



## **PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER IL CANCRO MAMMARIO EREDO-FAMIGLIARE**

| REDAZIONE                  | VERIFICA E CONTROLLO                                                                                             | APPROVAZIONE                                   | Repertorio Interno    |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------|
| Gruppo di lavoro           | Direttore SOR<br>Dr. Giovanni Maria Guarrera<br>Coordinatrice Rete Clinica Breast Unit<br>Dr.ssa Antonella Ferro | Direttore Sanitario<br>Dr Pier Paolo Benetollo | Data:<br>10/135837246 |
| DOCUMENTO PRECEDENTE       | CAUSALE DELLA REVISIONE                                                                                          |                                                |                       |
| REPERIBILITÀ DEL DOCUMENTO |                                                                                                                  | PAROLE CHIAVE                                  |                       |
| Sito APSS                  |                                                                                                                  | cancro mammario ereditario                     |                       |

|                                                                                                                                                                            |                                                                                                        |                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <br><b>Azienda Provinciale<br/>per i Servizi Sanitari</b><br>Provincia Autonoma di Trento | <b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE PER IL CANCRO MAMMARIO EREDO-<br/>FAMIGLIARE</b> |                   |
|                                                                                                                                                                            |                                                                                                        | Revisione 03      |
|                                                                                                                                                                            |                                                                                                        | 28 Settembre 2020 |
|                                                                                                                                                                            |                                                                                                        | Pagina 2 di 43    |

Gruppo di lavoro

| Nome e Cognome     | Qualifica               | Struttura di appartenenza                              |
|--------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------|
| Fiorenza Soli      | Dirigente medico        | Servizio Clinico di Genetica Medica                    |
| Mattia Barbareschi | Dirigente medico        | U.O. Anatomia Patologica                               |
| Paola Bondioli     | Dirigente medico        | U.O. Chirurgia Senologica                              |
| Antonella Ferro    | Dirigente medico        | U.O. Oncologia- Coordinatrice Rete Clinica Breast Unit |
| Matteo Lombardi    | Dirigente medico        | U.O. Chirurgia Plastica                                |
| Silvana Selmi      | Dirigente psicologo     | U.O. Psicologia                                        |
| Norma Stefenelli   | Dirigente medico        | U.O. Chirurgia                                         |
| Liliana Mereu      | Dirigente medico        | U.O. Ginecologia e Ostetricia                          |
| Marvi Valentini    | Dirigente medico        | U.O. Senologia/screening Mammografico                  |
| Silvia Lazzeri     | Infermiera Case manager | Rete Clinica Breast Unit                               |
| Monica Campregher  | Infermiera Case Manager | Rete Clinica Breast Unit                               |

Con il contributo di

|                   |                  |                                                |
|-------------------|------------------|------------------------------------------------|
| Lucia Bombarda    | Dirigente medico | Servizio di Epidemiologia Clinica e Valutativa |
| Francesca Rivieri | Dirigente medico | Servizio Clinico di Genetica Medica            |

|                                                                                                                                                                             |                                                                                                        |                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <br><i>Azienda Provinciale<br/>per i Servizi Sanitari<br/>Provincia Autonoma di Trento</i> | <b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE PER IL CANCRO MAMMARIO EREDO-<br/>FAMIGLIARE</b> |                   |
|                                                                                                                                                                             |                                                                                                        | Revisione 03      |
|                                                                                                                                                                             |                                                                                                        | 28 Settembre 2020 |
|                                                                                                                                                                             |                                                                                                        | Pagina 3 di 43    |

## INDICE

|                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <u>1. INTRODUZIONE</u>                                                                          | 4  |
| <u>2. SCOPO</u>                                                                                 | 6  |
| <u>3. AMBITO DI APPLICAZIONE</u>                                                                | 7  |
| <u>4. ACRONIMI E DEFINIZIONI</u>                                                                | 7  |
| <u>5. FASI DEL PERCORSO E RELATIVE ATTIVITÀ</u>                                                 | 7  |
| <u>6. CRITERI PER AVVIARE I PAZIENTI ALLA CONSULENZA GENETICA</u>                               | 8  |
| <u>7. MODALITÀ PER AVVIARE I PAZIENTI ALLA CONSULENZA GENETICA</u>                              | 9  |
| <u>8. STRATEGIE DI PREVENZIONE E TRATTAMENTO</u>                                                | 13 |
| <u>9. TERAPIE ONCOLOGICHE DELLE PAZIENTI CON NEOPLASIA MAMMARIA PORTATRICI<br/>DI MUTAZIONE</u> | 20 |
| <u>10. STRATEGIE DI CONSERVAZIONE DELLA FERTILITÀ IN SOGGETTI BRCA MUTATI</u>                   | 21 |
| <u>11. RUOLO DELLA PSICOLOGIA CLINICA</u>                                                       | 21 |
| <u>12. PERCORSO IN SINTESI</u>                                                                  | 22 |
| <u>13. DOCUMENTAZIONE</u>                                                                       | 25 |
| <u>14. DATI E INDICATORI</u>                                                                    | 26 |
| <u>15. DIFFUSIONE E IMPLEMENTAZIONE DEL PDTA</u>                                                | 27 |
| <u>16. MONITORAGGIO DEL PERCORSO</u>                                                            | 27 |
| <u>17. ALLEGATI</u>                                                                             | 27 |
| <u>18. ELENCO DESTINATARI</u>                                                                   | 27 |
| <u>19. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI</u>                                                            | 37 |

## 1. INTRODUZIONE

**Il carcinoma mammario (CM) è una malattia frequente**, con una prevalenza del 10-12%, ciò significa che circa 1 donna su 8-10 della popolazione generale svilupperà un **tumore mammario** nel corso della sua vita.

E' il tumore più frequente nel sesso femminile e in tutte le fasce d'età: rappresenta, infatti il 40% delle diagnosi oncologiche prima dei 50 anni, il 35% tra i 50 e i 69 anni e il 22% nelle donne over 70 anni (dati AIOM 2019) [1].

Tra i fattori di rischio si annoverano:

- il sesso (il tumore è 100 volte più frequente nel sesso femminile rispetto a quello maschile);
- l'età (il rischio di ammalare di CM aumenta con l'età, è estremamente raro prima dei 25 anni, raggiunge il picco verso i 50-55 anni, diminuisce dopo la menopausa, per poi aumentare dopo i 60 anni);
- fattori riproduttivi
- fattori ormonali esogeni
- fattori dietetici e metabolici
- precedenti displasie o neoplasie mammarie/pregressa radioterapia
- **familiarità ed ereditarietà**

La stragrande maggioranza dei casi di **CM**, dunque, non dipende da cause genetiche presumibili su base ereditaria e viene, pertanto, definita "**sporadica**". Data l'elevata frequenza (prevalenza) della malattia, è **relativamente comune avere un parente di primo o secondo grado (per linea paterna o materna) affetto da carcinoma mammario**: per ogni 10 parenti esistenti, il fatto che uno sia affetto rientra nella normale probabilità statistica e non configura quindi un rischio personale elevato.

### 1a. FAMILIARITA' ed EREDITARIETA'

I fattori genetici sono rappresentati principalmente da mutazioni nei geni BRCA 1 e BRCA2 (**BR**east **C**ancer), a tutt'oggi considerati come i geni a maggior penetranza per tale neoplasia.

Mutazioni patogenetiche in questi due geni determinano, come esito finale, un'instabilità genomica, che si traduce, sul piano clinico, con una maggior frequenza di tumore nei soggetti portatori, con lo sviluppo di neoplasia in età più precoce rispetto alla media di popolazione e con la tendenza a sviluppare tumori metacroni.

**Solo l'8-10%** circa dei CM incidenti è ascrivibile a una **causa genetica-ereditaria**. Il **CM eredo-famigliare tende a colpire soggetti giovani (< 40 anni)** ed in genere si tende ad ammalare in età più giovane del parente affetto. Anche in presenza di una chiara ereditarietà sul piano genealogico o anche genetico, **dopo i 50 anni il rischio di ammalare si riduce e diventa simile a quello della popolazione normale** [2].

Numerosi studi epidemiologici hanno mostrato che la probabilità di sviluppare un CM aumenta nelle donne che hanno una **storia familiare positiva** per tale patologia (2, 3 o più parenti affetti da tumore della

|                                                                                                                                                                                          |                                                                                                       |                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <br><b>Azienda Provinciale<br/>per i Servizi Sanitari</b><br>Provincia Autonoma di Trento<br>mammella). | <b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE PER IL CANCRO MAMMARIO EREDO-<br/>FAMILIARE</b> | Revisione 03      |
|                                                                                                                                                                                          |                                                                                                       | 28 Settembre 2020 |
|                                                                                                                                                                                          |                                                                                                       | Pagina 5 di 43    |
|                                                                                                                                                                                          |                                                                                                       |                   |

Il rischio di sviluppare tumore mammario per le donne portatrici di mutazioni BRCA 1 e 2 è mostrato nella tabella 1.

|                                  | RISCHIO DELLA<br>POPOLAZIONE<br>GENERALE | RISCHIO NEI CARRIER<br>DI MUTAZIONE<br>BRCA1 | RISCHIO NEI<br>CARRIER DI<br>MUTAZIONE<br>BRCA2 |
|----------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>TUMORE MAMMELLA<br/>DONNA</b> | 8-10%                                    | 47-66%                                       | 56-57%                                          |
| <b>TUMORE<br/>OVAIO</b>          | 1-2%                                     | 15-46%                                       | 13-23%                                          |
| <b>TUMORE MAMMELLA<br/>UOMO</b>  | 0.5-1%                                   | <1%                                          | 4-14%                                           |

**Tab. 1.** Incidenza della neoplasia mammaria nel sesso maschile e femminile e della neoplasia ovarica nel sesso femminile. Confronto tra rischio della popolazione generale e soggetti portatori di mutazione genetica nei geni BRCA 1 e BRCA2, [3]

E' importante ricordare che le donne con pregressa diagnosi di tumore mammario e carrier di mutazione BRCA hanno un rischio incrementato di sviluppare un tumore controlaterale.

| Anni dopo la diagnosi | Rischio di tumore mammario controlaterale |                                |
|-----------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|
|                       | BRCA1<br>(Deviazione Standard)            | BRCA2<br>(Deviazione Standard) |
| < 5                   | 0.13 (0.06)                               | 0.08 (0.06)                    |
| >5-10                 | 0.23 (0.07)                               | 0.16 (0.09)                    |
| >10-15                | 0.32 (0.08)                               | 0.21 (0.09)                    |
| >15-20                | 0.40 (0.10)                               | 0.26 (0.13)                    |
| >20-45                | 0.53 (0.18)                               | 0.65 (0.73)                    |

**Tab. 2.** Incidenza della neoplasia mammaria nella mammella controlaterale ed età alla prima diagnosi di tumore (modificata da Kuchenbaecker KB).





Azienda Provinciale  
per i Servizi Sanitari  
Provincia Autonoma di Trento

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE PER IL CANCRO MAMMARIO EREDO-  
FAMILIARE**

Revisione 03

28 Settembre 2020

Pagina 6 di 43

## **1b. ALTRI FATTORI GENETICI**

Sono noti altri geni, le cui mutazioni possono determinare un rischio incrementato di neoplasia mammaria ma hanno un peso minore (geni a media e bassa penetranza); pertanto, non vengono routinariamente indagati nelle forme isolate.

Esistono, infine, forme sindromiche neoplastiche, che comportano un rischio aumentato di sviluppare un tumore alla mammella oltre ad altri tipi di neoplasia, ma sono determinate da mutazioni in altri geni, i quali vanno indagati nelle specifiche sindromi:

|                                         |            |
|-----------------------------------------|------------|
| sindrome di Li-Fraumeni                 | gene TP 53 |
| Sindrome di Lynch                       | geni MMR   |
| Sindrome di Cowden                      | gene PTEN  |
| Sindrome di Peutz-Jeghers               | gene STK11 |
| Sindrome del carcinoma gastrico diffuso | gene CDH1  |

*I geni BRCA1 e BRCA2 sono geni molto grandi, la loro analisi (sequenziamento e ricerca dei riarrangiamenti genici –delezioni/duplicazioni del gene) richiede tempo, è complessa e viene applicata ai soggetti che hanno un rischio eredo-famigliare significativo. Nei casi dubbi (criteri anamnestici personali e/o famigliari non del tutto soddisfatti), è possibile utilizzare software di predizione statistica (BRCAPRO, Boadicea). I soggetti che hanno un rischio probabilistico pari o superiore al 10% di risultare positivi vanno avviati a test genetico.*

Le caratteristiche biologiche della patologia mammaria correlata alla mutazione di BRCA sono riportate nell'allegato 1, pag.28.

## **2. SCOPO**

Il presente documento ha lo scopo di definire, sul territorio provinciale, un percorso omogeneo, strutturato e multidisciplinare per la diagnosi, la terapia e la presa in carico dei soggetti con tumore mammario eredo-famigliare, garantendo in tutte le fasi la continuità assistenziale e la comunicazione tra professionisti e pazienti.

In dettaglio, il documento definisce, all'interno dell'APSS:

- l'identificazione del probando sulla base della storia personale e famigliare, da avviare a test genetico mirato
- in caso di esito positivo del test, la presa in carico multidisciplinare ed estensione del test ai familiari a rischio
- l'istituzione di una rete provinciale di assistenza per i pazienti portatori di mutazione patogenetica con un programma standardizzato di sorveglianza e interventi chirurgici con timing adeguati
- l'identificazione di un percorso di sorveglianza, prevenzione ed assistenza per i parenti portatori di mutazione genetica nota

|                                                                                                                                                                                           |                                                                                                       |                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <br><b>Azienda Provinciale<br/>per i Servizi Sanitari</b><br><small>Provincia Autonoma di Trento</small> | <b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE PER IL CANCRO MAMMARIO EREDO-<br/>FAMILIARE</b> | Revisione 03      |
|                                                                                                                                                                                           |                                                                                                       | 28 Settembre 2020 |
|                                                                                                                                                                                           |                                                                                                       | Pagina 7 di 43    |
|                                                                                                                                                                                           |                                                                                                       |                   |

### 3. AMBITO DI APPLICAZIONE

Il percorso è rivolto ai pazienti con cancro mammario su base ereditaria e alle persone asintomatiche portatrici di mutazione patogenetica ("carriers") prese in carico dai professionisti dell'APSS.

