



**A.N.I.S.C.**  
Associazione Nazionale Italiana Senologi Chirurghi

# Associazione Nazionale Italiana Senologi Chirurghi A.N.I.S.C.

## POSITION STATEMENT sulla MASTECTOMIA PROFILATTICA o RISK REDUCING

Coordinatrici:

Alberta Ferrari, Viviana Galimberti, Daniela Terribile

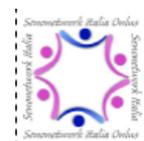
Con il contributo di:

Patrizia Frittelli, Roberto Murgò, Maurizio Nava, Rita Nonnis, Adele Sgarella,  
Mario Taffurelli;

*Ornella Campanella con aBRCA da BRA onlus,  
Europa Donna Italia onlus*

e con la collaborazione del team del Focus On 2013-14 di SenoNetwork:

*Rischio eredo-familiare di carcinoma mammario e ovarico:  
dalle evidenze scientifiche alla applicazione sul territorio nazionale*



## INDICE

### **1. INTRODUZIONE**

- 1.1 Predisposizione genetica di carcinoma mammario
- 1.2 Strategie di riduzione del rischio

### **2. LINEE-GUIDA INTERNAZIONALI e DOCUMENTI NAZIONALI**

- 2.1 UK: NICE 2013
- 2.2 Cochrane Database Systematic Review 2012
- 2.3 USA: USPSTF 2013 - SSO 2017 - NCCN 2017
- 2.4 EUROPA: EUSOMA 2002 – ITALIA: F.O.N.Ca.M., AIOM-SIGU, SenoNetwork, A.N.I.S.C.

### **3. INDICAZIONI ALLA Mastectomia Risk Reducing**

- 3.1 Mutazioni genetiche clinicamente rilevanti BRCA1-BRCA2
- 3.2 Mutazioni meno frequenti
- 3.3 Mutazioni a significato incerto
- 3.4 Assenza di mutazioni in donna con profilo ad alto rischio eredo-familiare
- 3.5 Alto rischio di origine non genetico

### **4. EFFICACIA della Mastectomia Risk Reducing**

- 4.1 MRR in donne sane ad alto rischio
- 4.2 MRR in donne ad alto rischio con carcinoma mammario in atto o in anamnesi
- 4.3 MRR in donne con anamnesi di neoplasie non mammarie

### **5. ASPETTI TECNICI della Mastectomia Risk Reducing**

- 5.1 Team multidisciplinare e discussione dei casi
- 5.2 Esami e consulenze preoperatori
- 5.3 Chi effettua l'intervento e in quali Strutture
- 5.4 Le tecniche chirurgiche
- 5.5 Il consenso informato
- 5.6 Esame istologico dopo Mastectomia Risk Reducing
- 5.7 Sorveglianza / Follow-up dopo Mastectomia Risk Reducing

## 6. SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI A.N.I.S.C.

### ***ADDENDUM***

#### **CRITICITA' della Mastectomia Risk Reducing**

- Mancanza di linee-guida nazionali
- Assenza di un registro / osservatorio BRCA
- Proposta di un Registro ANISC delle Mastectomie Risk Reducing
- Copertura assicurativa, Livelli Essenziali di Assistenza, Esenzione Ticket
- Valorizzazione del “diagnosis-related group” (DRG)
- Registro A.N.I.S.C. delle Mastectomia Risk Reducing

## 1. INTRODUZIONE

### 1.1 Predisposizione genetica di carcinoma mammario

Il carcinoma della mammella (CM) è il tumore più frequente nel sesso femminile: in Italia nel 2016 l'incidenza è stata di 52.000 nuovi casi e si stima che una donna su 8 svilupperà questa malattia nel corso della propria vita. Sebbene prevalentemente sporadico, il 5-10% dei CM è riferibile a **causa genetica**. La maggioranza dei tumori ereditari oggi riconoscibili sono dovuti a mutazioni dei geni BRCA identificate nel 1994 - 1995 (**BRCA1 e BRCA2**), che tuttavia renderebbero conto solo di circa un terzo dei casi ereditari. Si stima che circa 1 individuo su 400-800 sia positivo per una mutazione BRCA. In base a un recentissimo studio prospettico di coorte su 9856 donne con mutazione BRCA1/2 prevalentemente inglesi (EMBRACE), olandesi (HEBON) e francesi (GENEPSO), il rischio medio di CM entro 80 anni è stimato del 72% in BRCA1 e 69% per BRCA2. L'età di incidenza cresce rapidamente con l'età raggiungendo un plateau tra i 31 e i 40 anni per BRCA1 (5-10 anni più tardi per BRCA2), quindi rimane relativamente costante nel tempo. Il rischio aumenta con il numero di parenti affetti e in base alla posizione della mutazione nel gene, tuttavia una stima personalizzata non è ancora possibile. Al rischio mammario si associa, con incidenza che inizia a essere significativa dai 40 anni (BRCA1) o dai 50 anni (BRCA2), anche un alto rischio di carcinoma tubo/ovarico (CO), più alto nelle donne con mutazione BRCA1 (44%) rispetto alle donne con mutazione BRCA2 (17%). (1). Queste stime del rischio sono generiche, potendo nel singolo individuo variare molto: infatti si basano ancora su poche osservazioni e poco tempo di osservazione, sono condizionate dal rischio di popolazione, da varianti genetiche a diversa penetranza e fattori ambientali attualmente in studio. Tuttavia quello che è attualmente noto consente di affermare che **tutte le donne con mutazione BRCA 1-2 clinicamente rilevante devono essere considerate a rischio tale da giustificare l'adozione di misure preventive personalizzate**.

Un limite per ora difficilmente gestibile è costituito dalle famiglie in cui viene sospettata la presenza di una mutazione BRCA ma il test genetico risulta **negativo non informativo**, cioè non viene identificata alcuna variante patogenetica BRCA (BRCAX). In una frazione non trascurabile di soggetti (10-15%) viene identificata una variante genetica di significato clinico incerto (**VUS**), ulteriormente classificabile in funzione della probabilità della patogenicità. La mutazione è

ereditaria: si trasmette di genitore (madre o padre) in figlio/a con il 50% di possibilità di ereditare la mutazione per ciascun figlio/a. Solo nell'1% dei casi vi è la possibilità di mutazione ex novo. Esiste anche la possibilità della presenza di mutazione espressa solo nelle cellule tumorali in soggetti negativi al test su campione di sangue (BRCAness).

Altre mutazioni genetiche predisponenti meno frequenti tra cui TP53 e altre più recentemente individuate comportano un elevato rischio di CM (> 30%) così come mutazione associate a rare sindromi quali STK11 (Peutz-Jeghers), PTEN (Cowden), E-Caderina (tumore gastrico diffuso familiare). L'utilizzo attuale di pannelli multi-test consente l'identificazione di varianti rare che, se associate a un rischio di sviluppare un CM > 30% devono essere gestite, in merito al rischio mammario, analogamente a una mutazione BRCA.

Il CM ereditario, presentando caratteristiche molto differenti dal CM sporadico, richiede competenze dedicate e multidisciplinari. Il CM BRCA-associato ha un'alta probabilità di insorgenza giovanile, è spesso multifocale/multicentrico/bilaterale e con caratteristiche biologiche aggressive (G3, elevata attività proliferativa, "triplo negativo" nelle donne BRCA1+); si associa al rischio di CO e in alcune famiglie o nell'uomo a un rischio moderato di altri tumori (prostata, mammella maschile, pancreas, melanoma, leucemie/linfomi, tumori cerebrali, di testa/collo, del tratto gastroenterico, sarcomi giovanili, carcinomi corticosurrenali infantili).

