,0 (12,5)
	TC - LCIS	66,3 (12,5)		TC - LCIS	66,3 (12,5)

Nel TC il caso indice non ha CM			Nel TC il caso indice ha una sorella fittizia con CM		
ID	BOADICEA e Tyrer-Cuzick	Risk lifetime	ID	BOADICEA e Tyrer-Cuzick	Risk lifetime
4	BOADICEA	10,2	4		
	TC - No benign disease	24,3 (9,3)		TC - No benign disease	27,3 (9,3)
	TC - Hyperplasia (not atypia)	42,6 (9,3)		TC - Hyperplasia (not atypia)	47,1 (9,3)
	TC - Unkown benign disease	43,4 (9,3)		TC - Unkown benign disease	48,0 (9,3)
	TC - Atypical hyperplasia	34,8 (9,3)		TC - Atypical hyperplasia	34,8 (9,3)
	TC - LCIS	57,5 (9,3)		TC - LCIS	57,5 (9,3)
5	BOADICEA	13,6	5		
	TC - No benign disease	29,9 (9,8)		TC - No benign disease	31,6 (9,8)
	TC - Hyperplasia (not atypia)	50,8 (9,8)		TC - Hyperplasia (not atypia)	53,2 (9,8)
	TC - Unkown benign disease	51,7 (9,8)		TC - Unkown benign disease	54,1 (9,8)
	TC - Atypical hyperplasia	36,1 (9,8)		TC - Atypical hyperplasia	36,1 (9,8)
	TC - LCIS	59,2 (9,8)		TC - LCIS	59,2 (9,8)
6	BOADICEA	24,1	6		
	TC - No benign disease	32,8 (12,8)		TC - No benign disease	37,4 (12,8)
	TC - Hyperplasia (not atypia)	54,9 (12,8)		TC - Hyperplasia (not atypia)	60,8 (12,8)
	TC - Unkown benign disease	55,8 (12,8)		TC - Unkown benign disease	61,7 (12,8)
	TC - Atypical hyperplasia	42,6 (12,8)		TC - Atypical hyperplasia	42,6 (12,8)
	TC - LCIS	67,1 (12,8)		TC - LCIS	67,1 (12,8)

Nel TC il caso indice non ha CM			Nel TC il caso indice ha una sorella fittizia con CM		
ID	BOADICEA e Tyrer-Cuzick	Risk lifetime	ID	BOADICEA e Tyrer-Cuzick	Risk lifetime
7	BOADICEA	18,0	7		
	TC - No benign disease	12,4 (12,7)		TC - No benign disease	25,3 (12,7)
	TC - Hyperplasia (not atypia)	23,3 (12,7)		TC - Hyperplasia (not atypia)	44,2 (12,7)
	TC - Unkown benign disease	23,8 (12,7)		TC - Unkown benign disease	43,1 (12,7)
	TC - Atypical hyperplasia	42,5 (12,7)		TC - Atypical hyperplasia	42,5 (12,7)
	TC - LCIS	66,9 (12,7)		TC - LCIS	66,9 (12,7)
8	BOADICEA	18,2	8		
	TC - No benign disease	23,9 (12,3)		TC - No benign disease	31,2 (12,3)
	TC - Hyperplasia (not atypia)	42,0 (12,3)		TC - Hyperplasia (not atypia)	52,7 (12,3)
	TC - Unkown benign disease	42,8 (12,3)		TC - Unkown benign disease	53,6 (12,3)
	TC - Atypical hyperplasia	41,7 (12,3)		TC - Atypical hyperplasia	41,7 (12,3)
	TC - LCIS	66,0 (12,3)		TC - LCIS	66,0 (12,3)

Flow-chart del percorso regionale



Centri Spoke di senologia

Ambito Territoriale di erogazione	Struttura erogante	Denominazione U.O.
PIACENZA	080101232902 - CENTRO SALUTE DONNA – AUSL di PC	Centro Salute Donna
PARMA	080902080902 - AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI PARMA	Centro di senologia
REGGIO E.	080903080903 - AZIENDA OSPEDALIERA DI REGGIO EMILIA	Centro di Senologia
MODENA	080904080904 - AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI MODENA	Centro per lo studio dei tumori familiari della mammella e dell'ovaio - Dipartimento di Oncologia, Ematologia e Malattie Apparato Respiratorio - Centro Oncologico Modenese
	080003104 – OSPEDALE RAMAZZINI DI CARPI	Ambulatorio patologia eredo-familiare femminile
BOLOGNA	080105017100 - OSPEDALE MAGGIORE – Bellaria AUSL BO	U.O. di Senologia
	080908505001 - AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI BOLOGNA	Centro Diagnostico mammografico Dip. Oncologico
IMOLA	080106000501 - POLIAMBULATORI OSPEDALE CIVILE NUOVO AUSL DI IMOLA	Centro senologico
FERRARA	080109341004 - NUOVO OSPEDALE DEL DELTA dell'AUSL DI FERRARA	Centro di Senologia
RAVENNA	080110006031 - OSPEDALE DI RAVENNA	Centro di prevenzione oncologica
FORLÌ	080111080085 - PRESIDIO OSPEDALIERO FORLÌ'	U.O. prevenzione oncologica
CESENA	080112001300 - POLIAMB. OSP. M. BUFALINI	Centro di senologia U.O. di radiologia
RIMINI	080113000100 - OSPEDALE RIMINI POLIAMBULATORI	Unità funzionale di senologia

In seguito alla Delibera è stato aggiunto un ulteriore centro spoke nella provincia di Modena: presso l' Ospedale Ramazzini di Carpi, Azienda Usl di Modena, Ambulatorio patologia eredo-familiare femminile.

ALLEGATO 2. HUB
Indicazione dei centri Hub regionali e criteri di accesso.

Criteri di invio all'Hub

L'invio Diretto ai Centri Hub è indicato quando viene soddisfatto almeno uno dei seguenti criteri:

1. Storia personale di:

- Carcinoma mammario e carcinoma ovarico nella stessa donna
- Carcinoma ovarico, delle tube di Falloppio e primitivo peritoneale non mucinoso e non borderline
- Carcinoma mammario < 36 anni
- Carcinoma della mammella maschile
- Carcinoma mammario bilaterale < 50 anni
- Carcinoma mammario triplo negativo ≤ 60 anni

2. Parentela di 1° grado* con un paziente che rientri in una delle precedenti categorie (solo se la persona affetta è vivente e disponibile per accertamenti genetici)

3. Storia personale o parentela di 1° grado* con:

3.1 Donna con carcinoma mammario < 50 anni e 1 o più parenti di primo grado con:

- carcinoma mammario < 50 anni
- carcinoma ovarico a qualsiasi età
- carcinoma mammario bilaterale
- carcinoma mammario maschile

3.2 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)

3.3 Donna con carcinoma ovarico e un parente di primo grado con:

- carcinoma mammario < 50 anni
- carcinoma ovarico, a qualsiasi età
- carcinoma mammario bilaterale
- carcinoma mammario maschile

4. Mutazione nota di BRCA1, BRCA2, P53 nella famiglia

5. Rischio Tyrer-Cuzick: RR ≥3 e probabilità BRCA1+BRCA2>5%

** parentela di 1° grado: madre, sorella, figlia; parentela equiparata al 1° grado in questo contesto: nonna paterna, zia paterna, cugina paterna (se figlia di fratello del padre). In caso di parentela di grado superiore (es. zie e cugine materne), si può suggerire l'invio alla consulenza genetica di una familiare affetta ai fini dell'inquadramento genetico dell'intera famiglia.*

Criteria di accesso al test genetico

Nell'ambito del percorso di consulenza genetica è appropriata l'esecuzione del test genetico di ricerca di mutazioni di BRCA1 e BRCA2 quando sia soddisfatto almeno uno dei seguenti criteri:

- 1) Breast Ovarian Cancer (BOC): Pazienti affette da tumore sia mammario che ovarico.
- 2) Carcinoma ovarico (CO), delle tube di Falloppio e primitivo peritoneale non mucinoso e non borderline a qualsiasi età, con o senza familiarità, o più casi di CO.
- 3) Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC): Famiglie con ≥ 1 caso carcinoma ovarico associato a ≥ 2 carcinomi mammari di cui uno ≤ 40 anni o bilaterale e parentela di I grado tra i 3 individui.
- 4) Carcinoma mammario e ovarico sospetto ereditario (SHBOC): 3 o più pazienti affetti da carcinoma mammario/ovarico con parentela di I grado senza giovane età o bilateralità, oppure con giovane età o bilateralità ma senza parentela di I grado.
- 5) Hereditary Breast Cancer (HBC): 3 o più pazienti affette da carcinoma mammario, di cui uno entro i 40 anni o bilaterale e parentela di I grado tra i 3 individui.
- 6) Carcinoma mammario e ovarico fortemente sospetto per familiarità (SFBOC+): 1 paziente affetta da carcinoma mammario e 1 da carcinoma ovarico con familiarità di I grado e ≤ 40 anni o bilateralità.
- 7) Early Onset Breast Cancer (EOBC): Pazienti affette in età ≤ 35 anni senza familiarità.
- 8) Male Breast Cancer (MBC): Paziente affetto da carcinoma mammario maschile.
- 9) Familiare per carcinoma mammario ed ovarico (FBOC): 3 pazienti affetti da carcinoma mammario ed ovarico senza essere HBOC o SHBOC.
- 10) Fortemente sospette per familiarità per carcinoma mammario (SFBC+): 2 casi parenti di I grado, di cui 1 con età ≤ 40 anni o bilaterale.
- 11) Carcinoma mammario duttale infiltrante G3 "triplo negativo" (RE=negativo; RPg=negativo, c-Erb=negativo), in età ≤ 60 anni.

Il test per essere correttamente interpretabile dovrebbe essere eseguito in prima istanza su una persona già colpita dalla malattia (*c.d. caso indice*). Il test sul caso indice (test "completo") prevede l'analisi di sequenza completa dei geni BRCA1 e BRCA2 e, in caso di assenza di varianti di sequenza causative, la ricerca di riarrangiamenti genici di BRCA1 mediante MLPA. Una volta identificata la mutazione causativa della predisposizione in una famiglia, i familiari possono essere sottoposti alla ricerca della specifica mutazione (test "mirato") per identificare altri individui predisposti. Qualora non esista la possibilità di eseguire il test sul caso indice, si può proporre il test alla consultante sana con una probabilità a priori di mutazione, stimata con modelli probabilistici (Tyrer-Cuzick e/o BRCAPRO*), pari o superiore al 40%.

Data l'estrema rarità di delezioni/duplicazioni di BRCA2 rilevabili all'MLPA, quest'ultima indagine verrà utilizzata a completamento del test soltanto nei casi di carcinoma mammario maschile o nei casi indice con probabilità di mutazione di BRCA2 $>20\%$ secondo BRCAPRO.

I casi che escano dai criteri predefiniti verranno valutati singolarmente nell'ambito del team multidisciplinare

* Il modello probabilistico BRCAPRO è probabilmente quello più utilizzato a livello internazionale ed è quindi utilizzato in aggiunta al modello di Tyrer-Cuzick per la valutazione eseguita dagli HUB. Sviluppato e validato sulla base di dati derivanti da individui con importante storia personale/familiare di tumore mammario/ovarico, esso assume che la suscettibilità genetica per questi tumori sia dovuta interamente a mutazioni nei geni BRCA1/2. Il BRCAPRO viene fornito gratuitamente nell'ambito del software "CancerGene", che, nella versione Cagene5, comprende anche ulteriori modelli, quali: modelli di stima della probabilità di mutazione BRCA: Couch - Shattuck-Eidens (Myriad I) - Frank (Myriad II) - Myriad.com (new Myriad II) - NCI CART - Ontario FHAT - modelli di stima della probabilità di mutazione BRCA: MMRpro, Wijnen, Myriad.com - modelli predizione per il carcinoma del pancreas PancPRO - modelli di stima del rischio di carcinoma mammario/ovarico: Claus, Gail. I dati che il modello BRCAPRO (versione Cagene5), mediante ricostruzione del pedigree, consente di incorporare sono relativi ai famigliari di I e II grado e, in particolare: genere, età, status (sano vs affetto da carcinoma mammario, ovarico), dati patologici, effettuazione di interventi di chirurgia di riduzione del rischio ginecologica, esito del test BRCA se già eseguito.

FOGLIO INFORMATIVO PER LA/IL PAZIENTE

Analisi genetiche per l'identificazione di un rischio ereditario allo sviluppo dei tumori della mammella e dell'ovaio

Informazioni di base

Gentile Signora / Egregio Signore,

accettando di sottoporsi a questa analisi, Lei verrà sottoposta/o ad un test genetico il cui scopo è valutare se esiste per Lei un rischio ereditario di sviluppare alcuni specifici tumori.

Questa analisi parte dalle conoscenze e dagli avanzamenti tecnologici fino ad oggi acquisiti in campo biologico sulla natura genetica delle neoplasie ed ha come obiettivo l'individuazione di persone con un maggior rischio di sviluppo di neoplasie allo scopo di disegnare per loro nuove strategie di indagine diagnostica.