### 4. ACRONIMI E DEFINIZIONI

| Acronimo            | Descrizione                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BRCA                | BReast Cancer                                                                                                                                                                                                                                                 |
| CM                  | Cancro Mammario                                                                                                                                                                                                                                               |
| U.O.                | Unità Operativa                                                                                                                                                                                                                                               |
| MMR                 | Mastectomy Risk Reducing                                                                                                                                                                                                                                      |
| VUS                 | Variante di incerto significato clinico (Variant of Uncertain Significance)                                                                                                                                                                                   |
| MMG                 | Medico Medicina Generale                                                                                                                                                                                                                                      |
| SOB                 | Salpingoovariectomia bilaterale                                                                                                                                                                                                                               |
| MG                  | Mammografia                                                                                                                                                                                                                                                   |
| US                  | Ecografia                                                                                                                                                                                                                                                     |
| SIPO                | Società Italiana di Psico Oncologia                                                                                                                                                                                                                           |
| Probando            | In genetica umana, il primo individuo esaminato in cui si riscontra un determinatocarattere e dal quale si parte per la costruzione dell'albero genealogico, allo scopo di stabilire l'ereditarietà e la trasmissibilità del carattere stesso                 |
| Carrier             | Soggetto portatore di mutazione patogenetica                                                                                                                                                                                                                  |
| Consulenza genetica | Colloquio durante il quale si ricostruisce la storia familiare e personale del probando, al fine di identificare eventuali situazioni di rischio genetico, nella fattispecie di patologie tumorali (es. mammella, ovaio/tube/utero, prostata, pancreas, etc.) |
| Timing              | Programmazione dell'erogazione delle attività sanitarie                                                                                                                                                                                                       |
| Case manager        | Professionista sanitario che si fa carico del percorso individuale di cura della persona carrier di mutazione patogenetica (affetta o asintomatica), divenendo responsabile della effettiva continuità del percorso stesso                                    |

### 5. FASI DEL PERCORSO E RELATIVE ATTIVITÀ

- A. Individuazione da parte sia degli specialisti che del MMG del paziente che presenta criteri clinici e patologici che fanno presupporre una alta probabilità di tumore su base genetica -
- B. Segnalazione alle case-manager per consulenza oncogenetica
- C. Invio della persona al medico genetista
- D. Consulenza genetica con valutazione dei dati personali e famigliari ed esecuzione del test genetico, qualora indicato
- E. Colloquio restitutivo (consulenza genetica post-test)
- F. Consulto multi specialistico (nei casi di test positivo) con adozione di misure terapeutiche/sorveglianza mirate sulla base dell'esito del test



Azienda Provinciale  
per i Servizi Sanitari  
Provincia Autonoma di Trento

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE PER IL CANCRO MAMMARIO EREDO-  
FAMIGLIARE**

Revisione 03

28 Settembre 2020

Pagina 8 di 43

G. Estensione del test ai famigliari a rischio

H. Consulto multi specialistico per gli individui asintomatici portatori di mutazione genetica con adozione di misure terapeutiche/sorveglianza mirate sulla base dell'esito del test

## **6. CRITERI PER AVVIARE I PAZIENTI ALLA CONSULENZA GENETICA**

Sulla base delle considerazioni sopra riportate e delle indicazioni fornite da autorevoli società scientifiche (ASCO -American Society of Clinical Oncology-, NCCN -National Comprehensive Cancer Network e AIOM) sono stati identificati i criteri che definiscono il soggetto ad elevato rischio eredo-familiare, che deve, pertanto, essere avviato alla consulenza genetica [1,5,6,7]

### **1. Soggetto con diagnosi di:**

- a) carcinoma mammario e ovarico nella stessa persona
- b) carcinoma della mammella prima dei 36 anni
- c) carcinoma dell'ovaio (a tutte le età) o carcinoma tubarico
- d) carcinoma della mammella maschile (a tutte le età)
- e) tumore triplo negativo in donna di età inferiore ai 60 anni \*
- f) donne con tumore mammario bilaterale

### **2. Soggetto con tumore mammario > 50 anni di età e anamnesi familiare positiva,**

#### **a. con un parente di primo grado con**

- i. carcinoma mammario < 50 anni
- ii. carcinoma ovarico non mucinoso o borderline o tubarico a qualsiasi età
- iii. carcinoma mammario bilaterale
- iv. carcinoma mammario maschile

#### **b. con due o più parenti in primo grado tra loro (di cui uno in primo grado con la paziente) con storia di tumore mammario/ovarico, pancreas**

*Oppure*

### **3. Familiare con test genetico positivo**

N.B. i familiari di primo grado sono rappresentati da fratelli/sorelle/genitori/figli.

Per i familiari da lato paterno si considerano anche i soggetti di secondo grado: nonni, zii, cugini.

**\* il tumore eredo-familiare tende a presentare caratteristiche anatomopatologiche peculiari, descritte più nel dettaglio nell'allegato 1 pag.28.**

- *E' importante che i Medici Specialisti ed i Medici di Medicina Generale (MMG) di fronte ad una paziente con neoplasia mammaria nella fase preliminare di valutazione del rischio, finalizzata all'invio alla consulenza oncogenetica, raccolgano le principali informazioni riguardanti i parenti più prossimi (I grado) e l'età di insorgenza dei tumori riferiti per fornire un primo generale orientamento.*



- *In secondo luogo, l'indirizzamento alla consulenza oncogenetica deve tener conto anche delle condizioni fisiche, psicologiche e relazionali del paziente in quel momento particolare della sua storia e del suo grado di motivazione ad intraprendere tale percorso.*
- *E',infatti, fondamentale che la decisione sia condivisa in primis con il paziente stesso, informato in maniera adeguata di tutti i possibili risvolti, sempre nel rispetto delle linee guida definite a livello nazionale ed internazionale secondo i criteri dell'Evidence Based Medicine.*

## 7. MODALITÀ PER AVVIARE I PAZIENTI ALLA CONSULENZA GENETICA

**Qualunque specialista, compreso ginecologo e Medico di Medicina generale, può richiedere una consulenza genetica se un suo paziente presenta le caratteristiche sopra riportate.**

### 7a. RUOLO DELLA CASE-MANAGER

1. La **case-manager** (infermiera della Rete Clinica Breast Unit) stila una lista che riporta brevemente i dati personali, familiari e anamnestici, tipologia del tumore e data prevista per intervento o se è già stato effettuato, con indicazione di massima della tempestività della consulenza (vedi allegato 2, pag.30). delle possibili candidate a consulenza genetica in base ai criteri precedentemente illustrati. La Case Manager avvisa il paziente dell'appuntamento dando le seguenti indicazioni:
    - Posizione del servizio di genetica medica
    - non necessità di digiuno in caso di prelievo
    - presentarsi all'appuntamento con impegnativa del medico curante con la dicitura "CONSULENZA GENETICA" (codice 897)
  2. La Case Manager aggiorna un database (tabelle con appuntamenti suddivisi per mesi) e il sistema informatico Oncosys con le date degli appuntamenti fissati
  3. Se il paziente non dovesse presentarsi all'appuntamento le infermiere della genetica contatteranno direttamente la Case manager che, dopo aver contattato il paziente, avviserà il resto del team e riporterà nella cc Oncosys il rifiuto della visita da parte del paziente
  4. Nel momento in cui vi è la refertazione della consulenza/test, l'IP/AS del servizio di genetica invia relazione alla Case Manager che si occupa di archiviare in apposita cartella condivisa dal team e aggiorna la cartella clinica informatizzata Oncosys
  5. Il servizio di genetica invia all'infermiera Case Manager la lista dei pazienti mutati e/o familiari che verranno discussi in sede di consulto oncogenetico
- La Case Manager partecipa al Consulto multidisciplinare oncogenetico e, in base all'iter che verrà proposto al paziente, interagirà con i vari professionisti per programmare eventuali consulenze/visite/intervento chirurgico e rimarrà in contatto con il paziente per avvisarlo dei vari appuntamenti e seguirlo durante il percorso

### 7b. RUOLO DEL GENETISTA

- La **consulenza genetica** consiste in un colloquio con un medico genetista, nel corso del quale viene raccolto l'albero genealogico, valutata la documentazione medica, eventualmente richiesti altri test o la visione di altri referti e, infine, proposto test genetico qualora siano soddisfatti determinati criteri.
- Il test genetico è sempre preceduto e seguito da consulenza pre- e post-test.
- La **consulenza oncogenetica** è un sottotipo di consulenza genetica, finalizzata alla presa in carico dei soggetti affetti o con familiarità per patologia neoplastica.
- La **consulenza oncogenetica pre-test** ha lo scopo di informare la persona sul significato dell'indagine genetica, con i relativi limiti, benefici e implicazioni psicologiche. Prima di eseguire il prelievo per test genetico il probando deve compilare l'apposito consenso informato (Allegato 3, pag.31, e allegato 4, pag.32)
- La **consulenza genetica post-test** è mirata a fornire all'utente le informazioni sul significato del risultato dell'indagine (positivo, negativo, non informativo) e sulle possibili opzioni in termini di prevenzione, terapia, sorveglianza che verranno più estesamente esposte durante il consulto oncogenetico.

Il risultato del test è di fondamentale importanza, sia per il paziente che per i suoi familiari, poiché determinerà l'adozione di misure preventive/sorveglianza particolari a seconda che l'affetto abbia una mutazione nota e che questa sia presente o meno nei suoi familiari.

*L'analisi genetica deve essere primariamente effettuata sul soggetto affetto, in quanto maggiori sono le probabilità di rilevare una mutazione causale;*

*solo eccezionalmente può essere eseguita su un familiare (ad es. indisponibilità dell'affetto e presenza di forte familiarità, con soddisfacimento dei requisiti in precedenza elencati), in quanto un risultato negativo non esclude che quel soggetto svilupperà un tumore mammario e un risultato positivo non significa che la variante identificata sia correlata allo sviluppo di neoplasia, soprattutto quando tale variante ha un significato clinico incerto.*

Generalmente, il risultato del test genetico si ha nell'arco di qualche mese (se non vi è urgenza) o prima in caso di necessità terapeutiche (intervento/terapia); la priorità deve essere specificata nella richiesta di consulenza (vedi allegato 2, pag.30).

- Sono necessarie, comunque, per una corretta refertazione, almeno 3-4 settimane.

I risultati vengono comunicati al paziente dal medico genetista, sia che si tratti di esito:

- positivo (identificazione di variante patogenetica),
- negativo (assenza della variante patogenetica identificata in precedenza in altro familiare),
- non informativo (non rilevate varianti),
- dubbio (presenza di variante a significato clinico incerto).

|                                                                                                                                                                    |                                                                                                                         |                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <br>Azienda Provinciale<br>per i Servizi Sanitari<br>Provincia Autonoma di Trento | <b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>         ASSISTENZIALE PER IL CANCRO MAMMARIO EREDO-<br/>         FAMILIARE</b> |                   |
|                                                                                                                                                                    |                                                                                                                         | Revisione 03      |
|                                                                                                                                                                    |                                                                                                                         | 28 Settembre 2020 |

Pagina 11 di 43

## 7c. RISULTATI

Al momento attuale, le mutazioni rilevate dal test molecolare vengono suddivise in 5 classi, in base al loro ruolo funzionale, come stabilito dall'Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles (ENIGMA, <https://enigmaconsortium.org>), che classifica le varianti in cinque categorie:

Classe 1 – variante benigna

Classe 2 – variante probabilmente benigna

Classe 3 - variante incerta (VUS 3)

Classe 4 - variante probabilmente patogenetica

Classe 5 - variante patogenetica

Le **classi 1 e 2** non vengono considerate dal punto di vista clinico, ovvero a scopo terapeutico, in quanto prive di ruolo funzionale e non correlate alla patologia tumorale (sulla base delle conoscenze note a quel momento)

La **classe 3** identifica una variante che, sulla base dei dati scientifici al momento disponibili, viene definita come variante incerta (VUS 3), cioè una alterazione genetica a cui non si associa una sicura correlazione patologica (con i dati oggi a disposizione dalla letteratura).

La **classe 4** identifica mutazioni probabilmente patogenetiche e la **classe 5** quelle chiaramente patogenetiche.

- Un soggetto (affetto o asintomatico) portatore di **mutazione patogenetica** ha la probabilità del 50% di trasmettere la alterazione genetica ai figli, indipendentemente dal sesso; ciò non implica necessariamente che questi ultimi svilupperanno la malattia, ma che hanno una maggiore probabilità di svilupparla rispetto alla popolazione generale.
- Se un **individuo presenta caratteristiche di malattia suggestive di tumore eredo-familiare** ma i **soggetti analizzati risultano negativi al test genetico**, è plausibile che la predisposizione genetica esista ma che sia legata ad una **mutazione non identificata nei geni noti** o ad un altro gene-malattia ancora sconosciuto e quindi non testabile; **i soggetti appartenenti alla famiglia devono considerarsi comunque ad elevato rischio.**
- Se al contrario la **mutazione è nota** (un parente testato è positivo al test genetico) i **soggetti con test negativo** (che non hanno la mutazione) possono, invece, essere considerati a **rischio non incrementato** e, di conseguenza, hanno il rischio della popolazione generale di sviluppare un tumore mammario.

### 1) PAZIENTE con tumore mammario con mutazione patogenetica (test positivo)

In caso di risultato positivo (identificazione di mutazione chiaramente patogenetica), si programma in tempi brevi (qualche giorno) la consulenza genetica post-test, che prevede la consegna del referto e della relazione, con spiegazioni riguardo all'esito del test, incluse le possibili ripercussioni in ambito familiare (eventuale

|                                                                                                                                                                            |                                                                                                        |                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <br><b>Azienda Provinciale<br/>per i Servizi Sanitari</b><br>Provincia Autonoma di Trento | <b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE PER IL CANCRO MAMMARIO EREDO-<br/>FAMIGLIARE</b> |                   |
|                                                                                                                                                                            |                                                                                                        | Revisione 03      |
|                                                                                                                                                                            |                                                                                                        | 28 Settembre 2020 |
|                                                                                                                                                                            |                                                                                                        | Pagina 12 di 43   |

presenza di consanguinei di primo grado – sorelle, figlie, altre donne con vari gradi di parentela con il caso indice -, che sono soggetti a rischio di sviluppare tumore mammario/ovarico); in questi casi, il genetista inviterà il/la paziente a diffondere il risultato del test in ambito familiare, in considerazione della estrema rilevanza del dato genetico.

*Al/la paziente viene offerta la possibilità di partecipare al consulto multidisciplinare, ovvero un incontro con i vari specialisti (oncologo, chirurgo, ginecologo, senologo, psicologo) per discutere delle opzioni disponibili in termini di terapia e sorveglianza, valutate caso per caso.*

## 2) PAZIENTE con tumore mammario con assenza di mutazione o variante a significato incerto (VUS 3)

- La **regolarità del test genetico** (nessuna mutazione identificata) non esclude del tutto la possibilità di mutazioni ereditarie; infatti, è possibile sia l'eventualità che la mutazione patogenetica sia presente in una regione dei geni BRCA1 o BRCA2 non indagata dal punto di vista molecolare (es. regioni regolatorie, introniche, etc.) oppure che il tumore è dovuto a mutazioni in un altro gene/i non ancora noto/i.

*Il test negativo è definito “non informativo”.*

- Un **risultato dubbio** indica che è stata identificata una “VUS 3”, ossia una alterazione di sequenza di significato incerto, per la quale non sono disponibili sufficienti dati scientifici che permettano di stabilire l'effettiva innocuità/patogenicità del dato molecolare. Il/la paziente viene informata in merito al risultato, precisando che è comunque un soggetto ad alto rischio.