La problematica della gestione del rischio eredo-familiare di tumore della mammella ha assunto negli ultimi anni una rilevanza sempre maggiore in relazione al crescere e al consolidarsi delle conoscenze scientifiche e delle ripercussioni cliniche.

A differenza dei principali Paesi europei (es. UK, Francia, Germania), **in Italia l'identificazione e la presa in carico di soggetti portatori di mutazioni genetiche associate ad alto rischio di CM e CO avviene attualmente in assenza di un documento di consenso e/o di indirizzo nazionale** che definisca gli standard di ogni fase del percorso e le modalità di verifica dei risultati delle prestazioni offerte.

La comunità scientifica senologica multidisciplinare nazionale SenoNetwork ha affrontato nel 2013-2014 questo tema mediante lo strumento del FOCUS ON con la produzione di un documento finale (2). In tale ambito un gruppo di lavoro ANISC si è occupato dell'opzione chirurgica di prevenzione del CM, condividendo le attuali evidenze scientifiche e raccomandazioni internazionali sulla mastectomia profilattica o risk-reducing (MRR).

**Il presente Documento A.N.I.S.C. sulla MRR è quindi emanazione diretta del Focus On di SenoNetwork e si propone di definire lo stato dell'arte sulla mastectomia profilattica a nome della comunità scientifica dei chirurghi senologi.**

## 1.2 Strategie di riduzione del rischio

L'identificazione di una donna ad alto rischio genetico rappresenta il primo step di un percorso complessivo di presa in carico e gestione da parte delle "risk clinic". Il presente Documento si occupa di donne, sane o con anamnesi personale di tumore, il cui rischio genetico è già stato identificato secondo gli attuali criteri e modalità descritte in Italia dalle società scientifiche SIGU-AIOM (3). La MRR si inserisce nel panorama delle strategie di riduzione del rischio attualmente disponibili. Essendo tutte le opzioni gravate da importanti limitazioni e legate a variabili individuali, la valutazione complessiva deve essere condotta in modo appropriato e multidisciplinare da un team "del rischio" e condivisa con la donna in carico. Quest'ultima, dopo un esaustivo processo di counselling post-test genetico e clinico multidisciplinare, che fornisca un'informazione meticolosa inclusiva dei limiti delle conoscenze attuali, deve essere libera di optare per le scelte che considera più opportune per sé in un preciso momento della sua vita, ricordando che le strategie disponibili sono spesso complementari e possono essere integrate, alternate e modulate su base individuale.

In assenza di stime robuste sull'impatto delle diverse strategie in diverse fasce d'età, il counselling sul decision-making deve essere necessariamente prudente, assolutamente non direttivo e fornire informazioni complete.

Tutte le seguenti strategie di riduzione del rischio devono essere accuratamente illustrate:

### **Chirurgia Profilattica Senologica e Ginecologica**

Attualmente si ritiene che la chirurgia profilattica della mammella (**MRR**) e della tuba/ovaio (**AP**) rappresentino l'intervento più efficace di riduzione del rischio di sviluppare un CM e CO\*. Il rischio neoplastico non viene mai azzerato, tuttavia vi è largo consenso in Letteratura sulla efficacia della MRR di ridurre il rischio di CM superiore al 90%, mentre l'AP (indicativamente tra i 35 e 40-45 anni) ridurrebbe il rischio di CO dell'80-85% e, se effettuata entro i 40 anni,

comporterebbe anche una riduzione del 40-50% del rischio di CM. Tuttavia quest'ultimo dato risulta ancora controverso: infatti una recente pubblicazione rimette in discussione, negandolo, l'effetto dell'AP sullo sviluppo di CM in donne BRCA-positive (4).

\*comprende tumore dell'ovaio, tuba e primitivo del peritoneo

### **Farmacoprevenzione**

Alcuni farmaci hanno dimostrato un ruolo protettivo rispetto al rischio BRCA-associato di CM, rimanendo controverso il bilancio benefici versus effetti avversi. In base alle evidenze di riduzione del rischio di CM del 35% la farmacoprevenzione con tamoxifene per 5 anni è stata introdotta tra le opzioni possibili nelle raccomandazioni delle linee-guida NICE nel 2013 per le donne ad alto e medio rischio. Nel 2017 è stata aggiunto raloxifene in alternativa a tamoxifene e anastrozolo per le donne in menopausa ad alto rischio. La farmacoprevenzione non è indicata per le donne sottoposte a mastectomia bilaterale. In Italia la somministrazione di farmaci a scopo preventivo può avvenire solo in ambito di studi clinici o "off label".

### **Stili di vita e fattori ambientali**

Fattori correlati all'esposizione a stimoli ormonali endogeni (storia riproduttiva, contraccezione ormonale, allattamento, durata del periodo fertile etc.), stile di vita (alimentazione, peso corporeo e BMI, attività fisica) e ambiente (interferenti endocrini, sostanze tossiche come diossine e pesticidi) possono influire sullo sviluppo del CM e spiegare in parte la differenza di rischio di popolazione. Molti fattori sono ben documentati nelle donne con tumore sporadico e soprattutto in post-menopausa, mentre sono necessarie maggiori evidenze scientifiche per definire e quantificare i fattori esogeni in grado di modulare il rischio BRCA-associato di CM/CO incidendo sulla penetranza, sull'età di insorgenza della malattia, sulla progressione e/o sviluppo di nuovi tumori.

Di particolare interesse sono studi specifici in donne BRCA-positive che suggeriscono di abolire/ridurre alimenti (latte vaccino, proteine di origine animale) correlati ad un aumento ematico del fattore di crescita IGF-1 (5,6) a vantaggio del consumo di soia e verdure (7), di un corretto peso corporeo e una regolare attività fisica (8). La maggior parte di questi fattori fanno parte di "stili di vita" modificabili. Meno studiato è il ruolo dei contaminanti ambientali, che possono agire attraverso un'esposizione inconsapevole fin dalla vita intrauterina.

### Sorveglianza clinico-strumentale

L'utilizzo della sorveglianza senologica basata sulla risonanza magnetica mammaria (CE-MRI) annuale dai 25/30 anni ai 55-60 anni alternata o in associazione ad esami tradizionali (mammografia, ecografia mammaria) è una strategia di prevenzione secondaria del CM che si è rivelata efficace nella diagnosi precoce: pertanto la riduzione del "rischio" si riferisce in questo caso al rischio di morire e non al rischio di sviluppare un CM, che non viene modificato.

In base a una review di studi prospettici in donne ad alto rischio sottoposte ad un programma intensivo di sorveglianza che include la CE-MRI (9) sono state riscontrate in quasi 400 CM diagnosticati le seguenti caratteristiche:

- 23% neoplasie in situ, 77% CM invasivi (di cui 52% G3);
- dimensioni del tumore alla diagnosi  $\leq 1$  cm nel 45% dei casi;
- Stato linfonodale negativo (N-) nei casi di CM invasivo: 77%;
- cancri di intervallo: 2-9%.

Sebbene la precocità della diagnosi sia comprovata e alcuni studi abbiano evidenziato una ricaduta favorevole sulla mortalità, quest'ultimo dato richiede studi più robusti soprattutto in caso di mutazione BRCA1, dove l'impatto sulla sopravvivenza è ancora controverso in considerazione della minor correlazione tra stadio e mortalità (10).