Infatti, la possibilità di identificare famiglie i cui membri risultano essere ad aumentato rischio di tumore consente la programmazione di strategie di prevenzione e di diagnosi precoce specifiche per queste patologie oncologiche e rappresenta un ulteriore strumento di sorveglianza per gli individui asintomatici.

Dall'Ambulatorio di Consulenza Genetica Oncologica vengono selezionati pazienti che rispondono a specifiche caratteristiche di storia familiare per neoplasie e che sono quindi candidabili per un test genetico. Ad un componente della famiglia che abbia già sviluppato la malattia (**caso Indice**), selezionato dal Medico Genetista Oncologo secondo specifici criteri, viene effettuato un prelievo di sangue che viene consegnato al laboratorio biologico per avviare la procedura di sequenziamento dei geni coinvolti con il rischio ereditario di sviluppare tumori. Dal sangue intero viene estratto il DNA genomico e viene effettuata l'analisi completa delle sequenze codificanti tali geni.

Il risultato dell'analisi viene quindi consegnato al Medico Genetista Oncologo che aveva fatto la richiesta. In caso di risposta positiva o dubbia, questo può proporre al paziente di coinvolgere altri familiari, allo scopo di identificare tutti i soggetti della famiglia con predisposizione ereditaria ai tumori. In ogni caso non saranno gli specialisti a coinvolgere i suoi familiari, ma sarà Lei, se lo vorrà, a comunicare l'esito del test ai suoi parenti, i quali se lo desiderano potranno prendere contatti con l'ambulatorio di Consulenza Genetica Oncologica per eseguire il test, previa consulenza genetica. Le mutazioni nei geni BRCA1 e BRCA2 sono ritenute predisponenti allo sviluppo di tumori della mammella e dell'ovaio. Le donne portatrici di tali mutazioni, infatti, hanno un rischio cumulativo più elevato di ammalare di tumore della mammella (57% per BRCA1 e 49% per BRCA2 entro i 70 anni) e di tumore dell'ovaio (40% per BRCA1 e 18% per BRCA2). Per l'uomo, invece, essere portatore di mutazioni a carico di questi geni comporta un rischio lievemente aumentato di sviluppare un tumore della prostata (circa 6%) e, nel caso di mutazioni BRCA2, un aumentato rischio di tumore della mammella maschile (6%) (*Chen S and Parmigiani G: Meta-Analysis of BRCA1 and BRCA2 Penetrance. J Clin Oncol 25: 1329-1333, 2007*). In ogni caso il riscontro di tali mutazioni non dà la certezza di ammalarsi di tumore, ma indica solo ed esclusivamente un incremento di probabilità di svilupparlo.

Procedure legate all'analisi genetica

Qualora Lei accetti di effettuare questa analisi, dovrà firmare il modulo di Consenso Informato e Le verrà chiesto di sottoporsi ad un prelievo di sangue.

Si tratta di una procedura molto semplice che non comporterà particolari disagi per lei. I rischi fisici di questo prelievo sono gli stessi di qualsiasi prelievo di sangue da una vena. Lei potrebbe sentirsi indebolito, provare un lieve dolore, un lieve bruciore, irritazione o arrossamento nel sito di iniezione. In rarissimi casi, si può sviluppare un'infezione.

L'analisi genetica viene eseguita utilizzando DNA genomico estratto da sangue periferico. Prima dell'analisi genetica, il DNA genomico viene estratto dai linfociti di sangue periferico e titolato. Le varianti geniche o genomiche patologiche o sospette vengono rianalizzate utilizzando un'aliquota indipendente del campione. Si tratta di una analisi complessa per cui il suo completamento può richiedere fino ad un anno. Una volta disponibile l'esito verrà ricontattato dal personale del centro di riferimento (centro HUB).

La conservazione del DNA e/o dei campioni di sangue a Lei prelevati per ottenere il DNA, verrà mantenuta presso i Laboratori dei Centri HUB a cui Lei ha fatto afferenza (UO di Oncologia /di Genetica Medica) per un periodo indicativo di 10-15 anni.

L'impiego del DNA per scopi diversi rispetto a quelli delle analisi dei Geni BRCA1 e BRCA2, (esempio indagini su nuovi geni predisponenti al tumore della mammella) richiederà da parte Sua un nuovo consenso informato

Dal test genetico è possibile ottenere:

- un *risultato informativo* (la mutazione predisponente è stata identificata), oppure
- un *risultato non informativo* (la mutazione predisponente non è stata identificata ma non si può escluderne la presenza).

Solo se il risultato è informativo, il test genetico può essere esteso agli altri membri maggiorenni della famiglia che desiderino effettuarlo.

Non è indicata l'esecuzione del test nei minorenni, poiché l'aumento del rischio di tumori riguarda solo l'età adulta.

Anche in caso di mancata identificazione di una mutazione, esiste la possibilità che la mutazione sia presente ma non sia stata rivelata dalle metodiche in uso.

Se una mutazione precedentemente identificata in un individuo della famiglia, non viene identificata nel soggetto in analisi, il rischio per il soggetto di sviluppare un tumore della mammella o dell'ovaio è assimilabile al rischio della popolazione generale.

Riservatezza dei dati personali

Le informazioni che La riguardano personalmente saranno sempre trattate come confidenziali secondo quanto previsto dalle normative vigenti.

Nel caso in cui i risultati di questa analisi fossero oggetto di presentazione a congressi scientifici e/o di pubblicazione, la Sua identità resterà riservata.

Diritti del paziente e ulteriori informazioni

La Sua decisione di prendere parte a questa analisi è assolutamente libera e volontaria. Se acconsente, dovrà firmare l'allegato modulo di consenso. La firma di questo modulo non Le toglierà in alcun modo i Suoi diritti; essa viene richiesta soltanto al fine di garantire che Lei sia stato informato in modo completo sulle analisi genetiche a cui viene sottoposto, che ne abbia capito lo scopo ed il Suo coinvolgimento.

Prima di firmare verifichi, per cortesia, se Le è tutto chiaro; se Le restano dei dubbi non abbia timore di richiedere ulteriori spiegazioni.

Se ha qualsiasi domanda, incluse quelle inerenti queste analisi o riguardanti i Suoi diritti, La preghiamo di farlo presente. Il personale che la assiste sarà lieto di rispondere a qualsiasi Sua domanda. Potrà decidere di ritirare il consenso in qualsiasi momento e senza fornire spiegazioni; ciò non influirà in alcun modo sulle eventuali cure che riceverà in futuro.

Eventuali domande del paziente

Il paziente ha rivolto le seguenti domande:

- 1) _____

- 2) _____

- 3) _____

ecc., alle quali il Dr. ha dato le seguenti risposte:

**MODULO DI CONSENSO INFORMATO ALL'ANALISI GENETICO-MOLECOLARE
DEI GENI BRCA1 E BRCA2**

Autorizzazione all'uso dei dati personali, secondo la legge DL 196/03 n. 196,
per l'esecuzione dell'analisi genetico-molecolare

**Codice in materia di protezione dei dati Personali e nel Provvedimento dell'Autorità Garante del 22/02/2007.
Autorizzazione al trattamento dei dati genetici**

Io sottoscritta/o
nata/o a il
residente a Via N°... Prov
Telefono
Familiare da contattare in caso di impossibilità a ritirare il referto:
Nome Cognome:
Telefono:

Dichiaro di essere stata/o informata/o che le analisi genetiche comprendono esami sul DNA umano, i cromosomi, le proteine o qualsiasi altra componente cellulare allo scopo di individuare mutazioni nel patrimonio genetico predisponenti allo sviluppo di malattie.

Dichiaro di aver ricevuto una dettagliata informazione sugli aspetti genetici della predisposizione allo sviluppo di tumori e di aver compreso l'utilità ed i limiti delle analisi genetiche a me proposte e sulle implicazioni scaturenti dai suoi risultati.

Dichiaro che alla domande da me poste è stato risposto dal Dr..... in modo comprensibile ed esauriente

Sono inoltre a conoscenza che il personale Sanitario coinvolto nello studio sarà tenuto alla tutela della riservatezza riguardo alle informazioni relative a me ed ai miei familiari.

In piena coscienza e libertà di scelta **Acconsento** al prelievo di materiale biologico per l'esecuzione di analisi genetico-molecolari allo scopo di individuare alterazioni molecolari predisponenti ai tumori della mammella e dell'ovaio.

Autorizzo altresì :

- **acquisizione di documentazione clinica relativa al mio caso** si no
- **l'impiego dei miei dati in forma anonima a scopi scientifici** si no

Consapevole delle finalità e delle limitazioni **Dichiaro** inoltre di:

- | | | |
|---------------------------------|-------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> volere | <input type="checkbox"/> non volere | essere informata/o circa i risultati delle analisi |
| <input type="checkbox"/> volere | <input type="checkbox"/> non volere | rendere partecipe la mia famiglia circa la decisione di eseguire tali analisi |
| <input type="checkbox"/> volere | <input type="checkbox"/> non volere | rendere partecipi i miei familiari riguardo i risultati delle analisi |
| <input type="checkbox"/> volere | <input type="checkbox"/> non volere | rendere partecipe dei risultati il mio medico di famiglia Dr:..... |
| <input type="checkbox"/> volere | <input type="checkbox"/> non volere | che il Materiale Biologico estratto venga conservato anche dopo l'esecuzione del test |
| <input type="checkbox"/> volere | <input type="checkbox"/> non volere | che il Materiale Biologico venga usato, sempre con garanzia di massima riservatezza, per studi o ricerche scientifiche riguardanti la predisposizione genetica ai tumori della mammella e dell'ovaio |
| <input type="checkbox"/> volere | <input type="checkbox"/> non volere | essere informata/o di eventuali nuovi risultati o possibilità diagnostiche derivanti dai nuovi studi o ricerche future |

*Dichiaro di essere a conoscenza della possibilità di REVOCARE il presente consenso in qualsiasi momento
Una copia di questo consenso informato e del foglio informativo restano in mio possesso*

Acconsento all'esecuzione sul mio campione biologico del test genetico finalizzato alla ricerca di mutazioni di BRCA1 e BRCA2, considerate fattori predisponenti ai tumori della mammella e dell'ovaio in particolare:

test completo BRCA1 e BRCA2

test mirato BRCA1 o BRCA2

Firma:

Data :

Firma di chi ha raccolto e illustrato il consenso:

Dott.....

Data :

Esempio referto completo

RISCHIO EREDO-FAMILIARE PER IL CARCINOMA DELLA MAMMELLA E DELL'OVAIO

Città, data referto

RISULTATO DELL'ANALISI MOLECOLARE DEI GENI BRCA1 E BRCA2

Nome e Cognome:	Data Prelievo:
Data di Nascita:	Campione: tipologia prelievo; Cod: codifica hub
Provenienza: centro spoke	Medico: medico referente che ha firmato il consenso.

DETERMINAZIONI ESEGUITE

E' stata eseguita l'analisi molecolare per la ricerca di mutazioni nei geni BRCA1(OMIM# 113705; GenBank reference: U14680.1) e BRCA2 (OMIM# 600185; GenBank reference: U43746.1) su DNA genomico estratto da sangue periferico. Sono stati analizzati tutti gli esoni codificanti e le giunzioni introniche dei geni BRCA1 e BRCA2. L'analisi della sequenza genica è stata eseguita mediante Tecnica/tecniche di indagine usate ...(Es: Sequenziamento Diretto Automatizzato).

RISULTATI

GENE ANALIZZATO: BRCA1 VARIANTE GENETICA SPECIFICA: NESSUNA / DESCRIZIONE ALTERAZIONE (METTERE SIA LA VARIANTE NUCLEOTIDICA SIA QUELLA AMINOACIDICA) INTERPRETAZIONE: MUTAZIONE PATOGENETICA / VARIANTE NON CLASSIFICATA

GENE ANALIZZATO: BRCA2 VARIANTE GENETICA SPECIFICA: NESSUNA / DESCRIZIONE ALTERAZIONE (METTERE SIA LA VARIANTE NUCLEOTIDICA SIA QUELLA AMINOACIDICA) INTERPRETAZIONE: MUTAZIONE PATOGENETICA / VARIANTE NON CLASSIFICATA

NOTE (solo una di queste in funzione del risultato):

In caso di assenza di mutazioni:

Le regioni esoniche codificanti e le adiacenti regioni introniche non codificanti dei geni *BRCA1* e *BRCA2* non presentano alterazioni specifiche della sequenza nucleotidica.

Il test eseguito risulta pertanto essere **NEGATIVO**.

Mettere nelle note la presenza di eventuali polimorfismi indicando se in eterozigosi o omozigosi. Riferimenti: UMD (Universal Mutation Database) come prima fonte, poi le altre fonti come conferma (LOVD, BIC, IARC, HGVS, NGLR) e ove possibile sempre anche i riferimenti bibliografici

In caso di variante non classificata:

La variante xxxx nel gene *BRCAxx* consiste in una xxx (es: transizione nucleotidica di tipo G>A) a livello dell'esone xxx del gene, con xxxx (sostituzione aminoacidica non conservativa da xxx a xxxxx (es: Serina (S) a Asparagina (N)). La variante genica identificata risulta essere stata precedentemente riportata in altri pazienti affetti da tumore della mammella. Non esistono prove a favore o contro un ruolo di questa variante nell'aumentare il rischio di tumore della mammella (Riferimenti: IARC come prima fonte, poi le altre fonti come conferma (BIC, HGVS, NGLR,) e ove possibile sempre anche i riferimenti bibliografici).