**NB: In entrambi i casi (risultato non informativo o dubbio) il test genetico non viene esteso ai famigliari.**

Per entrambe le situazioni il medico genetista suggerisce alla paziente di ricontattare il servizio di genetica medica a distanza di 2-3 anni o, in caso di riscontro di VUS3, il genetista stesso provvede ad avvisarla qualora la variante identificata cambi di classe.

*La presa in carico della paziente ritorna allo specialista o MMG inviante.*

## 3) Persona ASINTOMATICA con familiarità positiva e mutazione patogenetica nota

Un soggetto sano risultato positivo al test genetico (carrier della mutazione familiare) sarà considerato a tutti gli effetti soggetto a rischio aumentato.

*Alla persona viene offerta la possibilità di partecipare al consulto multidisciplinare, ovvero un incontro con i vari specialisti (oncologo, chirurgo plastico e chirurgo senologo, ginecologo, senologo, psicologo) per discutere delle opzioni disponibili in termini di terapia e sorveglianza, valutate caso per caso.*



|                                                                                                                                                                    |                                                                                                       |                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <br>Azienda Provinciale<br>per i Servizi Sanitari<br>Provincia Autonoma di Trento | <b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE PER IL CANCRO MAMMARIO EREDO-<br/>FAMILIARE</b> |                   |
|                                                                                                                                                                    |                                                                                                       |                   |
|                                                                                                                                                                    |                                                                                                       | Revisione 03      |
|                                                                                                                                                                    |                                                                                                       | 28 Settembre 2020 |
|                                                                                                                                                                    |                                                                                                       | Pagina 13 di 43   |

#### 7d. CONSULTO MULTISPECIALISTICO: MODALITA' DI ESECUZIONE

- Una volta spiegato e consegnato il referto (spiegazione del significato della mutazione) e relazione genetica alla paziente, il medico genetista propone alla persona affetta / carrier l'inserimento nella lista d'attesa per il consulto multidisciplinare di oncogenetica che ha generalmente cadenza mensile (di regola il penultimo venerdì del mese).
- Successivamente, invia tale lista a tutti gli altri operatori sanitari facenti parte del gruppo di oncogenetica e si fa carico di avvisare la persona portatrice di mutazione relativamente alla data e luogo dell'incontro
- Al termine di ogni consulto verrà redatto un breve sunto delle opzioni terapeutiche e di prevenzione **proposte ad ogni singolo paziente e verrà inserito in SIO come consulto multidisciplinare (8907) con scheda di accesso ambulatoriale diretto, dopo averne chiesto il consenso al consultando.**
- La case manager provvederà a programmare eventuali i controlli e fissare colloqui singoli con gli specialisti qualora richiesti dalle pazienti.
- La data-manager inserirà le informazioni riguardanti i portatori nel database appositamente strutturato.

### 8. STRATEGIE DI PREVENZIONE E TRATTAMENTO

Le strategie che vengono intraprese nelle portatrici di mutazione genetica BRCA (e in parte anche nelle pazienti affette da tumore mammario con mutazione) sono rappresentate da:

- 1) Chemio prevenzione;
- 2) Sorveglianza strumentale attiva;
- 3) Chirurgia profilattica (mastectomia risk reducing e/o salpingo-ovairectomia bilaterale)

#### 8a. CHEMIOPREVENZIONE

##### Donne portatrici di mutazione nota

I tumori mammari correlati a varianti patogenetiche nel gene BRCA1 sono per il 90% circa non endocrino responsivi; al contrario i tumori mammari correlati a varianti patogenetiche nel gene BRCA2 sono per l'80% ormonosensibili.

In considerazione di ciò alcuni studi di farmacoprevenzione hanno valutato l'effetto protettivo dei SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators), come il tamoxifene e il raloxifene per la prevenzione del tumore mammario.



|                                                                                                                                                                            |                                                                                                       |                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <br><b>Azienda Provinciale<br/>per i Servizi Sanitari</b><br>Provincia Autonoma di Trento | <b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE PER IL CANCRO MAMMARIO EREDO-<br/>FAMILIARE</b> |                   |
|                                                                                                                                                                            |                                                                                                       | Revisione 03      |
|                                                                                                                                                                            |                                                                                                       | 28 Settembre 2020 |
|                                                                                                                                                                            |                                                                                                       | Pagina 14 di 43   |

#### AVVIO DELLA DONNA AD ALTO RISCHIO ALLA CHEMIOPREVENZIONE

- La donna verrà informata di questa possibile strategia nel corso del consulto oncogenetico
- Se la donna decide per questa forma di prevenzione discuterà con l'oncologo medico di questa terapia, degli effetti collaterali e verrà seguita dal proprio MMG edotto sulle tempistiche degli esami da effettuare e sulle procedure per evitare/ridurre gli effetti collaterali
- Nel caso in cui il farmaco scelto sia il tamoxifene verrà programmata una visita ginecologica con ecografia transvaginale almeno una volta l'anno
- Nel caso in cui vengano scelti gli inibitori dell'aromatasi adiuvante andrà effettuata valutazione osteometabolica come nelle pazienti che ricevono terapia ormonale con inibitori in fase adiuvante

Tali dati vengono ulteriormente dettagliati nell'allegato 5, pag.33.

#### 8b. SORVEGLIANZA SENOLOGICA

Allo stato dell'arte la sorveglianza attiva per diagnosi precoce è la proposta più comunemente adottata, o comunque, la prima accettata dalla donna con mutazione sia affetta da neoplasia che sana. La riduzione di mortalità associata a tale procedura è stimata intorno al 20% [8,9].

##### SORVEGLIANZA SENOLOGICA ATTIVA PER DIAGNOSI PRECOCE

Sono stati identificati 3 gruppi, contraddistinti da procedure diverse in base alla presenza/assenza di malattia e assetto genetico:

|                                                                                                 |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SOGGETTI AFFETTI DA<br/>TUMORE MAMMARIO CON<br/>MUTAZIONE ACCERTATA<br/>(test positivo):</b> | precedente mastectomia bilaterale                               | (MG)+US annuale (come da follow-up) (cod 87.37.1) + 88.73.1                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                 | precedente mastectomia mono-laterale o intervento conservativo: | RM +MG+(US) annuale (come da follow-up) fino a 69 anni cod 89.99.9 +87.37.1 + (88.37.1)<br><br>MG+(US) annuale (come da follow-up) dopo i 69 anni cod 87.37.1 + (88.73.1)<br><br>NOTA: nel maschio solo MG+US come fa follow-up cod 87.37.1 + 88.73.1 |
|                                                                                                 | precedente ovariectomia                                         | MG+(US) annuale (come da follow-up) fino a 69 anni cod 87.37.1 + (88.73.1) ;<br>RM+MG+(US) annuale (come da follow-up) fino a 69 anni<br>cod 89.99.9 +87.37.1 + (88.37.1)                                                                             |
|                                                                                                 | precedente mastectomia bilaterale                               |                                                                                                                                                                                                                                                       |



Azienda Provinciale  
per i Servizi Sanitari  
Provincia Autonoma di Trento

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE PER IL CANCRO MAMMARIO EREDO-  
FAMIGLIARE**

Revisione 03  
28 Settembre 2020  
Pagina 15 di 43

|                                                                                                                                |                                                                |                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>TUMORE MAMMARIO CON<br/>MUTAZIONE NON<br/>EVIDENTE O VARIANTE A<br/>SIGNIFICATO INCERTO<br/>(VUS)</b>                       |                                                                | (MG)+US annuale (come da follow-up) cod 87.37.1 + 88.73.1       |
|                                                                                                                                | precedente mastectomia mono-laterale o intervento conservativo | MG+(US) annuale (come da follow-up) cod 87.37.1+ (88.73.1)      |
|                                                                                                                                | precedente ovariectomia                                        | MG+(US) annuale (come da follow-up) cod 87.37.1+ (88.73.1)      |
| <b>SOGGETTI NON AFFETTI DA<br/>TUMORE MAMMARIO CON<br/>FAMILIARITÀ POSITIVA E<br/>MUTAZIONE ACCERTATA<br/>(test positivo):</b> | <25 aa                                                         | VISITA SENOLOGICA+ US ANNUALE cod 89.7+ 88.73.1                 |
|                                                                                                                                | 25-34 aa                                                       | RM+VISITA SENOLOGICA+ US ANNUALI cod 89.99.9 +87.7 + 88.37.1    |
|                                                                                                                                | 35-69 aa                                                       | RM+VISITA SENOLOGICA+ MG+US ANNUALI cod 89.99.9 +87.7 + 88.37.1 |
|                                                                                                                                | 70-74 aa                                                       | MG BIENNALE cod 87.37.1                                         |

**NOTA A:** è possibile eseguire l'esame mammografico sulla protesi per visualizzare reperti (micro calcificazioni) altrimenti non riconoscibili all'ecografia;

**NOTA B:** in virtù delle evidenze specifiche, l'approccio in modalità tomosintesi con impiego di 2D sintetiche è proponibile quale alternativa alla mammografia 2D [10].

**NOTA: specifiche relative alla refertazione**

Nei soggetti ad elevato rischio eredo-familiare il referto deve riportare:

- il motivo dell'esame
- la descrizione di eventuali reperti individuati e degli approfondimenti svolti al fine di definirne la natura;
- nelle conclusioni la diagnosi (negatività, benignità, malignità con classificazione cTNM nel caso di diagnosi di tumore) e l'indicazione all'iter successivo (controllo in negativo, controllo a breve distanza di tempo, prosecuzione iter diagnostico mediante ulteriori esami, invio a consulto multidisciplinare/biopsia chirurgica; in questi ultimi casi è necessario specificare se la lesione sia palpabile/non palpabile, necessità di localizzazione pre-chirurgica ecografica/stereotassica e/o di radiogramma del pezzo anatomico per conferma di escissione).



Azienda Provinciale  
per i Servizi Sanitari  
Provincia Autonoma di Trento

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE PER IL CANCRO MAMMARIO EREDO-  
FAMILIARE**

Revisione 03

28 Settembre 2020

Pagina 16 di 43

**AVVIO DELLA DONNA AD ALTO RISCHIO ALLA SORVEGLIANZA ATTIVA**

- la donna verrà contattata direttamente dal servizio di senologia clinica e mammografia di screening dopo il consulto multidisciplinare in cui verranno decise le strategie per organizzare gli esami strumentali in base all'età
- gli appuntamenti successivi saranno forniti alla donna con specifico appuntamento a data prestabilita

**8c. PREVENZIONE GINECOLOGICA: Annessiectomia profilattica**

Come già riportato, le donne con mutazioni nei geni BRCA hanno un rischio incrementato di sviluppare, oltre al tumore mammario, anche il tumore ovarico.

Le attuali Linee Guida Nazionali ed Internazionali [1,6,11] concordano nel considerare l'annessiectomia profilattica (SOB) l'unico intervento efficace per la riduzione dell'incidenza di tumore ovarico e di mortalità nelle pazienti ad alto rischio genetico.

Il timing di tale intervento al proponibile a partenza dai 35-40 anni di età in relazione al progetto riproduttivo [12]. L'età a cui proporre l'intervento va comunque ed in ogni caso modulata sulla base della storia familiare di carcinoma ovarico e delle età di insorgenza della malattia nei familiari.

Nelle donne in età fertile, alla luce delle attuali conoscenze eziopatogenetiche, diversi studi hanno suggerito, come alternativa, la sola salpingectomia bilaterale con conservazione delle ovaie, al fine di preservare la produzione ormonale endogena ("chirurgia ponte"). Attualmente, tuttavia, non ci sono dati sufficienti a supporto della sola chirurgia ponte nelle donne ad alto rischio [13]. Pertanto, la salpingectomia profilattica può essere considerata in donne in età fertile solo all'interno di trial clinici, mentre la salpingo-ovariectomia bilaterale resta lo standard nella pratica clinica.

Secondo una recente revisione della letteratura la salpingo-ovariectomia profilattica nelle donne portatrici di mutazione BRCA, rispetto alla sola sorveglianza, determina una riduzione del rischio di tumore ovarico del 72-88% [14]. Permane un rischio di tumore sieroso peritoneale dopo annessiectomia profilattica compreso tra l'1.9% e il 3.9% [15]. Nelle portatrici sane di mutazione BRCA, è verosimile che l'annessiectomia profilattica in età pre-menopausale riduca anche il rischio di neoplasia mammaria anche se non è chiara l'entità della riduzione [16].

È importante ricordare che, benché la maggior parte delle donne sia asintomatica al momento della chirurgia profilattica di annessiectomia bilaterale, profilattica, possono essere identificati tumori occulti nell'5.1-9.1% della popolazione ad alto rischio [15]. Tuttavia, solo la rimozione completa e bilaterale di tuba e ovaio - unitamente all'ispezione laparoscopica della superficie peritoneale e alla citologia peritoneale - consente l'identificazione di malattia occulta [17].

|                                                                                                                                                                            |                                                                                                        |                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <br><b>Azienda Provinciale<br/>per i Servizi Sanitari</b><br>Provincia Autonoma di Trento | <b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE PER IL CANCRO MAMMARIO EREDO-<br/>FAMIGLIARE</b> | Revisione 03      |
|                                                                                                                                                                            |                                                                                                        | 28 Settembre 2020 |
|                                                                                                                                                                            |                                                                                                        | Pagina 17 di 43   |

## STRATEGIE PROCEDURALI

Durante il consulto oncogenetico multidisciplinare, alla donna BRCA mutata viene spiegato dal ginecologo presente la modalità di prevenzione ginecologica in particolare la sorveglianza clinico strumentale e la possibilità di chirurgia profilattica. Qualora la paziente desideri essere seguita, sarà cura del CM presente al consulto multidisciplinare inviare il nominativo al CM della Ginecologia Oncologica tramite mail a [segreteriaostetriciaginecologias.chiara@apss.tn.it](mailto:segreteriaostetriciaginecologias.chiara@apss.tn.it) oppure tramite telefono al 3358239912 per essere prese in carico dall'ambulatorio Ginecologia Oncogenetica.

La signora verrà contattata per counselling completo sulla prevenzione ginecologica in pazienti con mutazione BRCA 1-2, visita ginecologica, ecografia ginecologica, prelievo per Ca 125 ed in tale sede eventualmente decisa la messa in nota e la tipologia di intervento in relazione al quadro clinico.