In merito alla diagnosi precoce del CO, al momento la sorveglianza ginecologica con ecografia transvaginale e valutazione del marcatore CA125 non è efficace ai fini di una diagnosi precoce. Pertanto l'annessiectomia bilaterale è l'unica opzione attualmente disponibile per ridurre dell'80-85% il rischio di CO/tubarico (il rischio di carcinoma peritoneale permane più elevato rispetto alla popolazione generale). A causa dei dati limitati sull'argomento, non è possibile stabilire l'età ottimale della chirurgia. Si colloca idealmente tra 35 e 40 anni e dopo aver completato il progetto riproduttivo, considerando anche il tipo di mutazione (BRCA 1 vs 2 per la diversa percentuale di rischio ed età media di insorgenza), la familiarità e l'età del primo eventuale caso di CO diagnosticato in famiglia. E' in studio la possibilità di un intervento "ponte" di sola salpingectomia per ridurre il rischio nelle più giovani senza indurre una menopausa troppo precoce, ma non è ancora noto il grado di protezione di questa procedura, comunque temporanea. In una donna sana sottoposta a MRR e annesiectomia profilattica è possibile valutare l'assunzione di terapia ormonale sostitutiva (TOS) per alcuni anni.

## 2. LINEE-GUIDA INTERNAZIONALI e DOCUMENTI NAZIONALI

Le principali fonti a cui si ispira il Documento, oltre alle singole citazioni, sono i seguenti documenti di linee-guida internazionali:

### 2.1 UK: NICE 2017

Il National Institute for health and Care Excellence (NICE) della Gran Bretagna aggiorna periodicamente le sue linee guida (11) e propone anche un opuscolo informativo molto dettagliato per il pubblico. In merito alla **chirurgia profilattica senologica** le linee-guida 2017 non sono state sostanzialmente modificate rispetto alle raccomandazioni del **2004 e 2013**; in sintesi:

- a) la procedura è appropriata solo per un limitato numero di donne ad alto rischio (rischio > 30%) e l'opzione deve essere condivisa da un team multidisciplinare;
- b) l'opzione chirurgica deve essere offerta a tutte le donne ad alto rischio;
- c) la MRR deve essere preceduta da counselling genetico
- d) la MRR deve essere preceduta da counselling psicologico, mirato a valutare le conseguenze psicosociali e sessuali;
- e) deve essere discusso con la donna il rischio individuale e la riduzione dello stesso con la MRR;
- f) tutte le donne candidate a MRR bilaterale devono poter discutere delle opzioni ricostruttive con un membro del team chirurgico con competenze oncoplastiche/ricostruttive;
- g) l'équipe chirurgica dovrebbe includere un chirurgo con esperienza oncoplastica/ricostruttiva;
- h) la donna deve essere consapevole che l'esame istologico potrebbe rivelare un CM occulto;
- i) nelle donne ad alto rischio in cui NON è stata individuata una mutazione, la MRR può essere offerta solo verificando la storia familiare o, se questo non è possibile, l'opzione chirurgica può essere effettuata solo se in accordo con il team multidisciplinare;
- l) è auspicabile che la donna possa essere messa in contatto con altre donne già sottoposte a MRR per supporto e scambio di vedute.

### 2.2 Cochrane Database Systematic Review 2012

Il Cochrane breast cancer group ha svolto una revisione sistematica della letteratura sul rischio genetico di CM finalizzata alla valutazione dell'impatto dei servizi di valutazione e gestione del

rischio genetico sulle persone sane, senza entrare nel merito del decision-making (12). Già nel 2010 si evidenziava che studi osservazionali documentano l'efficacia della MMR nel ridurre l'incidenza del CM e della mortalità ad esso correlata. Nel 2012 l'analisi di 8 trials mirati sul rischio genetico/familiare di CM su 1.973 persone ha valutato la percezione del rischio di cancro ereditario e lo stress psicologico subito. Tutti gli studi hanno dimostrato un incremento nel benessere psico-fisico e una diminuzione del livello di paura del cancro come conseguenza diretta delle gestione del rischio in un servizio specializzato. Gli autori concludono che sono necessarie altre ricerche per identificare l'approccio migliore della gestione del rischio genetico di CM in individui sani.

## 2.3 USA:

- U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) Recommendation Statement 2013

A seguito di un'accurata revisione sistematica della letteratura l'USPSTF nel 2013 ha redatto un dettagliato documento (13): "Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer" con raccomandazioni aggiornate rispetto al precedente del 2005. Il documento si rivolge in particolare alla popolazione femminile asintomatica sana con rischio geneticamente accertato. L'USPSTF raccomanda che le donne con membri della famiglia affetti da CM/ CO vengano identificate dai Medici di Medicina Generale e valutate con strumenti specifici di rilevazione della storia familiare per l'eventuale invio a counselling genetico.

In merito alla **MRR** il Documento conferma, in base all'analisi della Letteratura, una RR variabile dall'85% al 100%. Riguardo ai rischi, i dati a lungo termine sono molto limitati. Complicanze postoperatorie sono riportate del 21% in 1 serie, in un'altra si segnala un tasso del 64% di sintomi post-chirurgici globali (dalla perdita di sensibilità locale a complicanze postoperatorie). Il distress psicologico valutato in 7 studi osservazionali appare globalmente limitato, in particolare è segnalato un miglioramento dei livelli di ansia e nessuna differenza significativa degli indici di valutazione psicosociale. Uno studio riporta una percentuale del 39% di donne con impatto negativo sulla vita di coppia dopo MRR.

- Surgical Society of Oncology (SSO) Statement 2017

L'ultima versione 2017 del Position Statement della SSO sulla MRR (14) distingue:

1. MRR bilaterale in donna sana. Indicazioni: a) Mutazione BRCA o altre correlate ad alto rischio di CM; b) Forte familiarità con test negativo non informativo; c) Fattori di rischio istologici come ADH e LIN, da valutare in casi selezionati e/o se associati a familiarità.
2. MPC (mastectomia profilattica controlaterale in donna con CM). Indicazioni: a) riduzione di un alto rischio di CM controlaterale, da valutare nel singolo caso; b) Sorveglianza difficoltosa; c) Tra le opzioni ricostruttive, in caso di simmetrizzazione difficile o unita al desiderio di riduzione del rischio controlaterale.

○ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017

Anche nelle linee-guida NCCN (Clinical Practice Guidelines in Oncology) al rischio genetico di CM e CO è dedicata la sezione "Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian". (15)

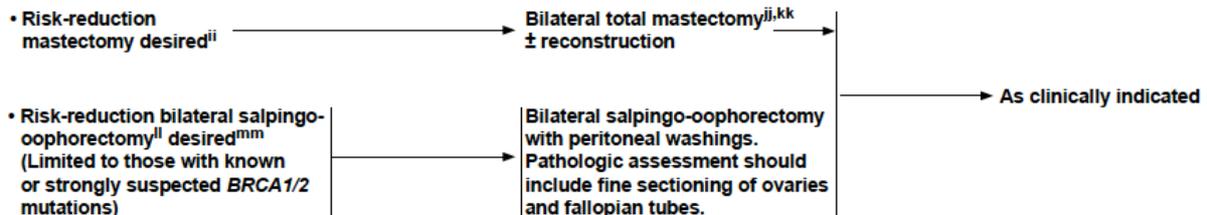
Printed by Alberta Ferrari on 12/18/2016 5:45:03 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2016 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

	National Comprehensive Cancer Network®	<h2 style="margin: 0;">NCCN Guidelines Version 1.2017</h2> <h3 style="margin: 0;">Breast Cancer Risk Reduction</h3>	<a href="#">NCCN Guidelines Index</a> <a href="#">Table Of Contents</a> <a href="#">Discussion</a>
--	---	---	--

**RISK-REDUCTION INTERVENTION**

**FOLLOW-UP**

**Risk-reduction surgery**



<sup>ii</sup>Risk-reduction mastectomy should generally be considered only in women with a genetic mutation conferring a high risk for breast cancer (See NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Table on GENE-2), compelling family history, or possibly with prior thoracic radiation therapy at <30 years of age. While this approach has been previously considered for LCIS, the currently preferred approach is risk-reduction therapy. The value of risk-reducing mastectomy in women with deleterious mutations in other genes associated with a 2-fold or greater risk for breast cancer (based on large epidemiologic studies) in the absence of a compelling family history of breast cancer is unknown.