Il test eseguito risulta pertanto essere **NON INFORMATIVO**.

In caso di mutazione patogenetica:

Per frameshift: La variante xxxx nel gene *BRCAxx* consiste in una xxx (es: delezione di xxx nucleotidi (xxxxxxx)) nell'esone xxx del gene. L'alterazione genica specifica (mutazione *frameshift*) determina uno sfasamento della fase di lettura nella sequenza codificante ed una conseguente terminazione precoce della proteina codificata a livello del codone xxx, suggerendo una quasi completa assenza di funzionalità della proteina BrcaXXX.

Per missense: l'alterazione genica specifica (mutazione "missense") determina una sostituzione aminoacidica che altera la corretta funzione della proteina BRCA1.

La variante genica identificata risulta essere stata precedentemente riportata anche in altri pazienti affetti da tumore della mammella (Riferimenti: LOVD come prima fonte, poi le altre fonti come conferma - BIC, IARC, HGVS, NGLR,- e ove possibile sempre anche i riferimenti bibliografici).

Il test eseguito risulta pertanto POSITIVO.

Per tutti i referti:

La proporzione di alterazioni geniche non identificabili in virtù delle limitazioni tecniche dei metodi di indagine impiegati è pari a circa il 10% (*cfr.* Informazioni tecniche sul retro).

Firme del referto: a discrezione del centro

Si allegano informazioni tecniche

ANALISI MOLECOLARE DEI GENI BRCA1 E BRCA2

- INFORMAZIONI TECNICHE -

Descrizione dell'analisi

BRCA1: Analisi di mutazione mediante Sequenziamento diretto automatizzato in direzione senso ed antisenso (indicare propria metodica di analisi).

Il gene BRCA1 è costituito da 24 esoni, pari a circa 5400 nucleotidi, e codifica una proteina di 1863 aminoacidi. L'esone 1 e l'esone 4, non codificanti, non vengono analizzati.

BRCA2: Analisi di mutazione mediante Sequenziamento diretto automatizzato in direzione senso ed antisenso (indicare propria metodica di analisi).

Il gene BRCA2 è costituito da 27 esoni, pari a circa 10200 nucleotidi, e codifica una proteina di 3418 aminoacidi. L'esone 1, non codificante, non viene analizzato.

Le regioni introniche non codificanti che vengono analizzate per entrambi i geni si estendono per circa 20 nucleotidi a monte e a valle di ciascun esone.

Descrizione dei metodi

Breve descrizione del proprio metodo di analisi, esempio: L'analisi dei geni BRCA1 e BRCA2 viene eseguita utilizzando DNA genomico estratto da sangue periferico. Al momento del prelievo di sangue, il campione viene distribuito in due aliquote indipendenti rispettivamente contrassegnate per il successivo impiego. Prima dell'analisi genetica, il DNA genomico viene estratto dai linfociti di sangue periferico e titolato. L'analisi genetica prevede l'amplificazione del DNA mediante Reazione di Polimerizzazione a Catena (Polymerase Chain Reaction, PCR) mediante una serie consecutiva di 20 reazioni per il gene BRCA1 e di 24 reazioni per il gene BRCA2. I prodotti di reazione vengono purificati e singolarmente sottoposti a sequenziamento diretto. Le sequenze di DNA prodotte vengono rivelate su analizzatore automatico 3130 (3100) (Applied Biosystem) e analizzate per confronto con sequenze di riferimento. Le sequenze potenzialmente sospette (varianti geniche) vengono rianalizzate utilizzando una aliquota indipendente del campione, e riconfermate mediante sequenziamento diretto automatizzato ripetendo l'amplificazione della regione corrispondente.

Specificità, sensibilità e limitazioni dell'analisi

Sensibilità: La caratterizzazione di una variante genica viene verificata su due aliquote indipendenti dello stesso campione mediante ripetizione sia della reazione di amplificazione del DNA sia della analisi mediante sequenziamento. La sensibilità (probabilità di identificare l'alterazione) della metodica di sequenziamento diretto automatizzato è pari a circa il 90% (J.A.M.A.1997;278:1242-50).

Specificità: La caratterizzazione di una variante genica può essere soggetta a diversi errori di determinazione, che si possono verificare sia durante la reazione di amplificazione, sia durante il sequenziamento, sia durante l'analisi dei dati. La specificità (probabilità di non identificare alterazioni

quando assenti) del sequenziamento diretto automatizzato è pari a circa il 95%.

Limitazioni: L'analisi mediante sequenziamento diretto è strettamente dipendente dalle caratteristiche dei prodotti di DNA della reazione di amplificazione a catena del (PCR). I prodotti di PCR rappresentano una serie consecutiva di molecole di DNA di dimensioni relativamente ridotte, fra loro contigue e parzialmente sovrapposte che coprono tutta la lunghezza della sequenza funzionale del gene. Pertanto le alterazioni (varianti geniche) individuate con metodiche basate sulla reazione di PCR, quali il sequenziamento diretto, sono in grado di identificare alterazioni di dimensioni inferiori a quelle di ciascun singolo prodotto di reazione (≤ 400 bp). Alterazioni quali delezioni o duplicazioni di dimensioni superiori (≥ 400 bp) non vengono identificate. La proporzione di varianti clinicamente significative attribuibili a tali meccanismi è stimata essere è pari a circa il 10% (Am.J.Hum.Genet. 2000;67:841-50).

Criteri di interpretazione

Mutazione patogenetica: Si intendono tutte le mutazioni (nonsense, inserzioni, delezioni) che terminano prematuramente la proteina, specifiche mutazioni missense e mutazioni nelle regioni non codificanti ritenute dannose sulla base a dati su studi di famiglie ad alto rischio, saggi funzionali o dimostrato processamento anomalo dell'RNA.

Variante non classificata: Si intendono mutazioni missense e mutazioni nelle regioni non codificanti il cui significato non è stato ancora determinato.

Variante polimorfica: Si intendono tutte le varianti geniche per le quali è nulla la probabilità che esse diano un qualche contributo al rischio di tumore, in quanto esistono prove a favore del fatto che queste varianti giochino un ruolo neutrale sul rischio di sviluppo del tumore alla mammella.

Nessuna alterazione identificata: Si intendono tutti i casi in cui le sequenze dei geni BRCA1 e BRCA2 risultano uguali alla sequenza di riferimento normale.

(Ultima revisione, 31/3/2014)

Esempio referto completo con NGS

RISCHIO EREDO-FAMILIARE PER IL CARCINOMA DELLA MAMMELLA E DELL'OVAIO

Città, data referto

RISULTATO DELL'ANALISI MOLECOLARE DEI GENI BRCA1 E BRCA2

Nome e Cognome:	Data Prelievo:
Data di Nascita:	Campione: Sangue Periferico; Cod:
Provenienza:	Medico: Dott.

DETERMINAZIONI ESEGUITE

E' stata eseguita l'analisi molecolare per la ricerca di mutazioni nei geni BRCA1(OMIM# 113705; GenBank reference: U14680.1) e BRCA2 (OMIM# 600185; GenBank reference: U43746.1) su DNA genomico estratto da sangue periferico. Sono stati analizzati tutti gli esoni codificanti e le giunzioni introniche dei geni BRCA1 e BRCA2. L'analisi della sequenza genica è stata eseguita mediante sequenziamento con Sequenziatore NGS (Next-Generation Sequencing) Modello xxxxxx. Eventuali analisi di conferma sono eseguite con Sequenziatore a capillare Modello xxxxx.

RISULTATI

GENE ANALIZZATO: BRCA1 VARIANTE GENETICA SPECIFICA: INTERPRETAZIONE: NESSUNA / VARIANTE NON CLASSIFICATA / MUTAZIONE PATOGENETICA

GENE ANALIZZATO: BRCA2 VARIANTE GENETICA SPECIFICA: INTERPRETAZIONE: NESSUNA / VARIANTE NON CLASSIFICATA / MUTAZIONE PATOGENETICA

Note: stessi criteri del referto con sistemi non NGS

Il test eseguito risulta pertanto essere **NEGATIVO / NON INFORMATIVO / POSITIVO**.

La proporzione di alterazioni geniche non identificabili in virtù delle limitazioni tecniche dei metodi di indagine impiegati è pari a circa il 10% (*cf.* Informazioni tecniche sul retro).

Firme.....

Si allegano informazioni tecniche.

ANALISI MOLECOLARE DEI GENI BRCA1 E BRCA2

- INFORMAZIONI TECNICHE -

Descrizione dell'analisi

BRCA1: Analisi di mutazione mediante sequenziamento con Sequenziatore NGS (Next-Generation Sequencing) modello XXXXX.

Il gene BRCA1 è costituito da 24 esoni, pari a circa 5400 nucleotidi, e codifica una proteina di 1863 aminoacidi. L'esone 1 e l'esone 4, non codificanti, non vengono analizzati.

BRCA2: Analisi di mutazione mediante sequenziamento con Sequenziatore NGS (Next-Generation Sequencing) modello XXXXX.

Il gene BRCA2 è costituito da 27 esoni, pari a circa 10200 nucleotidi, e codifica una proteina di 3418 aminoacidi. L'esone 1, non codificante, non viene analizzato.

Le regioni introniche non codificanti che vengono analizzate per entrambi i geni si estendono per circa 20 nucleotidi a monte e a valle di ciascun esone.

Descrizione dei metodi

L'analisi dei geni BRCA1 e BRCA2 viene eseguita utilizzando DNA genomico estratto da sangue periferico. Al momento del prelievo di sangue, il campione viene distribuito in due aliquote indipendenti, rispettivamente contrassegnate per il successivo impiego. Prima dell'analisi genetica, il DNA genomico viene estratto dai linfociti di sangue periferico e titolato. L'analisi genetica prevede il sequenziamento dell'intera regione codificante e delle adiacenti regioni introniche dei geni BRCA1 e BRCA2. Le sequenze di DNA vengono analizzate su sequenziatore NGS (next-generation sequencing) Miseq (Illumina) per confronto con sequenze di riferimento.

Le sequenze potenzialmente sospette (varianti geniche) vengono rianalizzate mediante sequenziamento diretto automatizzato su sequenziatore modello XXXXX.

Specificità, sensibilità e limitazioni dell'analisi

Sensibilità: La caratterizzazione di una variante genica viene verificata su due aliquote indipendenti dello stesso campione mediante ripetizione sia della reazione di amplificazione del DNA sia della analisi mediante sequenziamento.

Specificità: La caratterizzazione di una variante genica può essere soggetta a diversi errori di determinazione, che si possono verificare sia durante la reazione di amplificazione, sia durante il sequenziamento, sia durante l'analisi dei dati. La specificità (probabilità di non identificare alterazioni quando assenti) del sequenziamento è pari a circa il 95%.

Limitazioni: I protocolli di analisi messi a punto per il sequenziamento mediante NGS modello XXXXX permette di identificare alterazioni (varianti geniche) di dimensioni inferiori a circa 100 bp. Alterazioni quali delezioni o

duplicazioni di dimensioni superiori non vengono quindi identificate.

Criteri di interpretazione

Mutazione patogenetica: Si intendono tutte le mutazioni (nonsense, inserzioni, delezioni) che terminano prematuramente la proteina, specifiche mutazioni missense e mutazioni nelle regioni non codificanti ritenute dannose sulla base di studi su famiglie ad alto rischio, saggi funzionali o dimostrato processamento anomalo dell'RNA.

Variante non classificata: Si intendono mutazioni missense e mutazioni nelle regioni non codificanti il cui significato non è stato ancora determinato.

Variante polimorfica: Si intendono tutte le varianti geniche per le quali è nulla la probabilità che esse diano un qualche contributo al rischio di tumore, in quanto esistono prove a favore del fatto che queste varianti giochino un ruolo neutrale sul rischio di sviluppo del tumore alla mammella.

Nessuna alterazione identificata: Si intendono tutti i casi in cui le sequenze dei geni BRCA1 e BRCA2 risultano uguali alla sequenza di riferimento normale.

(Ultima revisione, 31/03/2014)

FOGLIO INFORMATIVO PER LA/IL PAZIENTE**Analisi genetiche per l'identificazione di un rischio ereditario allo sviluppo dei tumori della mammella e dell'ovaio****Informazioni di base**

Gentile Signora / Egregio Signore,
accettando di sottoporsi a questa analisi, Lei verrà sottoposta/o ad un test genetico il cui scopo è valutare se esiste per Lei un rischio ereditario di sviluppare alcuni specifici tumori.

Questa analisi parte dalle conoscenze e dagli avanzamenti tecnologici fino ad oggi acquisiti in campo biologico sulla natura genetica delle neoplasie ed ha come obiettivo l'individuazione di persone con un maggior rischio di sviluppo di neoplasie allo scopo di disegnare per loro nuove strategie di indagine diagnostica.