La procedura di annessiectomia profilattica viene generalmente eseguita in chirurgia mini-invasiva, richiede anestesia generale, un ricovero in regime ordinario e in genere una degenza di una notte in ospedale. Si allega informativa intervento chirurgico (allegato 6, pag. 36)

A seconda de casi tipo di mutazione, tipologia di terapie in corso, presenza di patologia uterina) può essere indicata anche la rimozione dell'utero e verrà concordata durante la visita specialistica ambulatorio di ginecologia di oncogenetica

L'intervento chirurgico in nota di priorità A, viene eseguito entro 30 giorni dalla messa in lista

( CODICE DIAGNOSI: V8402, CODICE INTERVENTO 6562)

### 8d. RISK REDUCING MASTECTOMY (RRM)

*Come già riportato, le donne asintomatiche con mutazioni nei geni BRCA hanno un rischio incrementato di sviluppare tumore mammario e le donne affette hanno un rischio aumentato di sviluppare un tumore contralaterale.*

#### Donne portatrici BRCA

- Attualmente si ritiene che la chirurgia profilattica della mammella (MRR) rappresenti l'intervento più efficace di riduzione del rischio di sviluppare un CM [20].
- Un recente studio pubblicato nel 2016 riguardante la comparazione tra la mastectomia profilattica bilaterale ed il follow-up clinico ha dimostrato una riduzione del rischio di sviluppare un tumore al seno a fronte di una non migliorata sopravvivenza globale [21].
- Anche se non vi è tuttora uno studio clinico controllato randomizzato che determini l'efficacia della mastectomia profilattica per donne con aumentato rischio di tumore mammario, esistono studi clinici retrospettivi e prospettici che dimostrano l'efficacia della mastectomia bilaterale profilattica nella riduzione dell'incidenza di tumore mammario di circa il 90% (e fino al 100%) nelle donne con predisposizione genetica al tumore mammario [22,23,24,25].





Azienda Provinciale  
per i Servizi Sanitari  
Provincia Autonoma di Trento

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE PER IL CANCRO MAMMARIO EREDO-  
FAMIGLIARE**

Revisione 03

28 Settembre 2020

Pagina 18 di 43

- Vi è, quindi, accordo in letteratura nel definire la riduzione del rischio di neoplasia con la mastectomia profilattica pari circa al 90-95%, mentre la sola annessiectomia profilattica ridurrebbe il rischio di tumore mammario del 40% se eseguita prima dei 40 anni.
- Pur rappresentando la scelta di maggior impatto fisico e psico-sociale, l'efficacia della mastectomia profilattica nel prevenire il carcinoma mammario BRCA-associato risulta quindi ben documentata [26].
- L'opzione della mastectomia profilattica nelle donne ad alto rischio deve essere sempre comunque condivisa in una formale discussione multidisciplinare con relativo documento scritto e firmato da tutti gli specialisti del gruppo.
- Dopo questo primo momento, ne deve seguire uno strettamente chirurgico, in cui il chirurgo senologo e il chirurgo plastico illustrano alla donna le varie opzioni. L'obiettivo di questo colloquio è informare la donna riguardo alla possibile scelta chirurgica per ridurre il rischio oncologico. Lo specialista dovrà pertanto astenersi da opinioni personali e dovrà fornire alla paziente tutto ciò che può essere a lei necessario, per maturare liberamente la scelta.

In particolare dovrà specificare:

- che il rischio di CM, seppur abbattuto del 90-95%, non si azzerava;
- che la morbidità della MRR bilaterale è elevata (intorno al 20%), descrivendo tutte le possibili complicanze postoperatorie;
- che l'intervento è irreversibile e comporta sequele inevitabili, menzionando esplicitamente la perdita di sensibilità del capezzolo (se conservato), la necessità di riadattamento a una differente immagine corporea, possibili parestesie e sensazione dolorose e/o di corpo estraneo, soprattutto a breve termine;
- informazioni sul periodo postoperatorio: durata della convalescenza con limitazione funzionale dell'uso delle braccia e sospensione temporanea di attività sportive e lavorative, utilizzo di reggiseno contenitivo, gestione del dolore postoperatorio;
- la scelta condivisa del tipo di mastectomia e della tecnica di ricostruzione, illustrando alla donna le possibili opzioni in dettaglio e, per quanto possibile, rispettando le preferenze personali in merito al tipo di risultato atteso (si ribadisce in questa fase l'importanza della presenza del chirurgo plastico);
- l'accertamento di aspettative realistiche sul risultato, nella consapevolezza che la mammella ricostruita non è assimilabile all'esito di una procedura di tipo estetico; che il risultato cosmetico può non risultare ottimale o essere del tutto compromesso da una complicanza, che allunga anche i tempi di un recupero psico-fisico;
- la consapevolezza che per ottenere un risultato ottimale possono essere necessarie procedure successive di tipo plastico/estetico, volte a migliorare il risultato cosmetico e a rifinire asimmetrie/imperfezioni o addirittura sanare eventuali complicanze postoperatorie.
- l'adeguata informazione sui pro e contro degli impianti protesici



Per l'elaborazione delle informazioni e per poter permettere alla donna di prendere una decisione consapevole possono essere necessari anche più incontri.

### 8d.1 TECNICA CHIRURGICA

Per quanto riguarda la tecnica chirurgica demolitiva da adottare, pur non essendoci evidenza su quale sia la tecnica ottimale di mastectomia profilattica, vi è accordo nel **preferire tecniche di mastectomia conservativa**. Una review del 2015 non evidenzia, infatti, differenza di sicurezza oncologica significativa dopo mastectomia conservativa versus mastectomia semplice [27]. Le tecniche da preferire e da proporre sono le seguenti:

- skin sparing mastectomy
- nipple sparing mastectomy
- skin reducing mastectomy

La scelta deve essere fatta tenendo conto della morfologia e delle dimensioni di partenza della mammella, degli aspetti clinici, delle preferenze della donna, degli esiti di pregressi interventi e / o di trattamenti di simmetria.

**Non è indicata invece la procedura della biopsia del linfonodo sentinella**

La discussione sulla scelta delle tecniche ricostruttive deve essere fatta con il chirurgo senologo e con il chirurgo plastico tenendo conto degli stessi fattori, ma soprattutto della preferenza della donna, che potrebbe anche decidere di non ricostruire.

Le procedure preoperatorie prevedono:

- RM eseguita entro i sei mesi precedenti;
- consenso informato (vedi allegato 7, pag.37);
- supporto psicologico

Alle pazienti sane con elevato rischio di malattia che non optano per la scelta chirurgica, va sempre offerta la sorveglianza senologica.

( CODICE DIAGNOSI: V8401, CODICE INTERVENTO 8542)

## 9. TERAPIE ONCOLOGICHE DELLE PAZIENTI CON NEOPLASIA MAMMARIA PORTATRICI DI MUTAZIONE

**Al momento il trattamento del tumore mammario in pazienti portatrici di varianti patogenetiche non differisce da quello adottato nelle pazienti della popolazione generale.**

- La maggior parte dei tumori BRCA1 correlati presenta un quadro abbastanza tipico, caratterizzato da un alto grading, dalla negatività dei recettori estro-progestinici e dalla

|                                                                                                                                                                    |                                                                                                                         |                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <br>Azienda Provinciale<br>per i Servizi Sanitari<br>Provincia Autonoma di Trento | <b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>         ASSISTENZIALE PER IL CANCRO MAMMARIO EREDO-<br/>         FAMILIARE</b> |                   |
|                                                                                                                                                                    |                                                                                                                         | Revisione 03      |
|                                                                                                                                                                    |                                                                                                                         | 28 Settembre 2020 |
|                                                                                                                                                                    |                                                                                                                         | Pagina 20 di 43   |

assenza di amplificazione c-erb2. Queste caratteristiche definiscono in genere tumori d'aggressività spiccata e alta attività cinetica. Tuttavia, allo stato attuale, la prognosi di questi tumori non appare significativamente peggiore rispetto a quelli che si manifestano in donne non portatrici.

- In una grossa fetta di studi in **fase preoperatoria** è stato evidenziato un vantaggio dall'aggiunta dei derivati di Sali di platino [32,33] alla chemioterapia con antracicline e taxani in termini di maggiori tassi di risposta patologica completa (che in molti casi correla con un miglioramento della sopravvivenza libera da ricadute) in caso di mutazione BRCA. Infatti, l'assenza di sistemi di riparazione in queste cellule indica una maggiore sensibilità al platino.
- Nella pratica clinica molte pazienti con tumori mammari triplo negativi con mutazione nota o sospetta (quindi in cui il test sia in corso) vengono avviate alla chemioterapia preoperatoria soprattutto se il tumore supera 15-20 mm e quindi vengono prese in carico, dopo consulto preoperatorio, dall'oncologia medica (vedi flow chart).
- Anche nelle pazienti con **malattia metastatica** con mutazione BRCA i Sali di platino hanno dimostrato di essere più efficaci dei taxani in prima linea [34].
- Un'altra categoria di farmaci che nel prossimo futuro avrà un ruolo nelle pazienti con mutazione BRCA è quella dei **PARP inibitori** che agiscono bloccando i meccanismi di riparazione dei singoli filamenti di DNA nelle cellule BRCA mutate che hanno, invece, un deficit di riparazione per ricombinazione omologa.
- Recentemente sono stati riportati i dati dello studio OlampiAD [35], studio di fase III, in malattia metastatica BRCA+ nel quale le pazienti che ricevevano Olaparib avevano una sopravvivenza libera da progressione più lunga del braccio standard (7.0 vs 4.2 mesi; HR per progressione di malattia o morte: 0.58; 95% CI 0.43-0.80;  $p < 0.001$ ), e un raddoppiamento delle risposte obiettive (59,9 vs 28.8%)
- Altri PARP inibitori si stanno affacciando nello scenario delle strategie terapie del tumore mammario metastatico, tra questi Talazoparib sembra molto promettente (studio EMBRACA) [36].

## 10. STRATEGIE DI CONSERVAZIONE DELLA FERTILITA' IN SOGGETTI BRCA MUTATI

- È già noto da tempo che le pazienti con pregresso tumore mammario non presentano un rischio aumentato di ricadute in caso di gravidanza.
- Neanche per le pazienti portatrici di mutazione BRCA 1-2 la gravidanza è detrimental; infatti, un recente studio [31] che ha coinvolto 30 centri nel mondo ha confermato che su 1252 pazienti con tumore al seno portatrice di mutazione BRCA la gravidanza è stata sicura senza peggioramento apparente della prognosi materna ed è stata associata a risultati favorevoli per il feto.

- Infatti, non è stata osservata differenza in termini di sopravvivenza libera da malattia (HR 0.87:95% CI, 0,61-1.23; p=.41) o sopravvivenza globale (HR 0.88:95% CI, 0,50-1.56; p=.66).

## 11. RUOLO DELLA PSICOLOGIA CLINICA

### L'intervento psicologico

- Il counselling oncogenetico costituisce un momento di delicati processi decisionali che fanno riferimento alla sfera psicofisica dei soggetti a rischio e che esigono notevole attenzione, affinché si realizzi un'autentica integrazione tra l'informazione acquisita sulla propria condizione di rischio e la sfera psichica, etica, relazionale e sociale di ciascun soggetto coinvolto.
- L'assessment psicologico, il sostegno e l'eventuale presa in carico psicologica hanno l'obiettivo di offrire uno spazio mentale di contenimento emotivo per l'elaborazione dei vissuti legati alla problematica oncologica eredo-familiare.
- Secondo letteratura, circa il 25% degli individui sottoposti a consulenza genetica oncologica presenta livelli clinicamente rilevanti di sofferenza, ansia e/o depressione riferibili soprattutto ad alcuni ambiti generali: dover far fronte al rischio di ammalare di cancro, problemi pratici, problemi familiari, problemi legati ai figli, cambiamenti emotivi.
- Come già descritto nelle linee guida SIPO già nel 1998 [37,38,39,40], l'intervento psicologico in ambito oncogenetico può facilitare l'adattamento alla condizione di rischio, la gestione dell'impatto dei risultati del test e l'eventuale adesione a programmi di gestione del rischio.
- Gli ambiti e le modalità di intervento clinico dello psicologo sono, quindi, molteplici e la collaborazione con l'UO di Psicologia si concretizza secondo il seguente modello organizzativo: lo psicologo ospedaliero:

- a) partecipa alle riunioni d'équipe integrata multidisciplinare e alle discussioni dei casi clinici,
- b) facilita il processo di comunicazione tra il medico e colei che si sottopone al consulto,
- c) effettua, se necessario, una valutazione psicologica di colei che si sottopone al consulto attraverso colloquio clinico e somministrazione di questionari,
- d) facilita la comunicazione tra colei che si sottopone al consulto e i familiari,
- e) fornisce supporto psicologico specialistico a colei che si sottopone al consulto e ai familiari che ne facciano richiesta;
- f) fornisce consulenza al medico su quel determinato consulto;
- g) esegue la valutazione dei problemi psicosociali/distress/qualità di vita tramite somministrazione di questionari allo scopo di facilitare il riconoscimento e la discussione dei problemi psicosociali nell'équipe dei curanti.

|                                                                                                                                                                           |                                                                                                        |  |                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------|
| <br><b>Azienda Provinciale</b><br>per i Servizi Sanitari<br>Provincia Autonoma di Trento | <b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE PER IL CANCRO MAMMARIO EREDO-<br/>FAMIGLIARE</b> |  |                   |
|                                                                                                                                                                           |                                                                                                        |  | Revisione 03      |
|                                                                                                                                                                           |                                                                                                        |  | 28 Settembre 2020 |
|                                                                                                                                                                           |                                                                                                        |  | Pagina 22 di 43   |

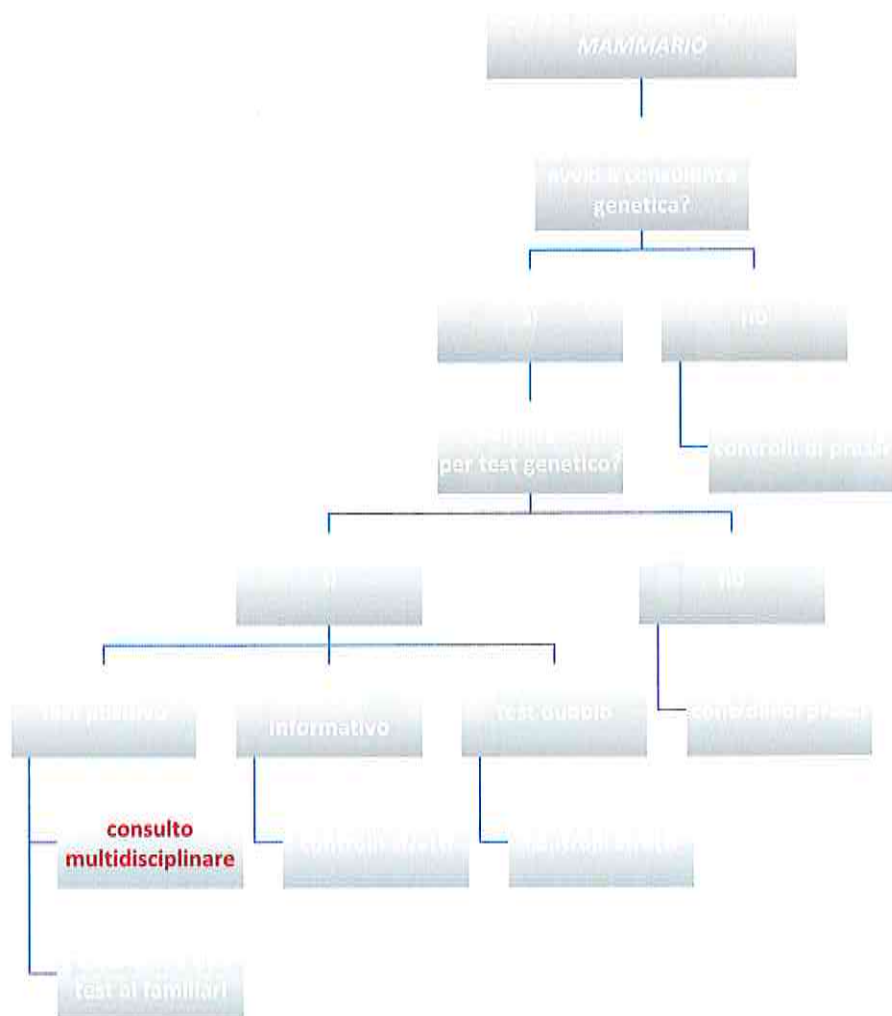
**In fase di consulto multidisciplinare a tutte le donne verrà somministrato l'Emotion Thermometers.**

Le indicazioni per i contatti con la Psicologia ospedaliera vengono lasciati, di routine, a coloro che si sottopongono al counselling genetico, nel corso del consulto multidisciplinare.