<sup>jj</sup>Discuss risks and benefits of nipple-areolar sparing mastectomy.

<sup>kk</sup>Axillary node assessment has limited indication at the time of risk-reduction surgery.

<sup>ll</sup>Data have supported a protective effect of bilateral oophorectomy, although now there are conflicting reports that challenge that observation. Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve C, van Asperen CJ, et al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. J Natl Cancer Inst 2015;107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25788320>.

<sup>mmm</sup>The additional benefit of concurrent hysterectomy is not clear at this time.

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

In tabella nelle note sono espresse le indicazioni: a) mutazione genetica predisponente b) forte familiarità anche in assenza di mutazione genetica c) pregressa irradiazione al torace in età < 30 anni d) eccezionalmente LCIS anche se per questa condizine clinica la prevenzione di prima scelta è farmacologica. In presenza di mutazioni differenti da BRCA associate a rischio aumentato in assenza di familiarità il vantaggio della MRR resta non documentato. In merito alla tecnica: discutere con la donna rischi e benefici della conservazione della tecnica nipple-sparing; la valutazione dei linfonodi ascellari (LS) ha indicazioni limitate. Viene sottolineato che l'effetto protettivo della AP sulla mammella è attualmente controverso.

## 2.4 EUROPA

### ○ EUSOMA (European Society of Mastology) 2002

Un Position Paper europeo (EUSOMA) risale al 2002 (16) e prevede l'imminente incremento di MRR in seguito all'applicazione clinica della allora recente possibilità di identificazione delle donne ad alto rischio genetico di CM. Gli Autori infatti sottolineano la già comprovata efficacia nella riduzione del rischio (> 90%) di CM nelle carrier BRCA. Essi reputano pertanto fondamentale migliorare la qualità di una tecnica chirurgica che può dare "eccellenti risultati nel 60% dei casi" ma complicanze nel 30% (necrosi, problemi ricostruttivi). La posizione di EUSOMA nel 2002 sulla MRR è la seguente:

- a) La chirurgia può aver luogo dopo un percorso oncogenetico completo e informato.
- b) Se **la donna sceglie** la prevenzone chirurgica deve valutare con il chirurgo le informazioni sulle tecniche di mastectomia e di ricostruzione, possibilmente immediata.
- c) Tecniche di MRR (allora) proponibili: skin-sparing (prima scelta) o sottocutanea (*ndr: la tecnica sottocutanea oggi non è più considerata adeguata, sostituita dalla mastectomia nipple-sparing*).
- d) Ricostruzione proposta: TRAM/DIEP o impianti (espansore e/o protesi).
- e) Prima dell'intervento: counselling psicologico, colloquio con l'infermiera e supporto di altre donne con esperienza di MRR; conferma della scelta in più tempi e coinvolgimento del team multidisciplinare; RMN mammaria.

- f) Negli indici di outcome si legge che il test BRCA deve rappresentare il criterio di rischio in almeno il 70% dei casi: questo significa che la MRR è **ammessa anche in una % di donne non BRCA-positive con altri fattori di rischio**.
- g) **CHI effettua la MRR**: il chirurgo senologo per la parte demolitiva, il chirurgo plastico per la ricostruzione; previa pianificazione congiunta. E' ammessa l'alternativa di un unico chirurgo senologo esperto anche in chirurgia ricostruttiva (oncoplastico). La MRR deve aver luogo in una breast unit inclusiva di una unità di chirurgia plastica/ricostruttiva.
- h) Discussione delle **aspettative**: le donne sane hanno aspettative superiori rispetto alle operate per CM, anche se risultati eccellenti sono ipotizzabili (nel 2002) solo nel 50-60% dei casi.
- i) La biopsia del linfonodo sentinella non è indicata.
- j) Esame istologico della ghiandola mammaria: sezioni seriali di spessore  $\leq 0,5$  cm.

## ○ ITALIA

- **Background**. In assenza di linee-guida di indirizzo nazionale, in Italia la valutazione e gestione del rischio eredo-familiare di CM è **offerta dal sistema sanitario nazionale in modo eterogeneo per forma e contenuti (con alto rischio di inappropriatelyzza)** e spesso senza integrazione tra le varie fasi del percorso. **Le forti disparità di accesso al test BRCA e di modalità di gestione del rischio genetico BRCA-associato tra Regione e Regione (e talvolta anche nell'ambito della stessa Regione)** si traduce in gravi conseguenze per le persone che potrebbero beneficiare del percorso di valutazione genetica e di presa in carico.
- **Ricerca**: diversi centri italiani partecipano ai consorzi internazionali CIMBA e ENIGMA, alcuni hanno anche prodotto studi propri e/o partecipato a studi collaborativi italiani. L'unico gruppo collaborativo permanente è stato recentemente costituito da 6 IRCCS che, con il supporto del Consorzio Interuniversitario CINECA per gli aspetti informatici e gestionali, si propongono di realizzare un database per la raccolta e catalogazione di dati sulle varianti di BRCA1 e BRCA2 (D.I.V.A. Database italiano varianti BRCA1 e BRCA2).
- **Istituzioni**: nel marzo 2013 la Conferenza Stato-Regioni ha approvato un documento di indirizzo sulla genomica di sanità pubblica che definisce le azioni prioritarie di sistema per trasferire in

sanità pubblica le conoscenze e le tecnologie utili per l'analisi del genoma per il miglioramento della salute della popolazione. Il **Piano Nazionale Prevenzione 2014-2018** prevede un obiettivo specifico sui tumori eredo-familiari della mammella (Obiettivo centrale 1.15: Identificare precocemente i soggetti a rischio eredo-familiare per tumore della mammella): le Regioni sono chiamate a predisporre ed implementare programmi regionali integrati e complementari ai programmi di screening mammografico. Tuttavia ad oggi, agosto 2017, non è disponibile un aggiornamento sullo stato di avanzamento di questi programmi. Inoltre la stessa realizzazione del mandato del PNP 2014-2018 comporterebbe un notevole dispendio di energie per le Regioni con il rischio di mantenere/introdurre iniquità ed inefficienze in assenza di un coordinamento nazionale. Il 14-09-2017 l'Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna (**Onda**) presenta in Conferenza Stampa presso l'aula del Senato "**Test BRCA per il carcinoma ovarico e della mammella**"; in tale evento, **con la partecipazione e il patrocinio di A.N.I.S.C.** insieme ad altre società scientifiche e advocacy, vengono consegnati i risultati di uno studio su BRCA e CO in Italia oltre a un Documento redatto da un pool di esperti: una "**Call to action**" che sottolinea le attuali criticità della gestione della problematica BRCA in Italia, le conseguenze sulla salute delle donne e suggerimenti per interventi di politica sanitaria.

- **Società scientifiche**

**A. 2006: F.O.N.Ca.M.** Storicamente per molti anni punto di riferimento nel mondo senologico multidisciplinare italiano con formulazione e aggiornamento periodico di linee-guida, nel 2006 ha prodotto un documento sul rischio ereditario in cui viene citata l'evidenza preventiva evidence-based della MRR (riduzione del 90%) e si specifica:

"RACCOMANDAZIONI TIPO [A]

1° - La MRR **deve essere sempre considerata un'opzione di intervento da offrire** alle donne con mutazione in un'età preferibilmente compresa tra 30 e 50 anni;

2° - **Consulenza psicologica** obbligatoria in fase decisionale e nei tempi successivi alla MRR;

3° - La chirurgia deve essere effettuata da equipe che comprendano un chirurgo **ricostruttivo** o quantomeno chirurghi con comprovata esperienza in questo campo.