Infatti, la possibilità di identificare famiglie i cui membri risultano essere ad aumentato rischio di tumore consente la programmazione di strategie di prevenzione e di diagnosi precoce specifiche per queste patologie oncologiche e rappresenta un ulteriore strumento di sorveglianza per gli individui asintomatici.

Dall'Ambulatorio di Consulenza Genetica Oncologica vengono selezionati pazienti che rispondono a specifiche caratteristiche di storia familiare per neoplasie e che sono quindi candidabili per un test genetico. Ad un componente della famiglia che abbia già sviluppato la malattia (caso Indice), selezionato dal Medico Genetista Oncologo secondo specifici criteri, viene effettuato un prelievo di sangue che viene consegnato al laboratorio biologico per avviare la procedura di sequenziamento dei geni coinvolti con il rischio ereditario di sviluppare tumori. Dal sangue intero viene estratto il DNA genomico e viene effettuata l'analisi completa delle sequenze codificanti tali geni.

Il risultato dell'analisi viene quindi consegnato al Medico Genetista Oncologo che aveva fatto la richiesta. In caso di risposta positiva o dubbia, questo può proporre al paziente di coinvolgere altri familiari, allo scopo di identificare tutti i soggetti della famiglia con predisposizione ereditaria ai tumori. In ogni caso non saranno gli specialisti a coinvolgere i suoi familiari, ma sarà Lei, se lo vorrà, a comunicare l'esito del test ai suoi parenti, i quali se lo desiderano potranno prendere contatti con l'ambulatorio di Consulenza Genetica Oncologica per eseguire il test, previa consulenza genetica.

Le mutazioni nei geni BRCA1 e BRCA2 sono ritenute predisponenti allo sviluppo di tumori della mammella e dell'ovaio. Le donne portatrici di tali mutazioni, infatti, hanno un rischio cumulativo più elevato di ammalare di tumore della mammella (57% per BRCA1 e 49% per BRCA2 entro i 70 anni) e di tumore dell'ovaio (40% per BRCA1 e 18% per BRCA2). Per l'uomo, invece, essere portatore di mutazioni a carico di questi geni comporta un rischio lievemente aumentato di sviluppare un tumore della prostata (circa 6%) e, nel caso di mutazioni BRCA2, un aumentato rischio di tumore della mammella maschile (6%) (*Chen S and Parmigiani G: Meta-Analysis of BRCA1 and BRCA2 Penetrance. J Clin Oncol 25: 1329-1333, 2007*). In ogni caso il riscontro di tali mutazioni non dà la certezza di ammalarsi di tumore, ma indica solo ed esclusivamente un incremento di probabilità di svilupparlo.

Tale indagine è già stata effettuata all'interno della sua famiglia attraverso la quale abbiamo potuto identificare la presenza di una di queste mutazioni. Grazie a questo risultato i membri della sua famiglia hanno quindi l'opportunità di effettuare a loro volta il test genetico e di verificare chi di loro sia portatore o meno della mutazione accertata.

Procedure legate all'analisi genetica

Qualora Lei accetti di effettuare questa analisi, dovrà firmare il modulo di Consenso Informato e Le verrà chiesto di sottoporsi ad un prelievo di sangue.

Si tratta di una procedura molto semplice che non comporterà particolari disagi per lei. I rischi fisici di questo prelievo sono gli stessi di qualsiasi prelievo di sangue da una vena. Lei potrebbe sentirsi indebolito, provare un lieve dolore, un lieve bruciore, irritazione o arrossamento nel sito di iniezione. In rarissimi casi, si può sviluppare un'infezione.

L'analisi genetica viene eseguita utilizzando DNA genomico estratto da sangue periferico. Prima dell'analisi genetica, il DNA genomico viene estratto dai linfociti di sangue periferico e titolato. Le varianti geniche o genomiche patologiche o sospette vengono rianalizzate utilizzando un'aliquota indipendente del campione. Si tratta di una analisi complessa

per cui il suo completamento può richiedere fino ad un anno. Una volta disponibile l'esito verrà ricontattato dal personale del centro di riferimento (centro HUB).

La conservazione del DNA e/o dei campioni di sangue a Lei prelevati per ottenere il DNA, verrà mantenuta presso i Laboratori dei Centri HUB a cui Lei ha fatto afferenza (UO di Oncologia /di Genetica Medica) per un periodo indicativo di 10-15 anni.

L'impiego del DNA per scopi diversi rispetto a quelli delle analisi dei Geni BRCA1 e BRCA2, (esempio indagini su nuovi geni predisponenti al tumore della mammella) richiederà da parte Sua un nuovo consenso informato

Dal test genetico è possibile ottenere:

- un *risultato informativo* (la mutazione predisponente è stata identificata), oppure
- un *risultato non informativo* (la mutazione predisponente non è stata identificata).

Non è indicata l'esecuzione del test nei minorenni, poiché l'aumento del rischio di tumori riguarda solo l'età adulta.

Se una mutazione precedentemente identificata in un individuo della famiglia, non viene identificata nel soggetto in analisi, il rischio per il soggetto di sviluppare un tumore della mammella o dell'ovaio è assimilabile al rischio della popolazione generale.

Riservatezza dei dati personali

Le informazioni che La riguardano personalmente saranno sempre trattate come confidenziali secondo quanto previsto dalle normative vigenti.

Nel caso in cui i risultati di questa analisi fossero oggetto di presentazione a congressi scientifici e/o di pubblicazione, la Sua identità resterà riservata.

Diritti del paziente e ulteriori informazioni

La Sua decisione di prendere parte a questa analisi è assolutamente libera e volontaria. Se acconsente, dovrà firmare l'allegato modulo di consenso. La firma di questo modulo non Le toglierà in alcun modo i Suoi diritti; essa viene richiesta soltanto al fine di garantire che Lei sia stato informato in modo completo sulle analisi genetiche a cui viene sottoposto, che ne abbia capito lo scopo ed il Suo coinvolgimento.

Prima di firmare verifichi, per cortesia, se Le è tutto chiaro; se Le restano dei dubbi non abbia timore di richiedere ulteriori spiegazioni.

Se ha qualsiasi domanda, incluse quelle inerenti queste analisi o riguardanti i Suoi diritti, La preghiamo di farlo presente. Il personale che la assiste sarà lieto di rispondere a qualsiasi Sua domanda. Potrà decidere di ritirare il consenso in qualsiasi momento e senza fornire spiegazioni; ciò non influirà in alcun modo sulle eventuali cure che riceverà in futuro.

Eventuali domande del paziente

Il paziente ha rivolto le seguenti domande:

- 1) _____

- 2) _____

- 3) _____

ecc., alle quali il Dr. ha dato le seguenti risposte:

**MODULO DI CONSENSO INFORMATO ALL'ANALISI GENETICO-MOLECOLARE
DEI GENI BRCA1 E BRCA2**

Autorizzazione all'uso dei dati personali, secondo la legge DL 196/03 n. 196,
per l'esecuzione dell'analisi genetico-molecolare

**Codice in materia di protezione dei dati Personali e nel Provvedimento dell'Autorità Garante del 22/02/2007.
Autorizzazione al trattamento dei dati genetici**

Io sottoscritta/o
nata/o a il
residente a Via N°... Prov
Telefono
Familiare da contattare in caso di impossibilità a ritirare il referto:
Nome Cognome:
Telefono:

Dichiaro di essere stata/o informata/o che le analisi genetiche comprendono esami sul DNA umano, i cromosomi, le proteine o qualsiasi altra componente cellulare allo scopo di individuare mutazioni nel patrimonio genetico predisponenti allo sviluppo di malattie.

Dichiaro di aver ricevuto una dettagliata informazione sugli aspetti genetici della predisposizione allo sviluppo di tumori e di aver compreso l'utilità ed i limiti delle analisi genetiche a me proposte e sulle implicazioni scaturenti dai suoi risultati.

Dichiaro che alla domande da me poste è stato risposto dal Dr..... in modo comprensibile ed esauriente

Sono inoltre a conoscenza che il personale Sanitario coinvolto nello studio sarà tenuto alla tutela della riservatezza riguardo alle informazioni relative a me ed ai miei familiari.

In piena coscienza e libertà di scelta **Acconsento** al prelievo di materiale biologico per l'esecuzione di analisi genetico-molecolari allo scopo di individuare alterazioni molecolari predisponenti ai tumori della mammella e dell'ovaio.

Autorizzo altresì :

- **acquisizione di documentazione clinica relativa al mio caso** si no
- **l'impiego dei miei dati in forma anonima a scopi scientifici** si no

Consapevole delle finalità e delle limitazioni **Dichiaro** inoltre di:

- | | | |
|---------------------------------|-------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> volere | <input type="checkbox"/> non volere | essere informata/o circa i risultati delle analisi |
| <input type="checkbox"/> volere | <input type="checkbox"/> non volere | rendere partecipe la mia famiglia circa la decisione di eseguire tali analisi |
| <input type="checkbox"/> volere | <input type="checkbox"/> non volere | rendere partecipi i miei familiari riguardo i risultati delle analisi |
| <input type="checkbox"/> volere | <input type="checkbox"/> non volere | rendere partecipe dei risultati il mio medico di famiglia Dr:..... |
| <input type="checkbox"/> volere | <input type="checkbox"/> non volere | che il Materiale Biologico estratto venga conservato anche dopo l'esecuzione del test |
| <input type="checkbox"/> volere | <input type="checkbox"/> non volere | che il Materiale Biologico venga usato, sempre con garanzia di massima riservatezza, per studi o ricerche scientifiche riguardanti la predisposizione genetica ai tumori della mammella e dell'ovaio |
| <input type="checkbox"/> volere | <input type="checkbox"/> non volere | essere informata/o di eventuali nuovi risultati o possibilità diagnostiche derivanti dai nuovi studi o ricerche future |

Dichiaro di essere a conoscenza della possibilità di REVOCARE il presente consenso in qualsiasi momento

Una copia di questo consenso informato e del foglio informativo restano in mio possesso

Acconsento all'esecuzione sul mio campione biologico del test genetico finalizzato alla ricerca di mutazioni di BRCA1 e BRCA2, considerate fattori predisponenti ai tumori della mammella e dell'ovaio in particolare:

test completo BRCA1 e BRCA2

test mirato BRCA1 o BRCA2

Firma: Data :

Firma di chi ha raccolto e illustrato il consenso:

Dott..... Data :

ESEMPIO REFERTO TEST MIRATO

RISCHIO EREDO-FAMILIARE PER IL CARCINOMA DELLA MAMMELLA E DELL'OVAIO

Città, data referto

RISULTATO DELL'ANALISI MOLECOLARE MIRATA DEI GENI BRCA1 E BRCA2

Nome e Cognome:	Data Prelievo:
Data di Nascita:	Campione: tipologia prelievo; Cod: codifica hub
Provenienza: centro spoke consenso.	Medico: medico referente che ha firmato il

DETERMINAZIONI ESEGUITE

E' stata eseguita l'analisi molecolare specifica per la mutazione xxxxxx del gene BRCAxx [BRCA1(OMIM# 113705; GenBank reference: U14680.1) o BRCA2 (OMIM# 600185; GenBank reference: U43746.1)] su DNA genomico estratto da sangue periferico. E' stata analizzata la sequenza corrispondente alla regione del gene BRCAxx (esone xxx) circostante la mutazione xxxxxx. L'analisi della sequenza genica è stata eseguita mediante Tecnica/tecniche d'indagine utilizzate ...(Es: Sequenziamento Diretto Automatizzato,)

RISULTATI

GENE ANALIZZATO: BRCA1 / BRCA2
VARIANTE GENETICA SPECIFICA: NESSUNA / DESCRIZIONE ALTERAZIONE (METTERE SIA LA VARIANTE NUCLEOTIDICA SIA QUELLA AMINOACIDICA)
INTERPRETAZIONE: MUTAZIONE PATOGENETICA / VARIANTE NON CLASSIFICATA

NOTE (solo una di queste in funzione del risultato):

In caso di assenza di mutazioni:

La regione esonica..... codificante (o intronica) del gene *BRCA1(o BRCA2)* non presenta alterazioni specifiche della sequenza nucleotidica.

Il test eseguito risulta pertanto essere **NEGATIVO**.

In caso di variante non classificata:

La variante xxxx nel gene BRCAxx consiste in una xxx (es: transizione nucleotidica di tipo G>A) a livello dell'esone xxx del gene, con xxxx (sostituzione aminoacidica non conservativa da xxx a xxxxx (es: Serina (S) a Asparagina (N)). La variante genica identificata risulta essere stata precedentemente riportata in altri pazienti affetti da tumore della mammella Non esistono prove a favore o contro un ruolo di questa variante nell'aumentare il rischio di tumore della mammella (Riferimenti: LOVD come prima fonte, poi le altre fonti come conferma - BIC, IARC, HGVS, NGLR,- e ove possibile sempre anche i riferimenti bibliografici).

Il test eseguito risulta pertanto essere **NON INFORMATIVO**.

In caso di mutazione patogenetica:

Per frameshift: La variante xxxx nel gene BRCAxx consiste in una xxx (es: delezione di xxx nucleotidi (xxxxxxx)) nell'esone xxx del gene. L'alterazione genica specifica (mutazione *frameshift*) determina uno sfasamento della fase di lettura nella sequenza codificante ed una conseguente terminazione precoce della proteina codificata a livello del codone xxx, suggerendo una quasi completa assenza di funzionalità della proteina BrcaXXX.