## 12. PERCORSO IN SINTESI

- La donna con tumore mammario BRCA mutata (identificata mediante test genetico) viene inviata a consulto multidisciplinare, nel corso del quale alla presenza degli specialisti coinvolti (genetista, chirurgo senologo, chirurgo plastico, ginecologo, oncologo, radiologo, psicologo) le vengono prospettate le possibili opzioni terapeutiche/sorveglianza.
- A tale consulto accede anche la donna sana carrier di mutazione patogenetica.
- Le opzioni terapeutiche/di sorveglianza trattate riguardano sia la mammella che l'ovaio.
- Qualora si ponga indicazione ad un intervento di **mastectomia profilattica**, in accordo con la paziente verrà proposta una rivalutazione psicologica e successivamente una rivalutazione chirurgica (Chirurgo plastico e chirurgo senologo) per le informazioni riguardanti gli interventi ricostruttivi e gli esiti legati agli stessi. Se la paziente decide di proseguire con la procedura chirurgica, verrà inserita in lista d'attesa con priorità C (max 180 gg).
- Verrà quindi presa in carico dalla case manager che si occuperà della programmazione degli esami pre-operatori caso specifici\* tramite la coordinatrice di percorso della chirurgia senologica.
- L'intervento verrà eseguito nelle sale operatorie della Chirurgia Plastica Ricostruttiva e Senologica e prevederà la presenza del chirurgo Senologo che si occuperà della parte demolitiva e del chirurgo Plastico per la ricostruttiva.
- Dopo la dimissione la paziente verrà inviata a controlli ambulatoriali post chirurgici presso gli ambulatori della Chirurgia Plastica ricostruttiva e senologica sino alla completa guarigione.
- Se durante il consulto si propone alla paziente l'intervento di **annessiectomia profilattica** (chiaramente previa valutazione di diversi parametri, quali l'età, il desiderio di maternità, etc.), si illustrerà brevemente la procedura con i relativi pro e contro.
- Se la donna propende per questa scelta, la case manager si occuperà della programmazione degli esami pre-operatori caso specifici e, in accordo con la U.O. di Ginecologia verrà programmato intervento chirurgico. Ciò avviene generalmente in tempi brevi, e comunque in accordo con la paziente 30gg.

*\*Qualora emergessero condizioni cliniche che pongano controindicazioni all'intervento chirurgico si ridiscuterà collegialmente il quadro clinico.*

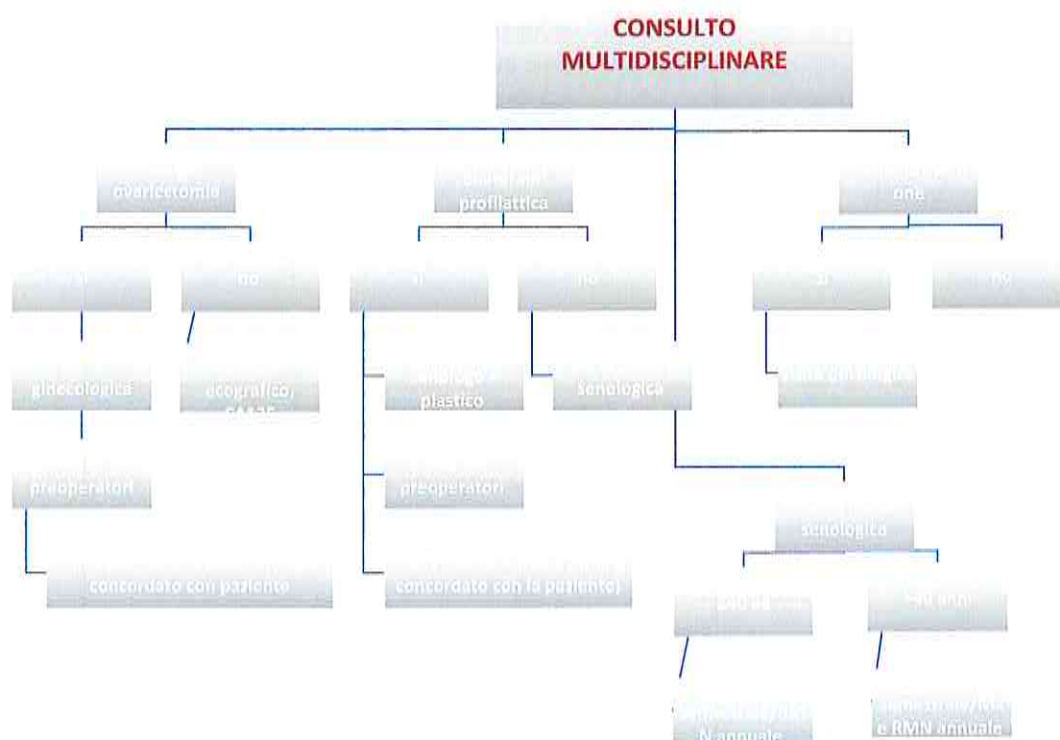


**1- Flow-chart della persona che esegue consulenza genetica**





**2- Flow chart Consulto oncogenetico multi specialistico paziente affetta da ca mammario**



### 3- Flow chart Consulto oncogenetico multi specialistico persona sana ad alto rischio

## 13. DOCUMENTAZIONE

SIO, consulti pre e post-operatori, CC Oncosys, Database oncogenetico.

|                                                                                                                                                                                           |                                                                                                        |                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <br><i>Azienda Provinciale<br/>per i Servizi Sanitari</i><br><small>Provincia Autonoma di Trento</small> | <b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE PER IL CANCRO MAMMARIO EREDO-<br/>FAMIGLIARE</b> |                   |
|                                                                                                                                                                                           |                                                                                                        | Revisione 03      |
|                                                                                                                                                                                           |                                                                                                        | 28 Settembre 2020 |
|                                                                                                                                                                                           |                                                                                                        | Pagina 26 di 43   |

## 14. DATI E INDICATORI

### INDICATORI

|                                  |                                                                                                  |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Codifica dato                    |                                                                                                  |
| Denominazione                    | <b>Numero di pazienti che rispettano i criteri di invio in consulenza oncogenetica (&gt;90%)</b> |
| Descrizione                      | Numero di donne inviate a consulenza oncogetica                                                  |
| Fonti dei dati                   | Database del servizio di genetica/SIO                                                            |
| Periodicità di recupero dei dati | Annuale                                                                                          |

|                                         |                                         |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| Codifica indicatore                     |                                         |
| Denominazione                           | <b>Tasso di positività al test</b>      |
| Descrizione operativa del numeratore    | Numero donne positive al test genetico  |
| Descrizione operativa del denominatore  | Numero donne che eseguono test genetico |
| Fonti dei dati per il numeratore        | Database del servizio di genetica       |
| Fonti dei dati per il denominatore      | Database del servizio di genetica       |
| <b>Periodicità di recupero dei dati</b> | <b>Annuale</b>                          |

|                                        |                                                               |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Codifica indicatore                    |                                                               |
| Denominazione                          | <b>Tasso di partecipazione al consulto multidisciplinare</b>  |
| Descrizione operativa del numeratore   | Numero donne che partecipano all'incontro multispecialistico  |
| Descrizione operativa del denominatore | Numero donne a cui viene proposto incontro multispecialistico |
| Fonti dei dati per il numeratore       | Database del servizio di genetica                             |
| Fonti dei dati per il denominatore     | Database del servizio di genetica                             |
| Periodicità di recupero dei dati       | Annuale                                                       |

Da prevedere, quando possibile, la raccolta della percezione dei pazienti coinvolti nel Percorso attraverso indagini di soddisfazione (questionari, interviste ...)

## 15. DIFFUSIONE E IMPLEMENTAZIONE DEL PDTA

- Nota informativa a tutti i destinatari del PDTA;
- Presentazione del documento ai destinatari per interesse primario e alle Associazioni (LILT);
- Pubblicazione del documento nell'apposita sezione del portale internet APSS  
<https://www.apss.tn.it/percorsi-procedure-protocolli>;

## 16. MONITORAGGIO DEL PERCORSO

A distanza di un anno dalla prima applicazione è previsto un incontro del gruppo di lavoro ristretto per la verifica del percorso attuato e delle eventuali criticità nell'applicazione del Percorso stesso attraverso l'analisi degli indicatori.

Il presente PDTA verrà aggiornato, salvo particolari nuove indicazioni provenienti dalla Evidenza scientifica, ogni 2 anni.

## 17. ALLEGATI

- Allegato 1 Cenni di Anatomia Patologica
- Allegato 2 Modulo di invio dei pazienti a consulenza oncogenetica
- Allegato 3 Informativa per l'esecuzione del test genetico
- Allegato 4 Consenso informato all'esecuzione del test genetico
- Allegato 5 Cenni di Chemioprevenzione
- Allegato 6 Consenso Informato all'intervento di salpingovarietomia profilattica
- Allegato 7 Consenso Informato all'intervento di mastectomia di riduzione rischio oncologico (MMR)

## 18. ELENCO DESTINATARI

SERVIZIO DI SENOLOGIA CLINICA E SCREENING MAMMOGRAFICO  
 UO ONCOLOGIA MEDICA  
 UO CHIRURGIA PLASTICA/RICOSTRUTTIVA/SENOLOGICA  
 UO OSTETRICIA E GINECOLOGIA  
 PMA ARCO  
 SERVIZIO DI GENETICA  
 SERVIZIO DI PSICOLOGIA CLINICA  
 RETE CLINICA BREAST UNIT

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                        |                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <br>Azienda Provinciale<br>per i Servizi Sanitari<br>Provincia Autonoma di Trento<br>Servizi Sanitari<br>Provincia Autonoma di<br>Trento<br> | <b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE PER IL CANCRO MAMMARIO EREDO-<br/>FAMIGLIARE</b> |                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                        | Revisione 03                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                        | 28 Settembre 2020                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                        | Pagina 28 di 43                                                      |
| <br>Azienda Provinciale<br>per i Servizi Sanitari<br>Provincia Autonoma di Trento<br>Servizi Sanitari<br>Provincia Autonoma di<br>Trento<br> | <b>CENNI DI ANATOMIA<br/>PATOLOGICA</b>                                                                | terapeutico assistenziale<br>del tumore mammario<br>eredo-famigliare |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                        | Rev.                                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                        | Data:                                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                        | Pagina                                                               |

### Classificazione molecolare del carcinoma mammario

Studi di profilazione genica hanno permesso di individuare quattro sottotipi di carcinomi infiltranti della mammella a differente prognosi: Luminali A, Luminali B, HER 2 positivi, Tipo basale [41].

Nella pratica clinica non è possibile utilizzare i profili genici, tuttavia, la valutazione immunoistochimica dei recettori ormonali (estrogeno e progesterone), dello stato di HER2 (coadiuvato da metodiche di ibridizzazione in situ) e del Ki67 trova una buona corrispondenza con essi, e permette di identificare i seguenti sottogruppi di carcinoma mammario, per i quali differiscono anche le indicazioni terapeutiche sistemiche adiuvanti [42]:

1. Luminali A → secondo la Consensus Conference di St Gallen 2013 [43] sono tumori con recettori estrogenici positivi, recettori progestinici positivi con valore di positività superiore al 20%, HER2 negativo (score 0 e 1 e 2 non amplificato) e basso Ki67 (secondo S. Gallen 2015 cut-off  $\leq 20\%$  o pari alla mediana del laboratorio locale [44], tenendo anche in considerazione il grading [45]).
2. Luminali B (HER2 negativi) → recettori estrogenici positivi, HER2 negativo e almeno uno dei seguenti caratteri: recettori progestinici  $< 20\%$  o Ki-67 elevato [43].
3. Luminali B (HER2 positivi) → recettori estrogenici positivi, HER2 sovraespresso (3+ alla immunoistochimica) o amplificato (FISH, ISH, SISH), qualsiasi valore di Ki-67 e di recettori progestinici [43].
4. HER2-positivi (non luminali) → HER2 sovraespresso (3+ all'immunoistochimica) o amplificato ed entrambi i recettori ormonali negativi [43].
5. Triplo- negativi → assenza di espressione dei recettori ormonali e negatività di HER2 (score 0 e 1 e 2 non amplificato) [43].

### Aspetti anatomopatologici nei carcinomi mammari BRCA mutati

I medesimi studi di profilo di espressione genica mostrano come i carcinomi mammari associati a mutazioni di BRCA1 siano, nel 60-70% dei casi, di tipo basale [41].

E' noto che il gruppo dei carcinomi mammari di tipo basale si sovrappone, almeno in gran parte (70-80%) (2), a quello dei carcinomi triplo negativi (CTN); di conseguenza, non stupisce che il 70-90% dei carcinomi mammari associati a mutazioni di BRCA1 siano CTN [41].

I CTN rappresentano il 15-20% dei carcinomi mammari [46]; dal punto di vista bio-patologico, essi mostrano, nella gran parte dei casi:

- elevato grado istologico





Azienda Provinciale  
per i Servizi Sanitari  
Provincia Autonoma di Trento

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE PER IL CANCRO MAMMARIO EREDO-  
FAMILIARE**

Revisione 03

28 Settembre 2020

Pagina 29 di 43

- elevato indice proliferativo Ki67
- mutazione di p53 [47]
- espressione di citocheratine di tipo basale [42].

All'interno del gruppo dei CTN, la frequenza di mutazioni di BRCA1 è stata, in uno studio di pazienti non selezionati, pari al 15% [48]; tale frequenza oscilla tra il 10 e il 25% in caso di insorgenza in età inferiore a 50 anni (indipendentemente dalla presenza o meno di familiarità) [49].