RACCOMANDAZIONI TIPO [B]

1° - Tra la richiesta della candidata ed il momento della chirurgia deve intercorrere un

periodo di tempo di 4-6 mesi, al termine del quale verrà sottoposta ad una nuova consulenza definitiva.

RACCOMANDAZIONI TIPO [C]

**1° - L'asportazione del complesso areola-capezzolo non è obbligatoria"**

- B) 2013: AIOM-SIGU** ha emesso il Documento congiunto "Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte di AIOM - SIGU" (3) sulla consulenza genetica e test genetici in oncologia. Sulla chirurgia profilattica (mammaria e ginecologica) si sottolinea l'importanza del percorso decisionale e che nonostante l'irreversibilità dell'opzione chirurgica e la possibilità di "gravi danni fisici e psicologici-relazionali, è ancora il modo più efficace per ridurre la mortalità".
- C) 2014: SenoNetwork**, attraverso un "FOCUS ON" sul rischio ereditario di CM con la partecipazione di numerosi specialisti italiani, produce il documento "Road map per lo sviluppo di un programma di genetica oncologica senologica in Italia. Analisi dei bisogni" (2), consegnato congiuntamente ad analogo documento dell'Osservatorio Nazionale Screening a marzo 2015 al Ministero della Salute.
- D) 2017: A.N.I.S.C.** con il presente Documento formalizza la posizione dei chirurghi senologi italiani sull'opzione, per le donne ad alto rischio, della mastectomia profilattica (MRR), che negli ultimi anni è stata oggetto di nuove evidenze di tipo scientifico e tecnico. Tale Documento è inoltre **condiviso con l'advocacy nazionale delle persone con mutazione BRCA: aBRCA dabra onlus (17), e con Europa Donna Italia (18),** movimento che rappresenta i diritti delle donne nella prevenzione e cura del tumore al seno, al fine di integrare il punto di vista delle donne alla voce del mondo scientifico.

### **3 INDICAZIONI alla Mastectomia Risk Reducing**

#### **3.1 Varianti patogenetiche BRCA1-BRCA2**

In tutte le donne con riscontro di mutazione clinicamente rilevanti di BRCA1-BRCA2 e counselling genetico post-test l'opzione MRR deve essere discussa contestualmente a tutte le altre possibilità attualmente disponibili nell'ambito di una gestione multidisciplinare del rischio affinché si pervenga a un decision making scrupoloso e condiviso ma non direttivo. La scelta finale è della donna.

#### **3.2 Mutazioni meno frequenti**

Mutazioni con rischio analogo a BRCA (TP53) o sindromi note causate da mutazioni con rischio di CM > 30% (STK11, PTEN, E-Caderina PALB2) rappresentano una possibile indicazione a MRR analogamente a BRCA e come tali devono essere incluse nel decision-making.

#### **3.3 Varianti BRCA a significato incerto - VUS**

L'indicazioni alla MRR in questi casi è molto controversa e priva di evidenze scientifiche. In un recente studio le mutazioni BRCA VUS sono state incluse nella casistica di MRR (19), tuttavia allo stato attuale delle conoscenze in caso di VUS la MRR non rappresenta l'opzione di prima scelta. Ogni caso va individualizzato e discusso, in particolare alla luce della storia familiare e della valutazione del genetista sul tipo di VUS e del suo potenziale patogenetico. L'opzione chirurgica, se fortemente motivata, va discussa sottolineando le scarse evidenze di beneficio e un'inevitabile ricaduta fisico-psicologica, di costi, di complicanze. In casi molto selezionati il chirurgo insieme al team multidisciplinare può acconsentire a una richiesta della donna per la MRR; fortemente consigliata la documentazione della condivisione collegiale dell'indicazione da allegare al consenso informato comprensiva della valutazione psico-oncologica.

#### **3.4 Assenza di mutazioni in donna con profilo di alto rischio eredo-familiare**

In assenza di mutazioni documentate in donna con storia familiare di tipo eredo-familiare - profilo 3 di Nice o rischio (calcolato con modelli validati) > 30% di sviluppare un CM entro i 70 anni di vita - l'opzione di prima scelta è la sorveglianza senologica. Può essere valutata l'opportunità di un'annessiectomia con timing adeguato. La MRR può essere effettuata solo in casi altamente selezionati (es. fortissima familiarità), previa approfondita discussione con la donna, supporto psicologico e con consenso unanime del team multidisciplinare di gestione del rischio.

### 3.5 Alto rischio di origine non genetica

In alcuni casi molto particolari, se la richiesta della donna è forte e consapevole e il team multidisciplinare condivide le peculiarità del caso, la MRR può essere effettuata se:

- anamnesi di pregressa radioterapia sul torace in età < 30 anni;
- riscontro di ADH in ghiandole di difficile monitoraggio e/o ripetute biopsie;
- microcalcificazioni non chiaramente benigne diffuse e/o riscontro di fattori di rischio quali estesi quadri di LIN1-2-3;
- mastectomia profilattica controlaterale in donne che per giovane età e costituzione anatomica richiederebbero nella vita ripetuti approcci di simmetrizzazione controlaterale e dichiarano di desiderare fortemente una simmetrizzazione chirurgica con contestuale riduzione del rischio controlaterale, chiarendo alla donna che alla procedura non si associa un vantaggio in termini di sopravvivenza. Vanno esplicitati chiaramente i rischi di complicanze ed è indispensabile una consulenza psico-ncologica. Vanno discussi i risultati estetici non sempre brillanti e spesso sopravvalutati dalla donna.

## 4 EFFICACIA della Mastectomia Risk Reducing

### 4.1 MRR in donne sane ad alto rischio

Pur rappresentando la scelta di maggior impatto fisico e psico-sociale, l'efficacia della MP nel prevenire il CM BRCA-associato è ben documentata. **Vi è accordo in letteratura per un'efficacia della MP di riduzione del rischio di CM del 90-95%**, mentre la sola AP entro i 40 anni ridurrebbe il rischio di CM del 40%, anche se quest'ultima evidenza è stata recentemente rimessa in discussione (1). **In tutte le linee-guida internazionali si raccomanda di discutere l'opzione della MRR con la donna BRCA positiva.**

E' di importanza fondamentale la discussione dell'opzione di chirurgia risk reducing omnicomprensiva (MRR e/o AP) analizzata a seconda di età, grado di rischio, storia personale e riproduttiva, preferenze espresse dalla donna, nell'ambito di una presa in carico globale e multidisciplinare. Si specifica che:

- Non vi è evidenza definitiva su quale sia la tecnica chirurgica ottimale di MRR;
- La conservazione del capezzolo sembrerebbe, diversamente da timori e studi iniziali, non ridurre l'efficacia della procedura purchè condotta con scrupolo e abilità tecnica mirata a non lasciare residui macroscopici di ghiandola residua, attraverso un'adeguata dissezione del complesso areola-capezzolo (NAC) e a una preparazione dei lembi ragionevolmente sottili senza comprometterne la vitalità. La scelta di tecniche di mastectomia conservativa di cute e NAC (quando possibile), con approcci anche mininvasivi per ottimizzare il risultato cosmetico, è in rapida crescita; una review del 2015 non evidenzia differenza di sicurezza oncologica significativa dopo mastectomie conservative vs mastectomia semplice (20).
- La MRR, nemmeno con tecnica di mastectomia totale, non annulla (rischio 0) la possibilità di sviluppare successivamente un CM; il rischio residuo è del 5-6% circa, anche se la perizia tecnica può rendere variabile questa stima (14);
- Al momento della MRR si possono rinvenire **focolai occulti di CM** nel 6-10% dei casi, ma nella maggior parte dei casi si tratta di lesioni in situ: i carcinomi invasivi occulti sono riscontrati solo nell' 1-3% delle MRR;
- In considerazione del rischio molto basso di CM occulto invasivo e, nel caso, di una più bassa

possibilità di un coinvolgimento ascellare (15% circa per tumori di piccole dimensioni), nella MRR la possibilità di riscontro di linfonodo sentinella (**LS**) positivo è stimata intorno allo 0,5% (14). Considerando anche che il ruolo della stadiazione ascellare sta perdendo rilevanza nella scelta della terapia adiuvante, nelle MRR non è raccomandato effettuare una biopsia del LS di routine;