Per missense: l'alterazione genica specifica (mutazione "missense") determina una sostituzione aminoacidica che altera la corretta funzione della proteina BRCAxx.

La variante genica identificata risulta essere stata precedentemente riportata anche in altri pazienti affetti da tumore della mammella (Riferimenti: IARC come prima fonte, poi le altre fonti come conferma (BIC, HGVS, NGLR,) e ove possibile sempre anche i riferimenti bibliografici).

Il test eseguito risulta pertanto **POSITIVO**.

Firme del referto: a discrezione del centro.

Si allegano informazioni tecniche

ANALISI MOLECOLARE DEI GENI BRCA1 E BRCA2

- INFORMAZIONI TECNICHE

Descrizione dell'analisi

BRCA1: Analisi di mutazione mediante Sequenziamento diretto automatizzato in direzione senso ed antisenso (indicare propria metodica di analisi).

Il gene BRCA1 è costituito da 24 esoni, pari a circa 5400 nucleotidi, e codifica una proteina di 1863 aminoacidi. L'esone 1 e l'esone 4, non codificanti, non vengono analizzati.

BRCA2: Analisi di mutazione mediante Sequenziamento diretto automatizzato in direzione senso ed antisenso (indicare propria metodica di analisi).

Il gene BRCA2 è costituito da 27 esoni, pari a circa 10200 nucleotidi, e codifica una proteina di 3418 aminoacidi. L'esone 1, non codificante, non viene analizzato.

Le regioni introniche non codificanti che vengono analizzate per entrambi i geni si estendono per circa 20 nucleotidi a monte e a valle di ciascun esone.

Variante non classificata: Si intendono mutazioni missense e mutazioni nelle regioni non codificanti il cui significato non è stato ancora determinato.

Nessuna alterazione identificata: Si intendono tutti i casi in cui le sequenze dei geni BRCA1 e BRCA2 risultano uguali alla sequenza di riferimento normale.

Se una mutazione precedentemente identificata in un individuo della famiglia, non viene identificata nel soggetto in analisi, il rischio per il soggetto di sviluppare un tumore della mammella o dell'ovaio è pari al rischio della popolazione generale.

(Ultima revisione, 07/11/2011)

Descrizione dei metodi

Breve descrizione del proprio metodo di analisi, esempio: L'analisi dei geni BRCA1 e BRCA2 viene eseguita utilizzando DNA genomico estratto da sangue periferico. Al momento del prelievo di sangue, il campione viene distribuito in due aliquote indipendenti rispettivamente contrassegnate per il successivo impiego. Prima dell'analisi genetica, il DNA genomico viene estratto dai linfociti di sangue periferico e titolato. L'analisi genetica prevede l'amplificazione del tratto di DNA comprendente la mutazione specifica mediante Reazione di Polimerizzazione a Catena (Polymerase Chain Reaction, PCR). Il prodotto di reazione viene purificato e sottoposto a sequenziamento diretto. Le sequenze di DNA prodotte vengono rivelate su analizzatore automatico 3130 (o 3100) (Applied Biosystem) e analizzate per confronto con sequenze di riferimento. Le sequenze potenzialmente sospette (varianti geniche) vengono rianalizzate utilizzando una aliquota indipendente del campione, e riconfermate mediante sequenziamento diretto automatizzato ripetendo l'amplificazione della regione corrispondente.

Criteri di interpretazione

Mutazione patogenetica: Si intendono tutte le mutazioni (nonsense, inserzioni, delezioni) che terminano prematuramente la proteina, specifiche mutazioni missense e mutazioni nelle regioni non codificanti ritenute dannose sulla base a dati su studi di famiglie ad alto rischio, saggi funzionali o dimostrato processamento anomalo dell'RNA.

**ALLEGATO 3:
OPUSCOLO E MODELLO DI CONSENSO INFORMATO ALL'OVARECTOMIA**

Gentile Signora,

Le è stato proposto un intervento chirurgico che prevede l'asportazione di entrambi gli annessi (tuba e ovaio) perché Lei è risultata essere portatrice di una mutazione genetica (a carico di BRCA1/2) che comporta un rischio aumentato di sviluppare un tumore maligno dell'ovaio, tuba o peritoneo. Tale procedura Le viene proposta in quanto non esiste uno screening adeguato per la diagnosi precoce di tali tumori. L'intervento è in grado di ridurre il rischio di tumore maligno dell' 80-90% se effettuato entro i 40 anni o in fase pre-menopausale.

L'asportazione delle ovaie determina un stato di menopausa precoce dovuta alla riduzione degli ormoni sessuali femminili (Estrogeni) che comporta la mancanza di mestruazioni e possibili sintomi come secchezza vaginale, riduzione del desiderio sessuale, vampate, insonnia e irritabilità. La mancanza precoce di estrogeni può portare a lungo termine ad una riduzione della densità dell'osso e comparsa di osteopenia/osteoporosi. Tali sintomi possono presentarsi in maniera estremamente variabile e qualora severi possono essere mitigati da una terapia sostitutiva.

L'intervento non Le garantisce la scomparsa del rischio di sviluppare un tumore maligno per la possibilità di insorgenza del tumore peritoneale primitivo (4%), pertanto Lei dovrà continuare i controlli ginecologici ambulatoriali.

L'asportazione delle ovaie con la riduzione della concentrazione degli estrogeni permette una sensibile riduzione del rischio del tumore della mammella.

L'asportazione degli annessi è eseguita in laparoscopia una tecnica chirurgica miniinvasiva che permette un recupero veloce ed una dimissione in media in due giorni (si allega opuscolo informativo)

Per presa visione

Data _____

Firma Paziente _____

SINTESI INFORMATIVA IN MERITO AD INTERVENTO DI CHIRURGIA LAPAROSCOPICA

Signora

La diagnosi presunta che è stata posta nel caso è :

.....

.....

Sono a conoscenza che la laparoscopia è un vero intervento chirurgico che, pur consentendo di eseguire operazioni attraverso un minimo accesso all'addome, senza esporne all'esterno gli organi, viene eseguito in anestesia generale e presenta perciò tutti i rischi generici che all'anestesia sono legati.

Sono stata informata delle principali fasi dell'intervento:

1. si procederà inserendo il laparoscopio, strumento chirurgico simile ad un telescopio, collegato ad una sorgente di luce e ad una telecamera, attraverso una piccola incisione di circa 1 cm praticata in corrispondenza della cicatrice ombelicale;
2. l'addome sarà disteso con un gas inerte, l'anidride carbonica, ed il laparoscopio consentirà al chirurgo di visualizzare gli organi pelvici, e di utilizzare gli altri strumenti chirurgici sotto visione diretta;
3. verranno praticate da 2 fino a 4 piccole incisioni per consentire l'inserimento degli altri strumenti chirurgici (coagulatore, forbici, pinze, sistema di aspirazione-lavaggio ecc..).

Sono stata informata che :

- a. videoregistrazioni e fotografie potranno essere eseguite durante l'intervento stesso sia per documentare l'intervento che per finalità didattiche;

- b. la laparoscopia può avere una finalità diagnostica e/o terapeutica. Tale tecnica, eseguita da ormai 20 anni, è comunque relativamente nuova e non praticata di routine ovunque. Essa consente l'asportazione di cisti ovariche, la rimozione di aderenze pelviche, l'esecuzione di interventi di chirurgia tubarica, l'asportazione degli annessi, l'asportazione di miomi uterini, il trattamento chirurgico dell'endometriosi pelvica, l'esecuzione di interventi volti a ripristinare l'anatomia del pavimento pelvico, per correggere i casi di incontinenza, l'isterectomia, l'appendicectomia ed altre procedure non ginecologiche.
- c. Allo scopo di prevenire eventuali infezioni potrà essere applicata una copertura antibiotica.
- d. Dopo la laparoscopia è frequente un dolore riferito alla spalla dovuto all'utilizzo dell'anidride carbonica ed alla distensione addominale durante l'intervento che può essere trattato con comuni farmaci antidolorifici. Può essere presente una dolenzia della gola a causa del tubo endotracheale. E' inoltre consigliabile:
 - riprendere gradualmente a svolgere una moderata attività appena le condizioni fisiche e psicologiche lo consentiranno (3-7 giorni in media);
 - riprendere a pieno regime la propria attività soprattutto se pesante non prima delle due-tre settimane dall'intervento.
- e. Per quanto riguarda le complicanze la laparoscopia come tutte le procedure chirurgiche, ne può presentare diverse, alcune delle quali gravi:
 - lesioni vascolari: di solito si tratta di piccoli vasi che se lesi, comportano la formazione di ematomi della parete addominale. Eccezionali ma più gravi le lesioni dei grossi vasi (iliaci, aorta, vena cava o altro);
 - lesioni intestinali: se determinate dall'ago e quindi minime non necessitano di riparazione, diversamente se causate dagli strumenti più grossi si dovrà ricorrere alla riparazione con o senza apertura dell'addome;
 - lesione della vie urinarie;
 - embolia gassosa: si può verificare rarissimamente in caso di lesione vascolare;
 - enfisema parietale: consiste nel passaggio accidentale del gas nello spessore della parete addominale. Provoca fastidi più che veri e propri pericoli. Un minimo enfisema è sempre presente quando l'intervento è di lunga durata o prevede un'ampia apertura del peritoneo;
 - pneumotorace: evento eccezionale si verifica in caso di inoculazione di gas in cavità toracica;
 - infezioni: la comparsa di infezioni post laparoscopiche non è un evento frequente e quasi mai di seria entità di solito si tratta di modeste infezioni nella zona di incisione. Assai raramente si tratta di infezioni più gravi precoci o tardive per lesioni accidentali e misconosciute intestinali.
 - Tali complicanze sono tuttavia estremamente rare e la loro frequenza varia a seconda della difficoltà dell'intervento dallo 0.5 all'8.9 per 1000 interventi.
- f. L'alternativa alla laparoscopia è la chirurgia laparotomica classica tuttavia questa tecnica oltre a comportare gli stessi rischi richiede un periodo di convalescenza più lungo, un maggiore danno estetico e un maggiore dolore e fastidio postoperatori.
- g. Per ottenere la completa guarigione alcune patologie possono richiedere che l'intervento venga eseguito in due tempi successivi.

Sono infine a conoscenza della possibilità che, nel corso dell'intervento , si riscontri una situazione tale da richiedere un trattamento più complicato e/o differente da quello precedentemente discusso (anche il passaggio ad una laparotomia ombelico- pubica o xifo-pubica): Sono consapevole che l'operatore e i suoi assistenti possano trovarsi nelle condizioni di dovere eseguire più estese procedure laparoscopiche, effettuare un passaggio a intervento laparotomico ed asportare i tessuti e gli organi che, a loro giudizio, sia necessario asportare per la buona riuscita dell'intervento: ciò anche in merito a patologie non precedentemente note all'operatore e ai suoi assistenti, e diagnosticate solo al momento dell'intervento.

Sono inoltre a conoscenza che questo Ospedale è un centro di riferimento per cui altri chirurghi visitatori potranno assistere o partecipare al mio intervento sempre sotto la supervisione dell'operatore responsabile.

Data _____

Per presa visione

.....
Firma Medico

.....
Firma Paziente

ALLEGATO 4 OPUSCOLO E CONSENSO ALLA SALPINGECTOMIA DI RIDUZIONE DEL RISCHIO

FOGLIO INFORMATIVO PER LE PAZIENTI

Studi epidemiologici hanno mostrato che nella popolazione generale la legatura delle tube, come tecnica di sterilizzazione, o la asportazione delle stesse riduce il rischio di tumore ovarico. A questo va aggiunto il riscontro anatomico-patologico di lesioni pre-tumorali nelle fimbrie tubariche (parte terminale della tuba) delle pazienti BRCA mutate in assenza di lesioni ovariche. Di conseguenza negli ultimi anni si è fatta strada l'ipotesi di una origine tubarica dei tumori ovarici di tipo II, cioè quelli che più frequentemente insorgono nelle pazienti BRCA mutate. L'importanza di tale evidenza ha fatto sì che la salpingectomia (cioè l'asportazione delle tube) sia routinariamente consigliata in tutte le donne che si sottopongono all'asportazione dell'utero per patologia benigna come procedura per prevenire il tumore ovarico.

Nelle donne con mutazione BRCA dopo la conclusione del ciclo riproduttivo (non più desiderose di prole) si consiglia a partire dai 40 anni di età la asportazione delle tube e delle ovaie (chiamata chirurgia di riduzione del rischio di carcinoma ovarico). Tale procedura per quanto necessaria pone la donna in menopausa precoce con tutte le conseguenze a breve e lungo termine (vampate, alterazioni dell'umore, secchezza dei genitali, osteoporosi ecc.).