I carcinomi mammari BRCA2 mutati sono generalmente di tipo luminale, non mostrando sostanziali differenze rispetto a quelli non BRCA mutati [41].

Aspetti anatomopatologici in carcinomi mammari che insorgono in altri contesti ereditari: allo stato dell'arte, gli aspetti anatomopatologici e biopatologici in caso di carcinomi mammari che insorgono negli altri principali contesti ereditari (sindrome di Li-Fraumeni e sindrome di Cowden) non differiscono significativamente rispetto ai controlli, pur nella scarsità o assenza di studi specifici [41].

|                                                                                                                                                                    |                                                                                                        |                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <br>Azienda Provinciale<br>per i Servizi Sanitari<br>Provincia Autonoma di Trento | <b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE PER IL CANCRO MAMMARIO EREDO-<br/>FAMIGLIARE</b> |                   |
|                                                                                                                                                                    |                                                                                                        | Revisione 03      |
|                                                                                                                                                                    |                                                                                                        | 28 Settembre 2020 |
|                                                                                                                                                                    |                                                                                                        | Pagina 30 di 43   |

|                                                                                                                                                                     |                                                                                               |                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Azienda Provinciale<br>Servizi Sanitari<br>Provincia Autonoma di<br>Trento<br><br> | <b>Allegato n. 2</b><br><br><b>MODULO DI INVIO DEI PAZIENTI<br/>A CONSULENZA ONCOGENETICA</b> | Percorso diagnostico<br>terapeutico assistenziale<br>del tumore mammario<br>eredo-famigliare |
|                                                                                                                                                                     |                                                                                               | Rev.                                                                                         |
|                                                                                                                                                                     |                                                                                               | Data:                                                                                        |
|                                                                                                                                                                     |                                                                                               | Pagina                                                                                       |

### RICHIESTA CONSULENZA GENETICA BREAST UNIT

| DATI<br>IDENTIFICATIVI<br>E RECAPITI | ISTOTIPO | NOTIZIE CLINICHE<br>(STADIO MALATTIA)                                             | INIZIO<br>TRATTAMENTO | PRIORITA<br>'                     | FAMILIARI<br>TA' | DATA<br>APPUNTA<br>ENTO |
|--------------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|------------------|-------------------------|
| NOME E<br>COGNOME                    |          | PAZIENTE DA<br>SOTTOPORRE AD <input type="checkbox"/><br>INTERVENTO<br>CHIRURGICO |                       | ALTA<br><input type="checkbox"/>  |                  |                         |
| DATA DI<br>NASCITA                   |          |                                                                                   |                       |                                   |                  |                         |
| RESIDENZA                            |          | PAZIENTE <input type="checkbox"/><br>SOTTOPOSTA A<br>INTERV CHIRURGICO<br>IN DATA |                       | MEDIA<br><input type="checkbox"/> |                  |                         |
| RECAPITI<br>TELEFONICI               |          |                                                                                   |                       | BASSA<br><input type="checkbox"/> |                  |                         |
|                                      |          | CANDIDATA A CHT<br>NEOADIUVANTE <input type="checkbox"/>                          |                       |                                   |                  |                         |
|                                      |          | PAZIENTE <input type="checkbox"/><br>METASTATICA                                  |                       |                                   |                  |                         |

La tabella viene inviata dalla Case Manager tramite email al personale del servizio di genetica (IP, AS) ([cristina.campestrini@apss.tn.it](mailto:cristina.campestrini@apss.tn.it); [roberta.moreschini@apss.tn.it](mailto:roberta.moreschini@apss.tn.it), [aurora.paoli@apss.tn.it](mailto:aurora.paoli@apss.tn.it)); il personale medico del servizio di genetica analizza il caso ed in base alla priorità assegnata viene fissato un appuntamento a CUP, che il personale del servizio re-invia, alla Case manager tramite mail, la tabella con data e ora della visita c/o prelievo ematico congiunto (qualora necessario).



## INFORMATIVA PER L'ESECUZIONE DEL TEST GENETICO

Percorso diagnostico  
terapeutico assistenziale  
del tumore mammario  
eredo-famigliare

Rev.

Data:

Pagina



UNIVERSITÀ  
DI TRENTO

Università degli Studi di Trento  
CIBIO-DMA  
Diagnostica Molecolare Avanzata  
Direttore Sanitario: Dott.ssa Valentina Greco  
Direttore CIBIO: Prof. Alessandro Quattrone  
Pag. 1 di 2

### INFORMATIVA PER L'ESECUZIONE DELL'ANALISI GENETICA PER LA RICERCA DI MUTAZIONI DEI GENI *BRCA1* E *BRCA2*

La maggior parte dei tumori sono sporadici, cioè insorgono senza che il soggetto abbia una particolare storia familiare per tale patologia. Vi è tuttavia una minoranza di casi in cui esiste una predisposizione genetica, dovuta alla presenza di mutazioni trasmissibili in geni specifici (tumori ereditari), che conferisce all'individuo che ne è portatore un rischio di sviluppare la malattia superiore a quello della popolazione generale.

Il tumore mammario è la neoplasia più frequente nella donna ed è sporadico nella maggior parte dei casi. Si calcola, però, che sia presente una predisposizione ereditaria nel 5-10% dei casi, in parte riconducibile a mutazioni in due geni: *BRCA1* e *BRCA2*.

I geni *BRCA1* e *BRCA2* sono geni oncosoppressori, contengono informazioni per la sintesi di due proteine coinvolte nel mantenimento dell'integrità del genoma e, in particolare, nel fenomeno di riparazione del DNA in seguito a danni o rotture. Il meccanismo di trasmissione è autosomico dominante a penetranza incompleta (ovvero, non tutti i soggetti portatori di mutazione sviluppano la malattia).

Un individuo (maschio o femmina) portatore di una mutazione ha la probabilità del 50% (1 su 2) di trasmettere la mutazione (non la malattia) ai figli, indipendentemente dal sesso. Mutazioni nei due geni determinano un rischio incrementato di tumore mammario e ovarico nella donna; più nel dettaglio, tale rischio è pari circa al 50-60% per il tumore mammario (per mutazioni nei geni *BRCA1* e *BRCA2*) e del 20-40% per il tumore ovarico, per mutazioni rispettivamente nel gene *BRCA2* e nel gene *BRCA1*. Mutazioni nel gene *BRCA2*, e solo in rari casi nel gene *BRCA1*, possono essere associate anche al tumore mammario maschile ed al tumore alla prostata.

#### TEST GENETICO

Il test genetico per la ricerca delle mutazioni nei geni *BRCA1* e *BRCA2* è indicato, previa consulenza genetica, nei casi in cui la storia clinica del paziente o la storia familiare siano suggestive della presenza di una specifica patologia/predisposizione genetica, e pertanto di un rischio superiore a quello della popolazione generale.

Scopo del test è di individuare, qualora presente, una mutazione genetica associata alla malattia tumorale, al fine di adottare le misure più idonee dal punto di vista terapeutico, di sorveglianza, preventive, etc. E', inoltre, di utilità per i familiari dell'affetto, in quanto consente di identificare eventuali altri soggetti a rischio di sviluppare tumori.

I test per l'identificazione delle alterazioni genetiche responsabili delle forme ereditarie di carcinoma mammario/ovarico consistono nella ricerca di mutazioni costitutive, ovvero nell'identificazione di specifiche varianti alleliche nei geni noti associati a tali forme, principalmente *BRCA1* e *BRCA2*. L'analisi viene normalmente eseguita su un campione di DNA genomico estratto da un prelievo di sangue periferico.

Il test *BRCA* può essere eseguito anche su tessuto tumorale (identificazione di mutazioni somatiche). Per verificare se la variante è presente in tutte le cellule dell'organismo (e quindi è ereditaria), occorre analizzare anche un tessuto sano, quale il sangue.

Il test fornito dal laboratorio CIBIO-DMA si basa sulla nuova tecnologia di sequenziamento massivo parallelo (NGS) e permette di analizzare l'intera sequenza codificante e le giunzioni introne/esone dei due geni *BRCA1* e *BRCA2*. Il test permette di individuare variazioni della sequenza del DNA



DMA  
Diagnostica Molecolare Avanzata

CIBIO-DMA  
Diagnostica Molecolare Avanzata  
via Sommarive, 9 - 38128, Trento  
email: cibiodma@unitn.it  
tel. laboratorio 0461 283261  
tel. studio 0461 283267

|                                                                                                                                                                     |                                                                                                        |                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>Azienda Provinciale<br>per i Servizi Sanitari<br>Provincia Autonoma di Trento  | <b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE PER IL CANCRO MAMMARIO EREDO-<br/>FAMIGLIARE</b> | Revisione 03                                                                                 |
|                                                                                                                                                                     |                                                                                                        | 28 Settembre 2020                                                                            |
|                                                                                                                                                                     |                                                                                                        | Pagina 32 di 43                                                                              |
| Azienda Provinciale<br>Servizi Sanitari<br>Provincia Autonoma di<br>Trento<br><br> | <b>Allegato n. 4</b><br><br><b>CONSENSO INFORMATO PER<br/>L'ESECUZIONE DEL TEST<br/>GENETICO</b>       | Percorso diagnostico<br>terapeutico assistenziale<br>del tumore mammario<br>eredo-famigliare |
|                                                                                                                                                                     |                                                                                                        | Rev.                                                                                         |
|                                                                                                                                                                     |                                                                                                        | Data:                                                                                        |
|                                                                                                                                                                     |                                                                                                        | Pagina                                                                                       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                 |                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <br>UNIVERSITÀ DEGLI STUDI<br>DI TRENTO<br><br><br>CIBIO-DMA<br>CENTRO ITALIANO DI BIOLOGIA MOLECOLARE | <b>MODULO<br/>CONSENSO INFORMATO<br/>ALL'ESECUZIONE DI TEST GENETICI E<br/>AL TRATTAMENTO DEI DATI GENETICI</b> | <b>MOD-04</b><br>Rev. N°06<br>Pag. 1 di 2 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|

COGNOME \_\_\_\_\_ NOME \_\_\_\_\_

DATA DI NASCITA \_\_\_\_\_ LUOGO DI NASCITA \_\_\_\_\_

RESIDENTE IN VIA/PIAZZA \_\_\_\_\_ N \_\_\_\_\_ CITTA' \_\_\_\_\_ PROV \_\_\_\_\_ CAP \_\_\_\_\_

CODICE FISCALE \_\_\_\_\_

TEST GENETICO RICHIESTO \_\_\_\_\_

Io sottoscritto/a \_\_\_\_\_  
in seguito ad un colloquio personale con il/la Dr./Dr.ssa \_\_\_\_\_  
medico della struttura/ospedale \_\_\_\_\_

#### DICHIARO

- di aver ricevuto una dettagliata informazione sul test genetico proposto e di aver compreso utilità, limiti e significato dei possibili risultati (anche inattesi);
- di aver compreso che l'esito del suddetto test può comportare conseguenze mediche e psicologiche per me e per la mia famiglia;
- di aver avuto modo di porre tutte le domande che ho ritenuto opportune e di aver ricevuto risposte che considero esaurienti dal Dr/ Dr.ssa \_\_\_\_\_
- di aver ricevuto l'informativa relativa al test genetico e al trattamento dei dati genetici.

E pertanto liberamente

#### ACCONSENTO

che venga effettuato il prelievo di sangue per suddetto test genetico

- ☐ a me medesimo
- ☐ al figlio o tutelato/affidato: \_\_\_\_\_
- Genitore /Tutore C.I. n. \_\_\_\_\_

#### ESPRIMO

- il consenso all'utilizzo del materiale genetico, ottenuto dal campione biologico prelevato, esclusivamente per il/i test genetico/i sopra indicato/i. ☐ SI ☐ NO
- il consenso al trattamento dei propri dati personali e sensibili, e in particolare dei dati genetici, per le finalità di diagnosi e cura. ☐ SI ☐ NO

|                                                             |                  |                                     |                    |
|-------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------|--------------------|
| Redazione<br>Responsabile di settore<br>Genetica Molecolare | Verifica<br>RSGQ | Approvazione<br>Direttore CIBIO-DMA | Data<br>24/01/2018 |
|-------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------|--------------------|

|                                                                                                                                                                            |                                                                                                        |                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <br><b>Azienda Provinciale<br/>per i Servizi Sanitari</b><br>Provincia Autonoma di Trento | <b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE PER IL CANCRO MAMMARIO EREDO-<br/>FAMIGLIARE</b> | Revisione 03      |
|                                                                                                                                                                            |                                                                                                        | 28 Settembre 2020 |
|                                                                                                                                                                            |                                                                                                        | Pagina 33 di 43   |
|                                                                                                                                                                            |                                                                                                        |                   |

|                                                                                                                                                                         |                                                                            |                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Azienda Provinciale<br/>Servizi Sanitari</b><br>Provincia Autonoma di<br>Trento<br> | <b>Allegato n.5</b><br><br><b>CENNI DI ONCOLOGIA<br/>CHEMIOPREVENZIONE</b> | Percorso diagnostico<br>terapeutico assistenziale<br>del tumore mammario<br>eredo-famigliare |
|                                                                                                                                                                         |                                                                            | Rev.                                                                                         |
|                                                                                                                                                                         |                                                                            | Data:                                                                                        |
|                                                                                                                                                                         |                                                                            | Pagina                                                                                       |

Una metanalisi pubblicata da Cuzick et al. nel 2013 [50] ha analizzato i dati di 9 studi randomizzati che hanno comparato l'assunzione di un SERM versus placebo in 83399 donne non affette da tumore mammario, confermando una riduzione globale del 38% d'incidenza di questa neoplasia a fronte di un significativo rialzo del rischio di eventi tromboembolici [Odds Ratio 1.73 (95%CI 1.47 e 2.05)].