- E' raccomandata la discussione della **ricostruzione** con uno o più specialisti parte del team: chirurgo oncologo + plastico o chirurgo senologo con comprovate competenze oncoplastiche e ricostruttive. In ogni caso l'intervento deve avvenire in una struttura con unità di chirurgia plastica a disposizione, anche perché è molto frequente la necessità di reinterventi per complicanze ricostruttive e/o per ricostruzione in più tempi e/o per ottimizzazione cosmetica.
- Ad oggi non vi sono analisi economiche conclusive sul rapporto costo/efficacia delle procedure di MRR. La procedura in donne sane comporta in un'analisi specifica di **costi** inferiori rispetto alla sorveglianza (21). Ovviamente il vantaggio economico della MRR è conclamato nei confronti dello sviluppo di uno o più tumori che previene, evitandone i costosi trattamenti. Più complesso e controverso è il rapporto costo/beneficio nei confronti della mastectomia profilattica controlaterale (14);
- E' doveroso offrire come alternativa la sorveglianza a chi non opta per la MRR;
- Sono necessari ulteriori studi mirati per valutare l'outcome psico-sociale e clinico a breve e lungo termine di chi sceglie MRR vs chi opta di non effettuarla;
- Procedure preoperatorie raccomandate: RMN recente (< 6 mesi); acquisizione di consenso informato, se necessario in più tempi; supporto psicologico con discussione sulle difficoltà di elaborazione della nuova identità corporea, psicosociali e di coppia; conclusione scritta dello psicologo che attesti l'"idoneità" della donna alla MRR (vedi oltre).

## 4.2 MRR in donne ad alto rischio con CM in atto o in anamnesi

Il trattamento ottimale di un CM BRCA-associato è tuttora oggetto di controversia. La discussione verte sull'opportunità di offrire una chirurgia conservativa (quando possibile), una mastectomia monolaterale oppure una mastectomia bilaterale: mastectomia oncologica associata a mastectomia profilattica controlaterale (MPC).

Fino a pochi anni fa una percentuale importante di chirurghi, soprattutto europei, ritenevano un trattamento conservativo, quando fattibile, l'opzione di prima scelta; spesso non solo nel trattamento del primo tumore mammario ma anche in caso di secondo/terzo tumore. Questa

posizione è stata prevalente per molto tempo in Europa ma soprattutto in Italia nonostante sia noto da oltre un decennio l'aumento di rischio di sviluppare nuovi tumori nella donna BRCA-positiva con ghiandola residua (in uno studio italiano del 2009 il rischio di CM ipsi o controlaterale risulta del 27% e 25%, rispettivamente, entro 10 anni, vs 4% e 1% nei non carriers;  $p = 0,03$ ) (22). Un'evidenza forte sulla stima di rischio di **CM controlaterale a 70 anni** proviene dallo studio prospettico EMBRACE (23): il rischio è quantificato **dell'83% per BRCA1 e del 62% per BRCA2**.

Nonostante queste evidenze, il rationale di offrire la chirurgia conservativa era fondato su studi che inizialmente non avevano riscontrato un vantaggio in termini di sopravvivenza nelle donne trattate con Mastectomia oncologica + MPC vs solo intervento oncologico, conservativo o mastectomia monolaterale (24). Tuttavia è necessario essere consapevoli che la qualità della vita tra mastectomia bilaterale vs terapia conservativa o monolaterale non è solo in funzione del dato di sopravvivenza o della preservazione di un seno, poiché **l'obiettivo prioritario per alcune donne è ridurre il rischio di rivivere l'esperienza del cancro rispetto alla conservazione del seno e indipendentemente dalla sopravvivenza**. E' da tener presente inoltre che dopo chirurgia conservativa seguita da radioterapia, **il ripresentarsi di una seconda neoplasia nella mammella irradiata crea notevoli problematiche nella ricostruzione post-mastectomia**.

Da studi più recenti con casistiche più elevate e follow-up prolungati, in particolare uno studio multicentrico retrospettivo canadese e uno studio prospettico olandese (25, 26) inizia a emergere l'evidenza scientifica di una migliore sopravvivenza, con un tasso di **mortalità sostanzialmente dimezzato in caso di mastectomia bilaterale** nelle donne ad alto rischio genetico in entrambi gli studi: un dato che, seppur da confermare e consolidare, non può essere ignorato.

Nell'ambito del counselling chirurgico sulla scelta della procedura è necessario tenere comunque conto di alcune variabili:

- 1 la prognosi del CM: se metastatico all'esordio la MPC è controindicata (così come l'intervento sul tumore primitivo come primo approccio); se ad alto rischio di ripresa di malattia per forma localmente avanzata la MPC può essere differita dopo un adeguato intervallo libero da malattia;
- 2 quando il CM è ormono-sensibile, soprattutto se BRCA2 associato, la terapia ormonale adiuvante e un'eventuale annessiectomia proflattica ridurrebbero il rischio (già inferiore in BRCA2 soprattutto se l'esordio neoplastico è avvenuto dopo i 40 anni) di secondo tumore: dato da discutere con l'oncologo e da comunicare alla donna per una scelta individualizzata e condivisa;
- 3 il vantaggio di una MPC è significativamente **età dipendente**: prima dei 40 anni il rischio di un

CM controlaterale nei 10 anni successivi è del 24% - 31% (BRCA1: 24% - 32%, BRCA2: 17% - 29%); dopo i 40 anni scende a 8% - 21% (BRCA1: 11% - 52%; BRCA2: 7% - 18%). Pertanto, la differenza di rischio di tumore controlaterale in funzione dell'età deve essere incluso nelle variabili del counselling chirurgico con la donna in merito alla scelta di una MPC (27).

### 4.3 MRR in donne ad alto rischio con anamnesi di neoplasie non CM

Le mutazioni BRCA 1-2 sono correlate ad un rischio aumentato anche per altre neoplasie verosimilmente correlate alla variante (oltre all'ovaio nelle donne e alla prostata e CM maschile nell'uomo: pancreas, testa-collo, melanoma, tiroide, colon, stomaco, linfomi e leucemie, neoplasie cerebrali), così come altri tipi di mutazione con rischio associato di CM.

Più frequentemente l'esordio neoplastico nella donna con mutazione BRCA avviene con un CM, ma può manifestarsi anche con un CO; più raramente può trattarsi di un diverso tipo di tumore, solitamente in età giovanile. In caso di storia oncologica atipica non ci sono evidenze in merito alla MRR cui fare riferimento. Ogni caso deve essere necessariamente individualizzato e discusso in team e con la donna, tenendo conto che le variabili di maggior peso sono la prognosi del tumore già sviluppato, l'intervallo libero da malattia, la familiarità, l'età della paziente e, in assenza di controindicazioni assolute, l'opzione della donna, esaustivamente informata con un counselling multidisciplinare e supporto psicologico.