Una alternativa temporanea a questa procedura date le premesse sopra elencate potrebbe essere la asportazione delle tube procrastinando di qualche anno la ovariectomia. Attualmente non ci sono certezze che questo possa effettivamente ridurre il rischio di tumore ovarico o proteggere da tutti i tipi di tumore ovarico pertanto è un tipo di intervento da riservare solo a donne che successivamente si sottoporranno alla asportazione delle ovaie. Il vantaggio della salpingectomia risiede nel rimuovere degli organi che potenzialmente possano essere la sede del carcinoma ovarico senza provocare la menopausa. In questo modo la donna beneficerebbe di un ulteriore periodo di produzione ormonale.

Va sottolineato che l'asportazione delle ovaie riduce anche il rischio di tumore al seno mentre la asportazione delle tube non permette tale tipo di prevenzione.

SINTESI INFORMATIVA IN MERITO AD INTERVENTO DI CHIRURGIA LAPAROSCOPICA

Signora

La diagnosi presunta che è stata posta nel caso è :

Sono a conoscenza che la laparoscopia è un vero intervento chirurgico che, pur consentendo di eseguire operazioni attraverso un minimo accesso all'addome, senza esporre all'esterno gli organi, viene eseguito in anestesia generale e presenta perciò tutti i rischi generici che all'anestesia sono legati.

Sono stata informata delle principali fasi dell'intervento:

1. si procederà inserendo il laparoscopio, strumento chirurgico simile ad un telescopio, collegato ad una sorgente di luce e ad una telecamera, attraverso una piccola incisione di circa 1 cm praticata in corrispondenza della cicatrice ombelicale;
2. l'addome sarà disteso con un gas inerte, l'anidride carbonica, ed il laparoscopio consentirà al chirurgo di visualizzare gli organi pelvici, e di utilizzare gli altri strumenti chirurgici sotto visione diretta;
3. verranno praticate da 2 fino a 4 piccole incisioni per consentire l'inserimento degli altri strumenti chirurgici (coagulatore, forbici, pinze, sistema di aspirazione-lavaggio ecc..).

Sono stata informata che :

- a. videoregistrazioni e fotografie potranno essere eseguite durante l'intervento stesso sia per documentare l'intervento che per finalità didattiche;
- b. la laparoscopia può avere una finalità diagnostica e/o terapeutica. Tale tecnica, eseguita da ormai 20 anni, è comunque relativamente nuova e non praticata di routine ovunque. Essa consente l'asportazione di cisti ovariche, la rimozione di aderenze pelviche, l'esecuzione di interventi di chirurgia tubarica, l'asportazione degli annessi, l'asportazione di miomi uterini, il trattamento chirurgico dell'endometriosi pelvica, l'esecuzione di interventi volti a ripristinare l'anatomia del pavimento pelvico, per correggere i casi di incontinenza, l'isterectomia, l'appendicectomia ed altre procedure non ginecologiche.
- c. Allo scopo di prevenire eventuali infezioni potrà essere applicata una copertura antibiotica.
- d. Dopo la laparoscopia è frequente un dolore riferito alla spalla dovuto all'utilizzo dell'anidride carbonica ed alla distensione addominale durante l'intervento che può essere trattato con comuni farmaci antidolorifici. Può essere presente una dolenzia della gola a causa del tubo endotracheale. E' inoltre consigliabile:
 - riprendere gradualmente a svolgere una moderata attività appena le condizioni fisiche e psicologiche lo consentiranno (3-7 giorni in media);
 - riprendere a pieno regime la propria attività soprattutto se pesante non prima delle due-tre settimane dall'intervento.

- e. Per quanto riguarda le complicanze la laparoscopia come tutte le procedure chirurgiche, ne può presentare diverse, alcune delle quali gravi:
- lesioni vascolari: di solito si tratta di piccoli vasi che se lesi, comportano la formazione di ematomi della parete addominale. Eccezionali ma più gravi le lesioni dei grossi vasi (iliaci, aorta, vena cava o altro);
 - lesioni intestinali: se determinate dall'ago e quindi minime non necessitano di riparazione, diversamente se causate dagli strumenti più grossi si dovrà ricorrere alla riparazione con o senza apertura dell'addome;
 - lesione della vie urinarie;
 - embolia gassosa: si può verificare rarissimamente in caso di lesione vascolare;
 - enfisema parietale: consiste nel passaggio accidentale del gas nello spessore della parete addominale. Provoca fastidi più che veri e propri pericoli. Un minimo enfisema è sempre presente quando l'intervento è di lunga durata o prevede un'ampia apertura del peritoneo;
 - pneumotorace: evento eccezionale si verifica in caso di inoculazione di gas in cavità toracica;
 - infezioni: la comparsa di infezioni post laparoscopiche non è un evento frequente e quasi mai di seria entità di solito si tratta di modeste infezioni nella zona di incisione. Assai raramente si tratta di infezioni più gravi precoci o tardive per lesioni accidentali e misconosciute intestinali.
 - Tali complicanze sono tuttavia estremamente rare e la loro frequenza varia a seconda della difficoltà dell'intervento dallo 0.5 all'8.9 per 1000 interventi.
- f. L'alternativa alla laparoscopia è la chirurgia laparotomica classica tuttavia questa tecnica oltre a comportare gli stessi rischi richiede un periodo di convalescenza più lungo, un maggiore danno estetico e un maggiore dolore e fastidio postoperatori.
- g. Per ottenere la completa guarigione alcune patologie possono richiedere che l'intervento venga eseguito in due tempi successivi.

Sono infine a conoscenza della possibilità che, nel corso dell'intervento , si riscontri una situazione tale da richiedere un trattamento più complicato e/o differente da quello precedentemente discusso (anche il passaggio ad una laparotomia ombelico- pubica o xifo-pubica): Sono consapevole che l'operatore e i suoi assistenti possano trovarsi nelle condizioni di dovere eseguire più estese procedure laparoscopiche, effettuare un passaggio a intervento laparotomico ed asportare i tessuti e gli organi che, a loro giudizio, sia necessario asportare per la buona riuscita dell'intervento: ciò anche in merito a patologie non precedentemente note all'operatore e ai suoi assistenti, e diagnosticate solo al momento dell'intervento.

Sono inoltre a conoscenza che questo Ospedale è un centro di riferimento per cui altri chirurghi visitatori potranno assistere o partecipare al mio intervento sempre sotto la supervisione dell'operatore responsabile.

Data _____

Per presa visione

.....
Firma Medico

.....
Firma Paziente

ALLEGATO 5
OPUSCOLO E CONSENSO ALLA MASTECTOMIA DI RIDUZIONE DEL RISCHIO

FOGLIO INFORMATIVO PER LE PAZIENTI

**PROCEDURE CHIRURGICHE PER LA RIDUZIONE DEL RISCHIO ONCOLOGICO
NELLE PAZIENTI CON MUTAZIONE NEI GENI BRCA1/BRCA2
E PROCEDURE DI RICOSTRUZIONE MAMMARIA**

Gent.ma Signora,

ad integrazione dei colloqui intercorsi con gli specialisti che si occupano del suo caso, le viene ora proposto un documento informativo. La invitiamo a leggerlo, e a porre agli specialisti tutte le domande e richieste di chiarimento che riterrà opportune.

Le mutazioni nei geni BRCA1 e BRCA2 sono ritenute predisponenti allo sviluppo di tumori della mammella e dell'ovaio. Le donne portatrici di tali mutazioni, infatti, hanno un rischio cumulativo più elevato di ammalare di tumore della mammella (57% per BRCA1 e 49% per BRCA2 entro i 70 anni) o di riammalare di un tumore della mammella controlaterale nel caso in cui la donna abbia già sviluppato un tumore della mammella (47%).

In ogni caso il riscontro di tali mutazioni non dà la certezza di ammalarsi di tumore, ma indica solo ed esclusivamente un incremento di probabilità di svilupparlo.

Poiché le acquisizioni scientifiche relative alla suscettibilità ereditaria alle neoplasie mammarie sono molto recenti, attualmente, non sono ancora disponibili evidenze conclusive sulla corretta gestione dei portatori di mutazioni.

L'unico approccio che si è dimostrato efficace nel ridurre significativamente il rischio di sviluppare la malattia è quello della chirurgia di riduzione del rischio: si calcola infatti che la mastectomia bilaterale di riduzione del rischio, cioè l'asportazione delle ghiandole mammarie, sia in grado di ridurre del 90% circa il rischio di sviluppare una neoplasia mammaria.

L'intervento di asportazione delle ghiandole mammarie eseguito dal Chirurgo Senologo può essere seguito dall'intervento ricostruttivo condotto con la collaborazione del Chirurgo Plastico, da effettuarsi o nella stessa seduta o in un secondo momento.

La procedura della mastectomia bilaterale può avvalersi della tecnica "skin-sparing" o "nipple-sparing" o più raramente della mastectomia totale (con l'asportazione del capezzolo e di una buona parte di cute).

La tecnica "skin-sparing (conservazione cutanea)" consiste nel conservare un involucro cutaneo di ampie dimensioni al di sopra della ghiandola per facilitare la fase ricostruttiva.

La tecnica "nipple-sparing (conservazione di areola e capezzolo)" consiste nel conservare anche il complesso areola-capezzolo che potrebbe offrire un risultato estetico più soddisfacente. La persistenza di una modesta quantità di tessuto ghiandolare al di sotto del complesso areola-capezzolo aumenta il rischio, anche se in percentuale contenuta, di insorgenza di malattia anche dopo la mastectomia. In entrambi queste tecniche la scelta obbligatoria è la ricostruzione contestuale.

La mastectomia totale offre la maggiore riduzione del rischio ma, anche in caso di ricostruzione contestuale, il risultato estetico è sicuramente peggiore. In questo caso si può optare per non ricostruire immediatamente le mammelle.

Le complicanze legate a questi interventi dipendono in larga parte anche dalle tecniche di ricostruzione impiegate e sono valutate assieme al Chirurgo Plastico. Di seguito troverà illustrate tutte le possibili tecniche ricostruttive.

INFORMAZIONI RELATIVE ALLE POSSIBILI TECNICHE RICOSTRUTTIVE

La ricostruzione mammaria è un metodo chirurgico che consente di ricreare il volume e la forma della mammella quando la mammella sia stata rimossa (mastectomia).

L'intento della ricostruzione non è ricreare la funzione mammaria (allattamento) ma restituire alla paziente un'integrità corporea tale da poterle garantire una buona qualità di vita sociale e relazionale.

Diverse tecniche operatorie sono disponibili:

1. espansore-protesi
2. metodo protesi mammaria e membrana o rete omologa o eterologa (acellular dermal matrix, altre)
3. lembo addominale (DIEP/TRAM),
4. lembo di muscolo gran dorsale (con protesi)
5. altri lembi (dal gluteo, dalla coscia, altro)

La scelta di una determinata metodica dipende da diversi fattori: struttura fisica ed età della paziente, condizioni generali, qualità della pelle, tipo di demolizione effettuata, forma e volume della mammella del lato opposto, preferenze della paziente.

La ricostruzione mammaria dopo la mastectomia bilaterale in pazienti portatrici di mutazione nei geni BRCA1/2 può essere eseguita, o iniziata, nello stesso tempo operatorio della mastectomia (ricostruzione immediata, più comunemente) o in un tempo operatorio successivo a quello della mastectomia (ricostruzione differita, più raramente). Tale differenza è data dalla tecnica ricostruttiva scelta. È comunque fondamentale ricordare che per completare tutto l'iter ricostruttivo sono quasi sempre necessari più interventi.

1. METODO ESPANSORE-PROTESI

Espansore: involucro di silicone, provvisto di valvola, privo di contenuto. Ha lo scopo di distendere il muscolo grande pettorale e la pelle dall'interno e stimolarne così l'accrescimento. Ha una forma non simile a quella della mammella naturale e, per sua caratteristica, deve produrre tensione.

Protesi: involucro di silicone, contenente gel di silicone. Ha una forma e una consistenza simile a quella della mammella naturale. La protesi ha una durata limitata nel tempo (considerata in genere attorno ai 10-15 anni), dopodiché è consigliabile che venga sostituita. Questo metodo richiede interventi più brevi che con altre tecniche, ma questi saranno almeno 2.

Questo è il metodo tecnicamente più semplice ma richiede almeno 2 interventi.

Durante l'intervento di mastectomia, alla fine della fase demolitiva (chirurgia generale), il chirurgo plastico posiziona un espansore mammario (sgonfio) al di sotto del muscolo grande pettorale e dentato anteriore. La tasca muscolare viene chiusa ed al di sopra di essa viene suturata la cute.

Vengono solitamente posizionati 2 drenaggi in aspirazione.

Dopo circa un mese si può iniziare l'espansione che viene effettuata ambulatorialmente pungendo con un ago la pelle della regione mammaria in corrispondenza della valvola dell'espansore ed iniettandovi soluzione fisiologica (normalmente 20-60cc a seduta). Una volta raggiunto un volume mammario simile o leggermente superiore al volume della mammella controlaterale si può eseguire il secondo intervento chirurgico (in anestesia generale) che consiste nell' incidere sulla stessa cicatrice della mastectomia, rimuovere l'espansore, posizionare una protesi.

RISCHI: infezione, sanguinamento, ritardo di guarigione, asimmetria tra le due mammelle, cicatrici (anche ipertrofiche o cheloidee), rottura della protesi, esposizione della protesi, contrattura capsulare con deformazione della protesi e dolore, necessità di altri interventi (per porre rimedio alle suddette complicanze).