|             | N         | Recruitment period | Treatment groups and daily dose                                                 | Treatment duration (years) | Entry criteria                                                    | Present status               | Median follow up (months) |
|-------------|-----------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| Marsden     | 2471      | 1986-96            | Placebo (1233)<br><br>Tamoxifen 20 mg (1238)                                    | 5-8                        | High risk, family history                                         | Blinded, further follow up   | 171.6 (153.9-184.0)       |
| IBIS-I      | 7109      | 1992-2001          | Placebo (3566)<br><br>Tamoxifen 20 mg (3573)                                    | 5                          | Greater than 2 times relative risk                                | Blinded, further follow up   | 96 (80.1-117.1)           |
| NSABP-P1    | 13205     | 1992-97            | Placebo (6707)<br><br>Tamoxifen 20 mg (6681)                                    | 5                          | >1.6% 5year risk                                                  | Unblinded, no follow up      | 57.5 (35.4-64.9)          |
| Italian     | 5408      | 1992-97            | Placebo (2708)<br><br>Tamoxifen 20 mg (2700)                                    | 5                          | Normal risk, women with hysterectomy                              | Unblinded, further follow up | 139.6 (122.0-146.1)       |
| MORE/CORE   | 7705/6511 | 1994-98/1998-2002  | Placebo (2576) Raloxifene 60 mg (2557)/ Placebo (2576) Raloxifene 120 mg (2572) | 4/8                        | Normal risk, postmenopausal women with osteoporosis               | Unblinded, no follow up      | 71.3 (47.1-95.4)          |
| RUTH        | 10101     | 1998-2000          | Placebo (5057)<br><br>Raloxifene 60 mg (5044)                                   | 5                          | Normal risk, postmenopausal women with established or risk of CHD | Unblinded, no follow up      | 66.7 (60.1-72.3)          |
| STAR        | 19490     | 1999-2004          | Raloxifene 60mg (9875)<br><br>Tamoxifen 20 mg (9872)                            | 5                          | >1.6% 5year risk post-menopausal risk                             | Unblinded, no follow up      | 81 (60.8-96.6)            |
| PEARL       | 8856      | 2001-07            | Placebo(2852)<br><br>Lasofoxifene 0.5 mg (2852)<br><br>Lasofoxifene 0.25(2852)  | 5                          | Normal risk, postmenopausal women with osteoporosis               | Blinded, no follow up        | 59.6 (58.8-60.1)          |
| GENERATIONS | 9354      | 2004-09            | Placebo (4678)<br><br>Arzoxifene 20 mg (4676)                                   | 4                          | Normal risk, postmenopausal women with low BMD or osteoporosis    | Unblinded, no follow up      | 54.3 (285.3-56.1)         |

- Riduzione del 38% del rischio di incidenza (HR 0.62, 95% CI 0.56-0.69)
- Necessario trattare 42 donne per prevenire un evento "carcinoma mammario" nei primi 10 anni di follow-up.
- La riduzione era maggiore nei primi 5 anni che dal 5° al 10° anno (42%, HR 0.58, 0.51-0.66; p<0.0001 vs 25%, 0.75, 0.61-0.93; p=0.007)



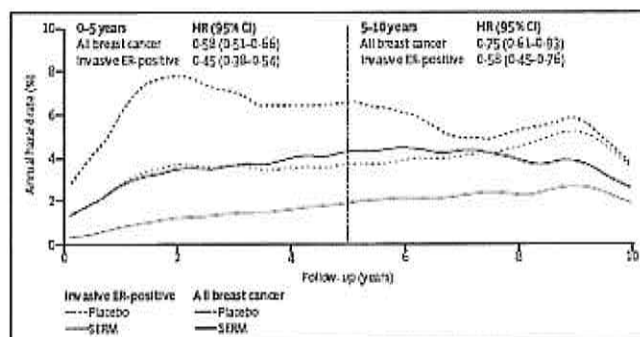


Figure 2: Annual hazard rate for all breast cancers (including ductal carcinoma in situ) and invasive ER-positive breast cancer in years 0-10 with fixed-effects models<sup>11</sup>

- Il **tamoxifene**, farmaco normalmente usato nella fase adiuvante e metastatica del tumore mammario, è stato ampiamente studiato anche in altre tipologie di soggetti, come ad esempio le donne sane ad alto rischio e le pazienti con carcinoma intraduttale (DCIS, ductal carcinoma in situ). Quattro studi di fase III hanno riportato i risultati più significativi:

NSABP P-1, Royal Marsden, Studio Italiano di Prevenzione con Tamoxifene ed IBIS 1.

- Lo **studio NSABP P-1** [51] ha confermato una riduzione di rischio di tumore mammario invasivo del 49% ( $p < .00001$ ), di tumore non invasivo del 50% ( $p < .002$ ) ed in generale dei tumori ormonoresponsivi del 69%. Non è stata evidenziata alcuna significativa diminuzione d'incidenza dei tumori non ormonosensibili. Di contro, il farmaco ha provocato, soprattutto nelle donne in post menopausa, un'aumentata incidenza di carcinomi dell'endometrio e di eventi tromboembolici.
- I dati dello **studio Royal Marsden** [52] pubblicati con un follow up mediano di 20 anni non mostrano una riduzione significativa del rischio di tumore mammario durante la fase di trattamento, bensì in fase post-terapia.
- Lo **Studio Italiano di Prevenzione con Tamoxifene** [53], che ha randomizzato donne sane isterectomizzate a tamoxifene vs placebo, ha confermato nei due gruppi, ad un follow up mediano di 11 anni, un'incidenza simile di tumore mammario nelle pazienti sottoposte ad ovariectomia bilaterale e nelle donne a basso rischio di neoplasia ormonosensibile, mentre ha riportato una riduzione d'incidenza nelle donne ad alto rischio sottoposte a tamoxifene (RR 0.24, 95%CI 0.10-0.59).
- Lo **studio IBIS 1** [54] ad un follow up mediano di 8 anni, ha confermato un effetto preventivo di tamoxifene costante nel tempo. Il tamoxifen ha quindi dimostrato ridurre il rischio di sviluppare un tumore mammario ormonoresponsivo.
- I dati relativi alle portatrici sane portatrici di BRCA1/2 sono molto limitati
- Una metanalisi pubblicata nel 2015 ha invece riportato una significativa riduzione del rischio di carcinoma mammario controlaterale, pari al 53% e al 61% nelle donne con mutazione rispettivamente di BRCA1 e BRCA2 [55].
- Grazie a questi dati l'uso del tamoxifen e del raloxifene (solo in menopausa) è stato approvato dall'FDA per la riduzione del rischio di carcinoma mammario nelle donne ad elevato rischio secondo il modello di Gail ( $> 1,66\%$  a 5 anni).

- Nel 2013 il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in Gran Bretagna ha pertanto incluso nelle linee guida l'utilizzo per 5 anni di tamoxifene come farmaco preventivo nelle donne sane di qualsiasi età ma ad alto rischio di tumore mammario c/o di raloxifene nelle medesime pazienti in post menopausa.
- Nel resto dell'Europa, ad eccezione del regno Unito, l'uso dei SERMs in chemio prevenzione è tuttora off-label.
- In Italia, con la determina del 29.11.2017, AIFA ha inserito il tamoxifen nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN per il trattamento preventivo del carcinoma mammario in donne ad alto rischio (donne ad elevato rischio secondo il modello di Gail > 1,66% nei futuri 5 anni [56] o con un rischio > 8% a 10 anni nella decade 40-50 anni o > 30% lifetime secondo il modello Tyrer-Cuzick [57]).
- Oltre ai SERMs altre molecole sono state impiegate e sono tuttora oggetto di studio in trials di farmacoprevenzione.
- Gli **inibitori dell'aromatasi**, ad esempio, largamente utilizzati nel trattamento delle pazienti già affette da tumore mammario, sono stati valutati in due importanti studi di farmaco prevenzione nelle donne ad alto rischio in postmenopausa, l' IBIS II [58] e il MAP.3 [59]: il primo ha confermato una riduzione del rischio di incidenza annuale del 65% a fronte di uno spettro di tossicità accettabile, il secondo, tuttora in corso, ha già mostrato, dopo una mediana di follow up di 5 anni, un'incidenza di tumore mammario del 2% nel gruppo anastrozolo versus 4% nel gruppo placebo (HR 0.47,95% CI 0.32, 0.68: p< 0.0001). Gli effetti collaterali più frequenti sono rappresentati da disturbi a carico dell'apparato muscolo scheletrico e vascolare.
- Altro farmaco che è stato preso in considerazione in chemio prevenzione è stato la fenretinide 200 mg/die per 5 anni [60]. Tuttavia, in considerazione della mancanza di dati certi circa l'efficacia, l'utilizzo di questo agente fenretinide come farmaco di prevenzione non è attualmente indicato dalle principali linee guida internazionali.
- L'uso dei **contraccettivi orali** [61] viene indicato in diversi studi come protettivo nei confronti dello sviluppo di tumore ovarico nelle pazienti con varianti patogenetiche nei geni BRCA. Dati contrastanti sono, invece, emersi per quanto riguarda l'insorgenza di tumore mammario, soprattutto in rapporto all'età di inizio dell'assunzione e alla durata della stessa. Va sottolineato comunque che, al di là dei risultati incoraggianti di questi studi, la chemioprevenzione non può essere attualmente considerata un'alternativa alla prevenzione primaria ma piuttosto un suo complemento.

|                                                                                                                                                                     |                                                                                                                     |                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>Azienda Provinciale<br>per i Servizi Sanitari<br>Provincia Autonoma di Trento  | <b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE PER IL CANCRO MAMMARIO EREDO-<br/>FAMIGLIARE</b>              | Revisione 03                                                                                 |
|                                                                                                                                                                     |                                                                                                                     | 28 Settembre 2020                                                                            |
|                                                                                                                                                                     |                                                                                                                     | Pagina 36 di 43                                                                              |
| Azienda Provinciale<br>Servizi Sanitari<br>Provincia Autonoma di<br>Trento<br><br> | <b>Allegato n. 6</b><br><br><b>CONSENSO INFORMATO<br/>ALL'INTERVENTO DI SALPINGO-<br/>OVARIECTOMIA PROFILATTICA</b> | Percorso diagnostico<br>terapeutico assistenziale<br>del tumore mammario<br>eredo-famigliare |
|                                                                                                                                                                     |                                                                                                                     | Rev.                                                                                         |
|                                                                                                                                                                     |                                                                                                                     | Data:                                                                                        |
|                                                                                                                                                                     |                                                                                                                     | Pagina                                                                                       |

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari  
 Provincia Autonoma di Trento

|                                                                                                 |                                                                       |                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Ospedale Santa Chiara – Trento<br>U.O. Ginecologia ed Ostetricia<br>Direttore Dr. Saverio Tateo | Scheda informativa<br><b>Laparoscopia</b><br>per patologia annessiale | Prot n°<br>Versione 1.1<br>17/06/2014<br>Pagina 1 di 5 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|

Gentile Signora ...

crediamo che un'adeguata informazione rappresenti un elemento indispensabile nella dinamica di svolgimento di ogni attività sanitaria e costituisca una parte essenziale del piano diagnostico, terapeutico ed assistenziale.

Per tale motivo puntiamo ad assicurarLe una buona informazione, che Le permetta di divenire, il più possibile, partecipe dell'impegno comune alla tutela della Sua salute e di affidarsi con consapevolezza alla competenza dei professionisti sanitari.

Le informazioni contenute in questa scheda mirano ad illustrare modalità di esecuzione, benefici, effetti collaterali e rischi nonché le valide alternative al trattamento sanitario che Le è stato proposto. Tali informazioni tuttavia, in relazione al loro carattere generale, non sostituiscono il più esteso ed articolato colloquio informativo tra medico e paziente.

Potrà sempre trovare, pertanto, un medico specialista disponibile per rispondere ad ogni ulteriore richiesta di chiarimento che Lei vorrà rivolgere e per aiutarLa a fronteggiare eventuali incertezze o paure.

La procedura diagnostica/terapeutica prescritta trova indicazione in considerazione della sintomatologia/patologia riscontrata e del quesito diagnostico formulato:



|                                                                                                                                                                    |                                                                                                        |                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <br>Azienda Provinciale<br>per i Servizi Sanitari<br>Provincia Autonoma di Trento | <b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE PER IL CANCRO MAMMARIO EREDO-<br/>FAMIGLIARE</b> |                   |
|                                                                                                                                                                    |                                                                                                        | Revisione 03      |
|                                                                                                                                                                    |                                                                                                        | 28 Settembre 2020 |
|                                                                                                                                                                    |                                                                                                        | Pagina 37 di 43   |

|                                                                                                                                                                 |                                                                                                                  |                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Azienda Provinciale<br>Servizi Sanitari<br>Provincia Autonoma di<br>Trento<br> | Allegato n. 7<br><br><b>CONSENSO INFORMATO<br/>INTERVENTO di MASTECTOMIA di<br/>RIDUZIONE RISCHIO ONCOLOGICO</b> | Percorso diagnostico<br>terapeutico assistenziale<br>del tumore mammario<br>eredo-famigliare |
|                                                                                                                                                                 |                                                                                                                  | Rev.                                                                                         |
|                                                                                                                                                                 |                                                                                                                  | Data:                                                                                        |
|                                                                                                                                                                 |                                                                                                                  | Pagina                                                                                       |

Dichiarazione di avvenuta informazione e di espressione del consenso all'atto medico

Io sottoscritto/a \_\_\_\_\_

Nato/a il \_\_\_\_\_

Dichiaro di essere stata informata in modo a me chiaro e comprensibile dal/la

Dr/Dr.ssa Chirurgo Senologo \_\_\_\_\_ e dal

Dr/Dr.ssa Chirurgo Plastico \_\_\_\_\_ in merito al

trattamento chirurgico di MASTECTOMIA PROFILATTICA Destra/ Sinistra / Bilaterale In anestesia generale.

In Merito all'indicazione all'intervento, dichiaro che essa è frutto della mia libera scelta, avvenuta in tempi e modi adeguati alle mie necessità, in considerazione delle seguenti premesse:

- accertato Alto rischio personale di sviluppare un tumore alla mammella documentato da un test genetico positivo;
- discussione di tutte le opzioni alternative disponibili di riduzione del rischio (prevenzione primaria e secondaria, in particolare: controlli clinico-- strumentali ravvicinati basati sull'utilizzo periodico della risonanza magnetica);
- discussione Multidisciplinare del mio caso specifico, con approvazione da parte del team di specialisti dell'appropriatezza della mia opzione per la mastectomia, come attestato dal documento in cartella clinica;
- sostegno Psicologico durante la fase decisionale trattandosi di una procedura irreversibile.

#### INFORMAZIONI GENERALI

Dichiaro, in merito all'intervento propostomi, che mi sono stati chiaramente spiegati gli obiettivi, i benefici e limiti, gli eventuali rischi e/o menomazioni prevedibili e mi è stato detto che comunque residueranno una o più cicatrici. In particolare sono consapevole del fatto che:

- questo intervento Riduce in modo importante il rischio di tumore al seno (90-- 95%) senza tuttavia azzerarlo;
- nel caso di tecnica di mastectomia che risparmia il complesso areola-- capezzolo si verificherà la perdita di sensibilità dell'areola e del capezzolo e della capacità erettile dello stesso (solitamente permanente);
- non è sempre possibile risparmiare il complesso areola capezzolo: dipende dalle dimensioni e forma della mammella, dalla mia età, dal tabagismo ed eventuali patologie associate;

|                                                                                                                                                                            |                                                                                                        |                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <br><b>Azienda Provinciale<br/>per i Servizi Sanitari</b><br>Provincia Autonoma di Trento | <b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE PER IL CANCRO MAMMARIO EREDO-<br/>FAMIGLIARE</b> |                   |
|                                                                                                                                                                            |                                                                                                        | Revisione 03      |
|                                                                                                                                                                            |                                                                                                        | 28 Settembre 2020 |
|                                                                                                                                                                            |                                                                                                        | Pagina 38 di 43   |

- l'immagine corporea sarà differente e comporterà un adattamento psico-- fisico indipendentemente dalla bontà del risultato cosmetico;
- il risultato cosmetico della ricostruzione non è lontanamente paragonabile a una procedura di chirurgia estetica e può variare da eccellente a insoddisfacente. Frequentemente Per raggiungere un risultato estetico ottimale possono essere necessarie una o più procedure chirurgiche successive (lipofilling, Sostituzione di espansori o protesi, altro).