## 5 ASPETTI TECNICI della Mastectomia Risk Reducing

### 5.1 Team multidisciplinare e discussione dei casi (MDM-R)

La donna ad alto rischio genetico di CM e CO rappresenta una condizione clinica squisitamente multidisciplinare, per cui ogni singolo atto o intervento di prevenzione primaria e/o secondaria ovvero di trattamento terapeutico deve essere discusso e condiviso tra gli specialisti del team coinvolti nel percorso: genetista, chirurgo senologo e plastico (o oncoplastico), ginecologo, oncologo, radiologo, psicologo, anatomo-patologo, case manager (o “high risk nurse”). Analogamente ai casi di CM sporadico, i casi di CM-BRCA associato e di carrier sane che optano per una MRR devono essere condivisi almeno una volta nell’ambito di una **formale discussione multidisciplinare (MDM) delle donne con rischio genetico (MDM-R) con relativa produzione di documento scritto e firmato dagli specialisti.**

### 5.2 Esami e consulenze preoperatori

1 L’opzione della MRR deve essere illustrata attraverso un **COUNSELLING CHIRURGICO\*** da parte del chirurgo senologo affiancato o seguito (se le competenze non coincidono in un unico professionista) da colloquio con il chirurgo plastico/oncoplastico, con il quale comunque l’approccio tecnico deve essere condiviso. Parliamo di counselling perché, diversamente da quanto avviene nel colloquio preoperatorio per patologia, nel caso della MRR il confronto avviene con una donna sana (o comunque con interventi su organi sani) che liberamente e consapevolmente sceglie la chirurgia - MRR - tra le opzioni di riduzione del rischio oncologico. Pertanto il colloquio informativo più idoneo deve avere le caratteristiche del counselling, operando secondo modelli come il **reciprocal engagement** in cui viene dato valore alla **relazione** e al **principio di non-direttività**. Il counselling chirurgico richiede allo specialista l’astensione da opinioni personali sulla scelta della donna; piuttosto è mirato a fornire una **dettagliata informazione** su tutti gli elementi di cui la persona deve essere consapevole per una scelta davvero informata. In particolare dovrà specificare efficacia e limiti della MRR, includendo le seguenti informazioni:

- a) che il rischio di CM, seppur abbattuto del 90-95%, non si azzera;

- b) che la morbilità della MRR bilaterale è elevata (intorno al 20%), descrivendo tutte le possibili complicanze postoperatorie;
- c) 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;
- d) 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;
- e) 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 o di un senologo con comprovate competenze oncoplastiche);
- f) 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;
- g) 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.

Il counselling chirurgico può richiedere più di un incontro e tempi adeguati all'elaborazione delle informazioni e del loro impatto psicologico; è bene coinvolgere direttamente il **chirurgo plastico**, sia che partecipi direttamente alla MRR, sia che si occupi solo delle eventuali fasi successive.

**\* Nota: A.N.I.S.C. intende farsi promotore di percorsi formativi indirizzati a una comunicazione corretta tra chirurgo e donna a rischio genetico per effettuare un counselling chirurgico di qualità.**

2 Un **COUNSELLING PSICOLOGICO** preoperatorio di chiarimento e supporto è sempre consigliato, ma è **mandatorio nella donna sana** che si sottopone a MRR: l'assenza di patologia senologica in atto o in anamnesi richiede che lo psicologo si confronti con le motivazioni e il percorso di scelta della donna. Tale counselling può consistere in uno o più colloqui, a giudizio dello psicologo e in funzione delle esigenze della donna. Si suggerisce di documentare questo step con una **consulenza conclusiva** scritta

**preoperatoria** che certifichi l' idoneità della donna sana a sottoporsi a MRR quale opzione scaturita da una scelta consapevole maturata in tempi adeguati, in assenza di ansia patologica, sulla base di corrette motivazioni, aspettative realistiche, comprensione delle sequele e delle possibili complicanze discusse con il chirurgo.

3 Oltre agli esami preoperatori di routine è necessario un **accertamento diagnostico recente** senologico: RMN (entro 6 mesi) e mammografia in donne > 35 anni (entro 1 anno). Tali esami sono richiesti sia in donne sane che con CM monolaterale in atto o in anamnesi. In questo secondo caso è utile valutare con l'oncologo l'opportunità di una **ristadiazione** completa, obbligatoria in caso di secondo CM. Anche in caso di anamnesi positiva per altro tumore (CO o altro) è opportuno accertarsi che la donna sia libera da malattia prima di effettuare una MRR. Questi esami preoperatori possono essere discussi e concordati su base individuale nella discussione collegiale (MDM-R).

4 Condividiamo il suggerimento delle linee-guida NICE sull'opportunità di dare alla donna prima dell'intervento, possibilmente ancora in fase decisionale, l'opportunità di un **confronto con altre donne** che abbiano già effettuato un percorso analogo o scelte differenti.

### 5.3 Chi effettua l'intervento e in quali Strutture

1 La MRR è una possibile tappa nell'ambito di un intero percorso dedicato alla donna ad alto rischio genetico di CM/CO; pertanto deve aver luogo necessariamente in Strutture Sanitarie in grado di garantire una presa in carico globale e un percorso completo, competente e multidisciplinare, con team dedicato che coinvolga non solo la **breast unit** (nel cui ambito è consigliabile identificare un **coordinatore del percorso "donne ad alto rischio"**) ma anche strutture di onco-genetica esperte di mutazioni predisponenti CM/CO, un'ostetricia-ginecologia con centro di oncofertilità ed expertize in sessuologia e menopausa precoce, radiologia senologica con RMN di qualità in grado di gestire un percorso di sorveglianza, oncologia con competenze sull'alto rischio, anatomia patologica per un corretto esame istologico dei tessuti presunti sani ma talvolta sede di carcinomi occulti. Devono quindi svilupparsi ed essere identificati **centri "HUB"**, inclusivi di breast unit ma non solo, a cui indirizzare le carrier sane o gestire le donne con patologia BRCA-correlata. Quali siano esattamente questi centri oggi in Italia non è chiaro a causa della frammentazione del percorso e dell'eterogeneità delle prestazioni offerte sul territorio, in assenza di linee-guida nazionali da noi richieste e auspicite.

- 2 I centri di senologia (o altre cliniche) che non possono assicurare tutte le fasi del percorso dovrebbero essere collegati in rete territoriale con gli HUB a cui inviare la donna a rischio sana o con patologia associata per una corretta e globale presa in carico. Valutazione genetica, psicologica, senologica e ginecologica, nonché interventi preventivi/terapeutici (chemioprevenzione, chirurgia profilattica o terapeutica, terapia neoadiuvante o adiuvante, sorveglianza clinico-strumentale) e la valutazione collegiale del caso devono essere effettuati nei centri di riferimento specifici per la donna ad alto rischio.
- 3 L'intervento di MRR dovrebbe essere effettuato preferibilmente in doppia équipe da un team di chirurghi senologi con expertise specifico. **Il CHIRURGO SENOLOGO è l'unico professionista deputato a effettuare la MRR**, intervento con finalità oncologiche preventive e tecnicamente sovrapponibile a una mastectomia conservativa per CM. **La parte ricostruttiva invece, può essere effettuata sia dal chirurgo plastico esperto in ricostruzione mammaria sia dallo stesso chirurgo senologo se possiede documentate competenze oncoplastiche.** In caso di figure distinte l'approccio chirurgico deve essere concordato preliminarmente tra specialisti e con la donna durante counselling chirurgico. Il **coinvolgimento del chirurgo plastico** è comunque indispensabile sia quale interlocutore in fase decisionale tecnica, soprattutto in casi complessi, sia per le tappe successive alla MRR di tipo correttivo/migliorativo o per interventi che prevedono almeno un secondo step ricostruttivo (espansore/protesi).