2. METODO PROTESI MAMMARIA E MEMBRANA O RETE OMOLOGA O ETEROLOGA (ACELLULAR DERMAL MATRIX, ALTRE)

Durante l'intervento di mastectomia, alla fine della fase demolitiva (chirurgia generale), il chirurgo plastico posiziona una protesi mammaria al di sotto del muscolo grande pettorale. La tasca muscolare viene completata inferiormente grazie al posizionamento di una membrana o rete che unisce il margine caudale del muscolo grande pettorale con il solco sottomammario. Al di sopra della tasca creata da muscolo e membrana (o rete) viene suturata la cute.

Vengono solitamente posizionati 2 drenaggi in aspirazione.

3. LEMBO ADDOMINALE (DIEP/TRAM)

DIEP: il lembo DIEP è una porzione di tessuto formata da pelle e tessuto sottocutaneo (grasso) che viene prelevata dalla regione addominale compresa tra l'ombelico e il pube. Assieme al tessuto vengono prelevati i vasi sanguigni che lo nutrono.

Alla fine della mastectomia, il lembo viene trasferito alla regione mammaria dove i vasi del lembo vengono uniti (sotto il microscopio) ai vasi del cavo ascellare o del torace (per questo definito lembo microchirurgico), in modo da ripristinare la circolazione. variabile in lunghezza ma attorno ai 35cm in zona sovrapubica e una cicatrice attorno all'ombelico. In questo intervento il muscolo retto dell'addome viene lasciato in sede e conserva la sua funzione.

Questo intervento ha una durata e complessità maggiore del metodo espansore-protesi, ma permette di ricostruire le mammelle con tessuto proprio della paziente nella stessa seduta operatoria.

TRAM: è un lembo simile a quello DIEP, viene prelevato dalla stessa zona dell'addome, ma prevede la asportazione di una parte o di tutto il muscolo retto dell'addome. Rispetto al DIEP può esserci un rischio maggiore di riduzione di forza nella contrazione dell'addome e/o una debolezza della parete addominale (con rischio di ernia addominale (laparocèle)) sono i rischi correlati.

RISCHI: infezione, sanguinamento, ritardo di guarigione, asimmetria tra le due mammelle, cicatrici (anche ipertrofiche o cheloidee), necrosi (morte) parziale o completa del lembo, gonfiore o ernia addominale, dolore o debolezza della parete addominale, necessità di altri interventi (per porre rimedio alle suddette complicanze).

Essendo la mastectomia di riduzione del rischio un intervento bilaterale raramente è presente una adiposità addominale tale da consentire la ricostruzione di entrambe le mammelle o nella tecnica che utilizza il muscolo retto dell'addome, la mancanza totale del muscolo determina sicuramente un aumento di complicanze. Tali metodiche trovano pertanto indicazione in casi molto selezionati.

4. LEMBO DI MUSCOLO GRAN DORSALE (CON PROTESI)

Questo è un lembo prelevato dalla regione posteriore del tronco e costituito dal muscolo gran dorsale e da una isola di pelle (di dimensioni più o meno grandi).

Alla fine della mastectomia, il lembo viene trasferito, passando nella zona dell'ascella, nella regione mammaria, dove viene posizionato.

Nella maggior parte dei casi è necessario posizionare una protesi mammaria al di sotto del lembo per ottenere una mammella di volume adeguato.

Sul dorso residua una cicatrice (variabile in lunghezza ma attorno ai 15-20 cm circa) circa all'altezza del reggiseno.

La limitazione funzionale conseguente alla asportazione del muscolo gran dorsale è minima in pazienti che non siano grandi sportive se questa tecnica è utilizzata da un solo lato. Trattandosi di interventi bilaterali la riduzione funzionale è sicuramente maggiore.

RISCHI: infezione, sanguinamento, ritardo di guarigione, asimmetria tra le due mammelle, cicatrici (anche ipertrofiche o cheloidee), necrosi (morte) parziale o completa del lembo, dolore o debolezza nel movimento del braccio, rottura della protesi, esposizione della protesi, contrattura capsulare con deformazione della protesi e dolore, necessità di altri interventi (per porre rimedio alle suddette complicanze).

5. ALTRI LEMBI (dal GLUTEO, dalla COSCIA)

Si utilizzano più raramente, in pazienti che abbiano tessuto a sufficienza in queste aree.

Sono lembi di pelle e grasso che necessitano, come il DIEP, l'unione dei vasi del lembo (sotto il microscopio) ai vasi del cavo ascellare o del torace.

Una cicatrice residua nella zona da cui è stato prelevato il lembo.

RISCHI: infezione, sanguinamento, ritardo di guarigione, asimmetria tra le due mammelle, cicatrici (anche ipertrofiche o cheloidee), necrosi (morte) parziale o completa del lembo, dolore o debolezza nella sede di prelievo del lembo, necessità di altri interventi (per porre rimedio alle suddette complicanze).

RICOSTRUZIONE DELL'AREOLA-CAPEZZOLO

Il capezzolo può essere ricostruito con un intervento in anestesia locale a qualche mese dall'intervento ricostruttivo (sostituzione espansore-protesi oppure lembo).

L'areola potrà poi essere tatuata da un tatuatore esperto.

RISCHI: infezione, sanguinamento, ritardo di guarigione, asimmetria tra le due mammelle, cicatrici (anche ipertrofiche o cheloidee), necrosi (morte) parziale o completa del capezzolo, riduzione di volume del capezzolo ricostruito, necessità di altri interventi (per porre rimedio alle suddette complicanze).

MODELLO DI CONSENSO INFORMATO ALLA PROCEDURA CHIRURGICA
Autorizzazione all'uso dei dati personali, secondo la legge DL 196/03 n. 196,
per l'esecuzione della procedura chirurgica.

**Codice in materia di protezione dei dati Personali e nel Provvedimento dell'Autorità Garante del
22/02/2007. Autorizzazione al trattamento dei dati personali**

Io sottoscritto/a
nata/o a il
residente a Via N° Prov
Telefono

DICHIARO:

Che per quanto riguarda l'intervento chirurgico e le possibili complicanze ho avuto informazioni complete inerenti:

- la tecnica dell'intervento;
- l'anestesia generale (narcosi);
- il decorso postoperatorio;
- la terapia farmacologica ;
- l'entità del risultato (che sarà proporzionato sia alla qualità dei tessuti che alla conformazione e alle condizioni antecedenti all'intervento e potrebbe non essere quello atteso dalla paziente concordato durante le visite precedenti);
- le possibili complicanze inerenti la specifica tecnica chirurgica che potrebbero compromettere il risultato finale dell'intervento;
- la necessità di dover apporre al termine dell'intervento uno o più drenaggi che possono essere lasciati in sede per un periodo variabile da caso a caso e che possono, una volta rimosso/i, causare un esito cicatriziale, solitamente di modesta entità.

La sottoscritta è stata inoltre informata in modo chiaro e comprensibile circa tutti i rischi generici e specifici, anche se marginali, riguardanti sia la preparazione che l'esecuzione dell'intervento chirurgico. Tra essi: morte, embolia, cecità, lesioni nervose (paralisi, paresi, parestesie), infezioni locali e generalizzate, emorragie che nell'immediato post-operatorio possono comportare un reintervento per una revisione dell'emostasi (3% dei casi)

Ricevo il presente consenso dopo averlo discusso e compreso con le seguenti figure professionali che sono state coinvolte in diversi momenti nel mio percorso decisionale:

1. oncologo: _____
2. psicologo: _____
3. chirurgo generale: _____
4. chirurgo plastico: _____
5. altra figura eventualmente coinvolta: _____

La sottoscritta _____

in possesso della facoltà di intendere e di volere, edotta ed informata in modo chiaro e corretto, acconsente a sottoporsi ad intervento chirurgico di:

- | | | |
|---|---------------------------------|-----------------------------------|
| - mastectomia NAC SPARING | <input type="checkbox"/> destra | <input type="checkbox"/> sinistra |
| - ricostruzione mammaria mediante espansore | <input type="checkbox"/> destra | <input type="checkbox"/> sinistra |
| - ricostruzione mammaria mediante protesi e membrana (o rete omologa o eterologa) | <input type="checkbox"/> destra | <input type="checkbox"/> sinistra |
| - ricostruzione mammaria mediante lembo addominale (DIEP/TRAM) | <input type="checkbox"/> destra | <input type="checkbox"/> sinistra |
| - ricostruzione mammaria mediante lembo di muscolo gran dorsale (con protesi) | <input type="checkbox"/> destra | <input type="checkbox"/> sinistra |

- ricostruzione mammaria mediante altri lembi (dal gluteo, dalla coscia) destra sinistra
- biopsia del linfonodo sentinella destra sinistra con eventuale
- dissezione linfonodale ascellare destra sinistra

L'intervento e le sue possibili conseguenze, anche indipendenti dalla buona esecuzione, mi è stato descritto nei minimi particolari dai dottori: _____

Sono consapevole che il chirurgo non può garantirmi né promettermi di raggiungere alcun particolare risultato estetico/ricostruttivo, ma di operare in modo corretto, sia dal punto di vista tecnico che scientifico, secondo perizia, prudenza e diligenza.

- Acconsento ad essere cine-fotografata prima, durante e dopo l'intervento, a scopo di documentazione clinica, che il chirurgo si impegna ad usare solo in contesto scientifico e con assoluta garanzia di anonimato

La sottoscritta acquisite le informazioni di cui all'art.13 della legge 675/96, per quanto riguarda il trattamento dei propri dati personali, acconsente nega il consenso per la comunicazione a fini di archiviazione, conservazione e trattamento della documentazione sanitaria.

Le persone da me designate a ricevere notizie concernenti il mio stato di salute tramite il medico di reparto e/o responsabile sono le seguenti:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____

Firma della paziente: _____

Firma delle figure professionali coinvolte nel percorso decisionale

Oncologo	Chirurgo generale	Chirurgo plastico
----------	-------------------	-------------------

Data :

ALLEGATO 6

OPUSCOLO SULL'ALIMENTAZIONE

Nel 2007 il Fondo Mondiale per la Ricerca sul Cancro (WCRF) e l'Istituto Americano per la Ricerca sul Cancro (AICR) hanno pubblicato una grande opera di revisione di tutti gli studi scientifici disponibili sulla relazione tra alimentazione, obesità, attività fisica e i tumori più frequenti. Dalle conclusioni di tale revisione gli esperti hanno quindi stilato 10 raccomandazioni per la prevenzione dei tumori a livello individuale, cui corrispondono altrettanti specifici obiettivi di sanità pubblica.

Tra tutti i fattori che sono risultati correlati ad un aumentato rischio di tumore quello che si è dimostrato più solidamente associato è l'eccesso di peso corporeo (**sovrappeso e obesità**): le persone in sovrappeso/obese hanno un maggior rischio di ammalarsi di tumore della mammella (in post-menopausa), dell'endometrio, dell'esofago (adenocarcinoma), del pancreas, del colon-retto, della colecisti, del rene e (come emerso da dati più recenti) dell'ovaio, della prostata in fase avanzata e del fegato.

Per il **tumore mammario** i fattori che si correlano ad un aumento del rischio con evidenza **CONVINCENTE** sono: il consumo di **BEVANDE ALCOLICHE a tutte le età** e, per le donne in **POST-MENOPAUSA**, un'**ALTEZZA MAGGIORE** raggiunta in età adulta e la quantità di **TESSUTO ADIPOSO CORPOREO**. Le evidenze **PROBABILI** di aumentato rischio sono: un'**ALTEZZA MAGGIORE** raggiunta in età adulta e un **PESO MAGGIORE ALLA NASCITA** nelle donne in **PRE-MENOPAUSA**; un **AUMENTO DI PESO IN ETÀ ADULTA** e l'**ADIPOSITÀ ADDOMINALE** nelle donne in **POST-MENOPAUSA**. Vi è infine solo una **LIMITATA** evidenza che correla la quantità di **GRASSI NEGLI ALIMENTI** al rischio di tumore mammario nelle donne in **POST-MENOPAUSA**. Tra i fattori che riducono il rischio di ammalarsi di tumore mammario vi è una evidenza **CONVINCENTE** che l'**ALLATTAMENTO** protegga **a tutte le età**. L'**ATTIVITÀ FISICA** protegge con evidenza **PROBABILE** dal rischio di ammalarsi nelle donne in **POST-MENOPAUSA** ma solo con evidenza **LIMITATA** nelle donne in **PRE-MENOPAUSA**. Infine, il **GRASSO CORPOREO** sembrerebbe proteggere con evidenza **PROBABILE** dal rischio di ammalarsi di tumore mammario nelle donne in **PRE-MENOPAUSA**. (Tavole 1,2)

Tavola 1

FOOD, NUTRITION, PHYSICAL ACTIVITY AND BREAST CANCER (PREMENOPAUSE) 2010		
	DECREASES RISK	INCREASES RISK
Convincing	Lactation	Alcoholic drinks
Probable	Body fatness	Adult attained height Greater birth weight
Limited-suggestive	Physical activity	
Limited-no conclusion	Dietary fibre; vegetables and fruits; soya and soya products; meat; fish; milk and dairy products; total fat; folate; vitamin D; calcium; glycemic index; dietary patterns; adult weight gain; abdominal fatness	
Substantial effect on risk unlikely	None identified	