Sono stato/a informato/a che questo intervento può essere gravato da COMPLICANZE che includono:

- Emorragia (sanguinamento): quando si verifica nel periodo postoperatorio può richiedere un re intervento per arrestarla.
- Ematoma (accumulo Di sangue), che può richiedere un drenaggio con aspirazione o un secondo intervento chirurgico per evacuazione dell'ematoma e revisione dell'emostasi.
- Infezione della ferita: curata con antibiotici e medicazioni più frequenti;
- Infezione profonda dell'espansore/protesi che richiede la rimozione della stessa e la ricostruzione mammaria in un secondo tempo chirurgico successivo alla guarigione.
- Linforrea Che può ritardare la rimozione del drenaggio e che, dopo la rimozione dello stesso, può portare alla formazione di un sieroma (accumulo Di liquido), con necessità di ripetute punture evacuative e possibilità di infezione.
- Cicatrizzazioni esuberanti o cheloidi, che possono alterare gli esiti estetici e richiedere ulteriore chirurgia correttiva.
- Nel caso di mastectomia che risparmia la cute e/o il complesso areola-- capezzolo si può verificare ischemia cutanea con necrosi parziale o totale dei lembi cutanei e/o del complesso areola-- capezzolo che può richiedere un intervento chirurgico di asportazione del tessuto necrotico (e Possibile perdita dell'areola-- capezzolo), nonché possibile perdita Della protesi sottostante per esposizione/infezione.

Tutte le complicanze elencate si possono verificare verificano con frequenza variabile, in funzione delle caratteristiche del soggetto operato e dell'esperienza del Centro; tuttavia in nessuna casistica le complicanze sono pari a zero. In letteratura, la percentuale di complicanze di rilievo è compresa tra il 10 e il 20%, dipendendo anche da molti fattori individuali.

Mi sono state chiarite anche le limitazioni legate al DECORSO POSTOPERATORIO

Altre Complicanze potrebbero essere rappresentate, nel mio caso specifico, da:

---

Sono comunque consapevole che, presentandosi la necessità di salvarmi da un pericolo imminente non altrimenti evitabile e/o da un grave danno alla mia persona, o se si constatassero delle difficoltà ad eseguire l'intervento chirurgico con la tecnica propostami, verranno poste in atto tutte le pratiche che i Sanitari Curanti riterranno idonee a scongiurare o limitare tale pericolo e, comunque, a portare a termine l'intervento chirurgico nella migliore sicurezza, ove necessario anche modificando il programma terapeutico prospettato.

Ciò premesso, dichiaro di essere stata invitata a leggere con molta attenzione quanto riportato in questo scritto corrispondente, peraltro, a quanto ampiamente spiegatomi a voce.  
Dichiaro altresì di aver ben compreso il significato di quanto mi è stato esposto, di non avere bisogno di ulteriori chiarimenti e quindi consapevolmente (selezionare per ogni voce):



|                                                                                                                                                                            |                                                                                                        |                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <br><b>Azienda Provinciale<br/>per i Servizi Sanitari</b><br>Provincia Autonoma di Trento | <b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE PER IL CANCRO MAMMARIO EREDO-<br/>FAMIGLIARE</b> | Revisione 03      |
|                                                                                                                                                                            |                                                                                                        | 28 Settembre 2020 |
|                                                                                                                                                                            |                                                                                                        | Pagina 39 di 43   |

- Acconsento/ Non Acconsento a sottopormi al trattamento chirurgico, che verrà attuato dall'Equipe di Chirurgia Senologica e Chirurgia Plastica di questa Unità Operativa Secondo le modalità concordate.

SI' ☐ NO ☐

- Autorizzo/ Non Autorizzo l'utilizzo dei tessuti e/o organi che mi sono stati asportati durante il trattamento al fine di formulare una diagnosi istopatologica ed eventualmente per procedure finalizzate al miglioramento delle conoscenze in campo scientifico in ambito senologico.

SI' ☐ NO ☐

- Acconsento / Non Acconsento a che, nel corso di procedure diagnostiche e/o terapeutiche, vengano eseguite riprese filmate e/o fotografiche da poter utilizzare in ambito medico per il miglioramento delle conoscenze scientifiche, nel completo rispetto del D.Lgs. 196/03 Codice Privacy.

SI' ☐ NO ☐

Luogo/Data \_\_\_\_\_

- \_\_\_\_\_  
Firma della paziente l \_\_\_\_\_ Firma del tutore o rappresentante legale
- \_\_\_\_\_  
Firma del Dr/Dr.ssa Chirurgo Senologo \_\_\_\_\_ Firma del Dr/Dr.ssa Chirurgo Plastico

(1) O del tutore o rappresentante legale se questa è incapace di intendere e volere.

Per semplificazione e praticità di consultazione, per quanto riguarda la parte chirurgica inerente la Risk reducing Mastectomy sono state riportate alcune parti sommarie e riassuntive tratte dalle linee guida ANISC (Associazione Nazionale Italiana Senologi Chirurghi) cui il gruppo di lavoro si è attenuto e che adotta completamente e di cui, per trasparenza e completezza, si allega copia . "

|                                                                                   |                                                                                                        |                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
|  | <b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE PER IL CANCRO MAMMARIO EREDO-<br/>FAMIGLIARE</b> |                   |
|                                                                                   |                                                                                                        | Revisione 03      |
|                                                                                   |                                                                                                        | 28 Settembre 2020 |
|                                                                                   |                                                                                                        | Pagina 40 di 43   |

## 19. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Linee guida AIOM Neoplasia della mammella <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-neoplasie-della-mammella-2019/>
- Kuhl CK, Schrading S, Weigelt S, Arand B, Nordhoff D, Koenig R, Reiser M, Schild H. Management recommendations for women at increased familial risk for breast cancer: Results of a prospective national multimodality cohort study. *J Clin Oncol* 26: 2008
- "Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors", *Seminars in Oncology* 44 (2017) 267–272. Ali Jad Abdelwahab Yousef
- Documento SIGU: linee-guida.
- Nadine M. Tung, ; Judy C. Boughey, ; Lori J. Pierce, et al Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline *J Clin Oncol* 38:2080-2106. © 2020 by American Society of Clinical Oncology
- NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment National [https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/genetic\\_familial.pdf](https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/genetic_familial.pdf)
- Raccomandazioni 2019 per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma mammario e nei familiari a rischio elevato di neoplasia a cura del gruppo di lavoro AIOM – ANISC – SICO-SIGU-SIBIOC-SIAPEC-IAP-Fondazione AIOM (ottobre 2019)
- Phi XA, Saadatmand S, et al. Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis. *Br J Cancer*. 2016 Mar 15;114(6):631-7. doi: 10.1038/bjc.2016.32. Epub 2016 Feb 23
- Sardanelli F, Podo F, et al. High Breast Cancer Risk Italian 1 (HIBCRIT-1) Study. Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results. *Invest Radiol*. 2011 Feb;46(2):94-105. doi: 10.1097/RLI.0b013e3181f3fedf.
- Bernardi D, Belli P, et al. Digital breast tomosynthesis (DBT): recommendations from the Italian College of Breast Radiologists (ICBR) by the Italian Society of Medical Radiology (SIRM) and the Italian Group for Mammography Screening (GISMa). *Radiol Med*. 2017 May 25. Doi: 10.1007/s11547-017-0769-z. [Epub ahead of print]
11. Hereditary cancer syndrome and risk assessment [https://journals.lww.com/greenjournal/FullText/2019/01000/ACOG\\_Publications\\_January\\_2019.41.aspx](https://journals.lww.com/greenjournal/FullText/2019/01000/ACOG_Publications_January_2019.41.aspx) *Obstetric and Gynecology Vol 134*; NO 6; December 2019
- S.Paluch-Shimon,F.Cardoso,C.Sessa,J.Balmana, M.J.Cardoso,,et al Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Annals of Oncology*27(Supplement 5):v103–v110,2016
- Harmsen, Arts-de Jong et al. 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 15:593
- Kandice et al. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *Am J Surg*. 2016 Oct;212(4):660-669.
- Finch AP et al. 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



17. Domchek et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006;7:223-9
18. Powell et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2011;21:846-851
19. Shuster et al. Premature menopause or early menopause: Long-term health consequences. *Maturitas*, 2010. Volume 65, Issue 2: 161-166
20. Birrer et al. Is Hormone Replacement Therapy Safe in Women With a BRCA Mutation? A Systematic Review of the Contemporary Literature. *Am J of Clinical Oncology*, 2018. Volume 42, Issue 3:313-315.
21. Ferrari A, Galimberti V, Terribile D et al: Position Statement sulla mastectomia profilattica o risk reducing. *Associazione Nazionale Italiana Chirurghi Senologi*, pp 1-41, 2017
22. Ludwig KK, Neuner J, Butler A, et al. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. 2016, Vol. 212(4), pp. 660-9.
23. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. 340 (2), 1999, *N Engl J Med*, pp. 77-84.
24. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. 345 (3), 2001, *N Engl J Med*, pp. 159-64.
25. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. 304 (9), 2010, *JAMA*, pp. 967-75.
26. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. 93 (21), 2001, *J Natl Cancer Inst*, pp. 1633-7.
27. KB Kuchenbacker, JL Hopper, DL Barnes et al (and the BRCA1 and BRCA2 cohort Consortium). Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017;317(23):2402-16.
28. Victorien M.T. van Verschuer, Marika C. Maijers, Carolien H.M. van Deurzen, Linetta B. Koppert. Oncological safety of prophylactic breast surgery: skin-sparing and nipple-sparing versus total mastectomy. *Gland Surg* 2015;4(6):467-475.
29. CA Garcia-Etienne, M Barile, OD Gentilini et al. Breast-Conserving Surgery in BRCA1/2 Mutation Carriers: Are We Approaching an Answer? *Ann Surg Oncol* 2009; DOI 10.1245/s10434-009-0638-7.
30. K Metcalfe, S Gershman, P Ghadirian, HT Lynch, C Snyder, N Tung, C Kim-Sing, A Eisen, WD Foulkes, B Rosen, P Sun, SA Narod. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ* 2014;348:g226.
31. Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM et al. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer* 2015; 136: 668-677.
32. Lambertini M, ameye L, Hamy AS et al. Pregnancy after breast cancer in patients with germline BRCA mutations. *J Clin Oncol* 38; Accepted on June 8, 2020 and published at [ascopubs.org/journal/jco](https://ascopubs.org/journal/jco) on July 16, 2020; DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02399>
33. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, Wang ZC, Szallasi Z et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 1;28(7):1145-53. doi: 10.1200/JCO.2009.22.4725
34. Byrski T, Huzarski T, Dent R et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Sep;147(2):401-5
35. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018;24(5):628-637

36. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017 Aug 10;377(6):523-533. doi: 10.1056/NEJMoa1706450
37. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2018 Aug 23;379(8):753-763. doi: 10.1056/NEJMoa1802905.
38. Caruso A, Vigna C, 2008 et al. The withdrawal from oncogenetic counselling and for hereditary and familial breast and ovarian cancer. A descriptive study of an Italian sample. *J Exp Clin Cancer Res.* 24(27):75-83 *Journal of Genetic Counseling.* 16:625-634
39. Annunziata MA, - 2011 Muzzatti B, Mood state profile and coping strategies after BRCA 1/2 genetic test disclosure: a retrospective study in et al. Italy. *Support Care Cancer.* 19(6):733-5
40. Eijzenga W, Aaronson NK, Hahn DE, Sidharta GN, van der Kolk LE, Velthuisen ME, Ausems MG, Bleiker EM. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 20;32(27):2998-3004. Effect of routine assessment of specific psychosocial problems on personalized communication, counselors' awareness, and distress levels in cancer genetic counseling practice: a randomized controlled trial.
41. Eijzenga W1, Hahn DE, Aaronson NK, Kluijdt I, Bleiker EM *J Genet Couns.* 2014 Apr;23(2):133-46. doi: 10.1007/s10897-013-9649-4. Epub 2013 Aug 31. Specific psychosocial issues of individuals undergoing genetic counseling for cancer - a literature review.
42. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ (Eds): *WHO Classification of Tumours of the Breast – 4th edition.* IARC: Lyon 2012
43. Schnitt SJ, Collins LC *Biopsy interpretation of the breast.* 3th edition, Philadelphia: WKH, 2018
44. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn H-J Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24: 2206-2013. <http://www.oncoconferences.ch/dynasite.cfm?dsmid=500320>
45. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gerbel RD, Gnant Am, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn H-J Panel members. Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26: 1533-1546. <http://www.oncoconferences.ch/Consensus2015>
46. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, Colleoni M, Regan MM, Piccart-Gebhart M, Senn H-J, Thürlimann B, on behalf of the Panel Members of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017; 28: 1700-1712.  
o <http://www.oncoconferences.ch/dynasite.cfm?dsmid=501605>
47. Anders C, Carey LA. Understanding and treating triple-negative breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2008; 22: 1233-9; discussion 9-40, 43.
48. Engebraaten O, Volland HK, and Borresen-Dale AL. Triple-negative breast cancer and the need for new therapeutic targets. *Am J Pathol* 2013; 183: 1064-74.
49. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S et al. Incidence and Outcome of BRCA Mutations in Unselected Patients with Triple Receptor-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17:1082-1089
50. Kwon JS, Gutierrez-Barrera AM, Young D et al. Expanding the criteria for BRCA mutation testing in breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2010;20;28:4214-4220

51. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2013 May 25;381(9880):1827-34. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60140-3
52. King MC, Wicand S, Hale K, Lee M et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA*. 2001 Nov 14;286(18):2251-6
53. Powles TJ, Ashley S, Tidy A, Smith IE, Dowsett M. et al. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Feb 21;99(4):283-90.
54. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet*. 1998 Jul 11;352(9122):93-7
55. Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):67-75.
56. Xu L, Zhao Y, Chen Z, Wang Y, Chen L, Wang S. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: a metaanalysis. *Breast Cancer*. 2015;22(4):327-34
57. Gail MH, Brinton LA, Byar DP et al., Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81(24):1879-86. 43)
58. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med*. 2004;23:1111-1130
59. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014 Mar 22;383(9922):1041-8.
60. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM et al Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2011 Jun 23;364(25):2381-91.
61. Guerrieri-Gonzaga A, Robertson C, Bonanni B, Serrano D et al. Preliminary results on safety and activity of a randomized, double-blind, 2 x 2 trial of low-dose tamoxifen and fenretinide for breast cancer prevention in premenopausal women. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 1;24(1):129-35. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2006 Jul 1;24(19):3221
62. Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011 Aug;11(8):1197-207.