Fonte: World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Breast Cancer. 2010

Tavola 2

FOOD, NUTRITION, PHYSICAL ACTIVITY AND BREAST CANCER (POSTMENOPAUSE) 2010		
	DECREASES RISK	INCREASES RISK
Convincing	Lactation	Alcoholic drinks Body fatness Adult attained height
Probable	Physical activity	Abdominal fatness Adult weight gain
Limited-suggestive	Total fat	
Limited-no conclusion	Dietary fibre; vegetables and fruits; soya and soya products; meat; fish; milk and dairy products; folate; vitamin D; calcium; selenium; glycemic index; dietary patterns; birth weight; energy intake	
Substantial effect on risk unlikely	None identified	

Relativamente al **tumore ovarico** è evidenza **CONVINCENTE** che un'**ALTEZZA MAGGIORE** raggiunta in età adulta si correli ad un aumentato rischio. E' inoltre **PROBABILE** che un **INDICE DI MASSA CORPOREA** (o **BODY MASS INDEX**) superiore alla norma si associ ad un aumentato rischio. Infine vi è un'evidenza **LIMITATA** che l'**ALLATTAMENTO** al seno possa proteggere dal rischio di ammalarsi. (Tab. 3)

Tavola 3

FOOD, NUTRITION, PHYSICAL ACTIVITY AND OVARIAN CANCER 2014	
DECREASES RISK	INCREASES RISK
Convincing	Adult attained height
Probable	Body fatness
Limited-suggestive	Lactation
Limited-no conclusion	Vegetables; fruits; pulses (legumes); red meat; processed meat; poultry; fish; eggs; milk and dairy products; vegetarian and individual level dietary pattern; coffee; tea; dietary fibre; carbohydrates; protein; total fat; saturated fatty acids; monounsaturated fatty acids; polyunsaturated fatty acids; vegetable fat; animal fat; trans acid fat; dietary cholesterol; alcohol; folate; vitamin A; lycopene; vitamin C; vitamin E; serum vitamin D; lactose; calcium; acrylamide; physical activity; abdominal fatness; energy intake
Substantial effect on risk unlikely	None identified

Fonte: World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Ovarian Cancer 2014.

E ora passiamo alle raccomandazioni WCRF sullo stile di vita *individuale* per la prevenzione dei tumori (valide quindi anche per il tumore della mammella e dell'ovaio):

RACCOMANDAZIONI

1) MANTENERE IL PESO CORPOREO NEI LIMITI DELLA NORMALITA'

Un peso eccessivo e una vita sedentaria aumentano il rischio di ammalarsi di tumore. Un indicatore antropometrico di rischio utile e facile da misurare è l'indice di massa corporea (IMC), definito come il peso corporeo -espresso in chilogrammi- diviso per il quadrato dell'altezza -espressa in metri-. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità è considerato normale l'intervallo di IMC compreso **tra 18,5 e 24,9 kg/m²** (v. Tab 4).

Il WCRF 2007 consiglia di mantenere l'IMC quanto più possibile all'interno di questo intervallo e di non aumentare di peso e di circonferenza vita durante l'età adulta.

2) FARE ATTIVITÀ FISICA TUTTI I GIORNI E RIDURRE I COMPORAMENTI SEDENTARI

Negli ultimi decenni sono andate sempre più accumulandosi le evidenze a favore di un ruolo protettivo dell'attività fisica su alcuni tra i tumori più frequenti (colon-retto, mammella, endometrio). Per raggiungere un livello di esercizio fisico sufficiente si raccomanda di iniziare con 30 minuti di attività fisica moderata al giorno (camminata, nuoto lento, bicicletta) per poi aumentare fino a **60 minuti (almeno) di attività moderata tutti i giorni** o, in alternativa, **30 minuti (almeno) di attività fisica intensa giornaliera** (camminata o bicicletta a velocità più sostenute) oppure praticare un'attività sportiva vera e propria. In Tab. 5 sono riportati alcuni esempi di attività fisica di diversa intensità.

Si raccomanda inoltre di ridurre i comportamenti sedentari come stare seduti davanti alla televisione o al computer o come l'utilizzo dell'automobile per gli spostamenti.

3) LIMITARE IL CONSUMO DI ALIMENTI AD ALTA DENSITÀ CALORICA ED EVITARE IL CONSUMO DI BEVANDE ZUCCHERATE

Gli alimenti ad alto contenuto calorico¹ favoriscono l'aumento di peso e devono essere limitati. In particolare i cibi industrialmente raffinati, precotti e preconfezionati sono molto ricchi di energia.

Le bevande dolci e gassate, inclusi i succhi di frutta, hanno uno scarso potere saziante ed un'alta densità calorica. Il loro consumo dovrebbe essere evitato.

Fra gli alimenti potenzialmente a rischio per l'alta densità energetica vi sono anche alcuni prodotti tipici della cucina emiliana e romagnola come salumi, tigelle, piadina, gnocco fritto, dolci tradizionali. Questi prodotti, *solo se consumati in modo sporadico*, possono essere relativamente poco influenti sull'aumento di peso.

¹*alimenti con un contenuto calorico superiore a 225-275 kcal per 100 g; non sono da considerare in questa categoria la frutta secca oleosa, i semi e gli oli vegetali*

4) **BASARE LA PROPRIA ALIMENTAZIONE PREVALENTEMENTE SU ALIMENTI DI ORIGINE VEGETALE**

Il ruolo protettivo degli alimenti di origine vegetale si esercita nei confronti di diversi tipi di tumore come quelli di cavo orale, faringe, laringe, esofago, stomaco, polmone, pancreas e prostata. E' inoltre convincente l'evidenza che i cibi ricchi in fibre svolgano un ruolo protettivo nei confronti del carcinoma del colon-retto. E' quindi raccomandabile spostare i consumi verso frutta, verdura, cereali integrali e legumi. Assumere almeno 5 porzioni al giorno (almeno 400g/die) di ortaggi non amidacei e frutta di varietà diversificata¹. Si ricordi che le patate, per il loro alto contenuto in amido, non possono essere contate come porzione di verdura. Consumare ad ogni pasto prodotti integrali (pane e pasta e cereali in chicchi come riso integrale, farro, orzo, avena, segale, miglio). L'abbinamento di legumi e cereali può inoltre costituire un valido sostituto della carne.

¹*includere nella dieta ortaggi non amidacei e frutta di colore rosso, verde, giallo, bianco, viola, arancione, compresi i pomodori e le liliacee come l'aglio*

5) **LIMITARE IL CONSUMO DI CARNE ROSSA ED EVITARE IL CONSUMO DI CARNI LAVORATE**

E' evidenza convincente che il consumo di carni rosse e lavorate¹ si associ ad un aumentato rischio di carcinoma del colon-retto. Il consumo di carni rosse dovrebbe essere il più possibile limitato e non superare, ad ogni modo, i 500 grammi a settimana². Il consumo di carni lavorate dovrebbe essere evitato in quanto non è stato finora possibile definire un limite di consumo al di sotto del quale non vi sia rischio.

La carne bianca (pollo, coniglio e tacchino) e soprattutto il pesce possono essere una valida alternativa alle carni rosse.

¹*la 'carne rossa' si riferisce alla carne di manzo, maiale, agnello e capretto. Le 'carni conservate' si riferiscono ai prodotti derivati ottenuti attraverso salagione, affumicazione o con l'aggiunta di conservanti chimici e comprendono salumi e carni in scatola*

²*valore riferito al prodotto cotto, corrispondente a 700-750 g di carne cruda*

6) **LIMITARE IL CONSUMO DI BEVANDE ALCOLICHE**

Il consumo di bevande alcoliche andrebbe evitato, considerando che l'aumentato rischio di tumore mammario correlato al consumo di alcol è un'evidenza convincente sia nelle donne in pre-menopausa che in quelle in post-menopausa.

A chi consuma bevande alcoliche si raccomanda di non superare l'equivalente di un bicchiere di vino (da 120 ml) al giorno per le donne e di due bicchieri di vino al giorno per gli uomini¹.

La quantità di alcol contenuta in un bicchiere di vino (10-15 g) è circa pari a quella contenuta in una lattina di birra o in un bicchierino di distillato o liquore.

¹*questa raccomandazione tiene conto del probabile effetto protettivo del vino rosso sul rischio cardiovascolare*

7) **LIMITARE IL CONSUMO DI SALE E DI CIBI CONSERVATI SOTTO SALE**

L'apporto di sale non dovrebbe superare i 6 g al giorno (che corrispondono a 2,4 g di sodio). Le evidenze hanno dimostrato una correlazione tra il consumo di sale e di cibi conservati sotto sale e il rischio di cancro gastrico.

I cereali e i legumi contaminati da muffe sono da evitare per il rischio che contengano micotossine ed in particolare l'aflatossina, associata ad un'aumentata incidenza di epatocarcinoma. Assicurarsi quindi del buon stato di conservazione dei cereali e dei legumi evitando di conservarli in ambienti caldi ed umidi.

8) **NON USARE INTEGRATORI PER LA PREVENZIONE DEL CANCRO**

In condizioni normali, una dieta ricca di alimenti vegetali e variata non necessita di integrazioni nutrizionali. Attraverso una sana alimentazione è infatti possibile assicurarsi un apporto adeguato di tutti i nutrienti essenziali. Da qui l'importanza della varietà.

I supplementi nutrizionali (vitamine o minerali) andrebbero quindi assunti solo in condizioni di accertata necessità e limitatamente al periodo di sostanziale carenza nutrizionale.

Le evidenze dimostrano che l'integrazione ad alte dosi con supplementi nutrizionali può aumentare¹ o ridurre il rischio di cancro. L'uso diffuso tra la popolazione generale, dove il rapporto rischi-benefici non è prevedibile con certezza, potrebbe avere effetti avversi inaspettati e non è quindi raccomandabile.

¹*l'integrazione con beta carotene a livelli non dietetici, ma farmacologici, si è rilevata dannosa negli studi di intervento condotti sui fumatori*

9) ALLATTARE I BAMBINI AL SENO PER ALMENO 6 MESI

Allattare al seno è utile sia per la mamma che per il bambino. L'allattamento è in grado di ridurre, con evidenza convincente, l'incidenza del cancro al seno sia pre- che post-menopausale. Inoltre è probabile che protegga i bambini dal sovrappeso e dall'obesità e quindi indirettamente da quei tumori che sono legati all'eccesso di peso corporeo.

10) LE PERSONE CHE HANNO AVUTO UN TUMORE DOVREBBERO SEGUIRE LE STESSA RACCOMANDAZIONI

Per le persone che hanno già avuto un tumore e che vogliono ridurre il rischio di recidiva o di insorgenza di un nuovo tumore o di altre malattie croniche, il miglior consiglio è quello di seguire le stesse raccomandazioni valide per la popolazione generale.

Ovviamente ci possono essere condizioni legate agli esiti della malattia o stati temporanei legati a trattamenti terapeutici che non consentono l'applicazione di queste raccomandazioni e che richiedono l'intervento specifico di un professionista sanitario (medico e/o dietista).

COMUNQUE NON FARE USO DI TABACCO

Tab.4 Indice di Massa Corporea (IMC) secondo l' OMS

CLASSIFICAZIONE	IMC (kg/m²)
Sottopeso	<18.5
Normopeso	18.5-24.9
Sovrappeso	≥25
Obesità	
I grado	30-34.9
II grado	35-39.9
III grado	≥ 40

Tab.5 Esempi di attività fisiche di diversa intensità

LIVELLO DI INTESITÀ	ATTIVITÀ
Leggero	camminare lentamente 3-4 km/h
Moderato	esercizi di stretching, yoga, tai-chi; ballo lento; camminare a 5-6 km/h andare in bicicletta in pianura a 10-18 km/h nuoto lento lavori di giardinaggio ballo su ritmi veloci
Intenso	camminare o correre > 6 km/h andare in bicicletta > 18 km/h tennis nuoto veloce camminare in salita o trekking

Le informazioni contenute in questo opuscolo si basano sulle attuali conoscenze scientifiche e saranno periodicamente aggiornate in relazione all'evoluzione delle ricerche in tal ambito.

Riferimenti bibliografici e siti web

- World Cancer Prevention Fund and American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. 2007.
<http://www.dietandcancerreport.org>
- IARC Handbooks of Cancer Prevention Vol. 6. Weight Control and Physical Activity. Lyon, 2002.
- FAO-WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. 2003. <http://www.who.int>
- WHO. La sfida dell'obesità nella regione europea dell'OMS e le strategie di risposta. 2007. <http://www.epicentro.iss.it>
- WHO (2004). A global strategy on diet and physical activity. <http://www.who.int>
- Istituto nazionale della nutrizione. Linee guida per una sana alimentazione italiana. Roma, 2003. <http://www.inran.it>
- SINU. Livelli di assunzione raccomandati di energia e nutrienti, per la popolazione Italiana. 1996. <http://www.sinu.it>