## 5.4 Le tecniche chirurgiche

- 1 A.N.I.S.C. ritiene, sulla base delle attuali evidenze, che la **mastectomia conservativa** rappresenti l'opzione di prima **scelta tecnica di MRR**: skin sparing (SSM), niple sparing (NSM), skin reducing (SRM). Non è nelle finalità di questo documento entrare nel merito delle scelte tecniche specifiche in quanto, sulla base della tailored surgery, vengono discusse e concordate in base a variabili molteplici: morfologia e dimensioni di partenza della mammella, aspetti clinici, esperienza del chirurgo, preferenze della donna, esiti di pregressi interventi e/o trattamenti, esigenze di simmetria.
- 2 Si ribadisce che **l'abilità tecnica** con cui è effettuata la MRR nell'asportazione meticolosa di tutto il tessuto ghiandolare macroscopicamente rilevabile è cruciale per mantenere un tasso molto basso di neoplasie dopo chirurgia (14). Le sedi più frequenti di tali tumori sono il prolungamento ascellare, gli estremi periferici della ghiandola, i lembi cutanei incluso il NAC.

- 3 Deve essere ricercata la miglior tecnica ricostruttiva in funzione delle condizioni anatomiche e cliniche di partenza nonché delle preferenze della donna: a tal fine è indispensabile una pianificazione accurata tra il chirurgo senologo, la donna e il chirurgo plastico dedicato alla ricostruzione mammaria o lo stesso chirurgo senologo oncoplastico. Sebbene la ricostruzione mammaria sia una tappa di cruciale importanza per la maggior parte delle donne, alcune optano per nessun tipo di ricostruzione (“going flat”): tale preferenza deve essere rispettata evitando di esprimere pareri personali e assicurando sul fatto che, in caso di insoddisfazione, la ricostruzione può essere effettuata in tempi successivi (28).
- 4 Non è indicata (per motivi già riportati) la procedura routinaria del LS.
- 5 Non è indicato l’esame istologico estemporaneo del tessuto retroareolare.

## 5.5 Il Consenso Informato

Il Consenso Informato chirurgico si riferisce solitamente a un intervento specifico, in merito al quale vengono illustrate le fasi tecniche e le possibili complicanze con due moduli separati: a) note informative sulla tecnica proposta b) consenso a una specifica procedura sul quale vengono apposte le firme del paziente e del chirurgo.

Per la chirurgia profilattica si ritiene utile un modulo aggiuntivo di **consenso informato alla MRR** in sé, separato dal consenso alla procedura dal punto di vista tecnico. Il motivo è **l’indicazione preventiva e non curativa** della procedura attraverso l’asportazione di un organo sano ad alto rischio genetico di sviluppare una neoplasia. La rimozione chirurgica è irreversibile, con un impatto fisico, psicologico e sociale importante, di un organo sede di valenze identitarie molto personali e molto variabili da donna a donna, è un’opzione di riduzione del rischio (sia di ammalare che di morire a causa di un tumore mammario) esito di un percorso di counselling multidisciplinare complesso, che richiede l’elaborazione di una profonda consapevolezza a garanzia che si tratti realmente di una libera scelta informata e inclusiva della consapevolezza di tutte le alternative. Tutto questo deve essere esplicitamente documentato nel modulo del consenso informato alla chirurgia profilattica, indipendentemente dall’approccio tecnico i cui dettagli e relativo consenso saranno illustrati nel modulo di procedura normalmente utilizzato presso ogni struttura.

**A.N.I.S.C. propone un modello di consenso informato alla mastectomia profilattica** contenente tutte le specificità richieste affinché ci sia garanzia scritta e documentata che il consenso della donna sia

realmente libero, informato, consapevole. Tale modulo può essere adottato da tutti gli Enti che effettuano MRR; esso prevede la firma della donna e del chirurgo di riferimento (vedi allegato).

## 5.6 Esame istologico dopo MRR

La ghiandola mammaria asportata nelle MRR mono o bilaterali deve essere sottoposta ad accurato esame istologico, tenendo conto che può essere sede di carcinoma occulto. Come in tutte le mastectomie e resezioni mammarie vanno effettuate sezioni seriate a 0,5 cm di distanza per l'ispezione macroscopica del pezzo. In assenza di alterazioni macroscopiche vengono effettuati almeno 10 prelievi campione per esame microscopico: 2 per quadrante, 2 retroareolari. Ovviamente alcuni dettagli della tecnica di esame istologico possono variare da Centro a Centro e devono seguire le linee-guida societarie dei patologi: rimane fondamentale la consapevolezza del patologo di esaminare il campione di MRR al fine di escludere neoplasie in situ o invasive occulte.

## 5.7 Sorveglianza / Follow-up dopo MRR

In Letteratura non c'è consenso sul tipo di esami da effettuare dopo MRR. In assenza attuale di evidenze scientifiche A.N.I.S.C. propone l'autopalpazione, una visita specialistica senologica con ecografia mammaria annuale, preferibilmente in un ambulatorio dedicato all'alto rischio. In casi selezionati discussi in team multidisciplinare, per esempio se dopo l'intervento è rimasto erroneamente in sede residuo ghiandolare su cui è difficile e rischioso reintervenire chirurgicamente, può essere effettuata occasionalmente o sistematicamente anche una RMN mammaria.

## 6 BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. [http://www.senonetwork.it/app/public/files/download/Road/map/per/lo/sviluppo/di/un/programma/di/genetica/oncologica/senologica/in/Italia./Analisi/de/bisogni.\\_j06g7fpz.pdfP](http://www.senonetwork.it/app/public/files/download/Road/map/per/lo/sviluppo/di/un/programma/di/genetica/oncologica/senologica/in/Italia./Analisi/de/bisogni._j06g7fpz.pdfP)
3. AIOM-SIGU: Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte di AIOM - SIGU" <http://sigu.net/>
4. B. A. M. Heemskerk-Gerritsen, C. Seynaeve, C. J. van Asperen et al. For the Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands. Breast Cancer Risk After Salpingo-Oophorectomy in Healthy BRCA1/2 Mutation Carriers: Revisiting the Evidence for Risk Reduction. JNCI J Natl Cancer Inst (2015) 107(5): djv033.
5. Pasanisi P, Bruno E, Manoukian S, Berrino F. A randomized controlled trial of diet and physical activity in BRCA mutation carriers. Fam Cancer. 2013 Oct 27.
6. Pasanisi P, Bruno E, Venturelli E et al. Serum levels of IGF-I and BRCA penetrance: a case control study in breast cancer families. Fam Cancer. 2011 Sep;10(3):521-8.
7. Ko KP, Kim SW, Ma SH et al. Dietary intake and breast cancer among carriers and noncarriers of BRCA mutations in the Korean Hereditary Breast Cancer Study. Am J Clin Nutr. 2013 Dec;98(6):1493-501.
8. Nkondjock A, Robidoux A, Paredes Y et al. Diet, lifestyle and BRCA-related breast cancer risk among French-Canadians. Breast Cancer Res Treat. 2006 Aug;98(3):285-94.
9. Santoro F, Podo F, Sardanelli F. MRI screening of women with hereditary predisposition to breast cancer: diagnostic performance and survival analysis. Breast Cancer Res Treat. 2014 Oct;147(3):685-7.
10. Evans DG, Kesavan N, Lim Y, Gadde S, et al. MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis. Breast Cancer Res Treat. 2014 Jun;145(3):663-72.
11. Familial breast cancer: classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer NICE 2013 ([www.nice.org.uk/guidance/CG164](http://www.nice.org.uk/guidance/CG164) )

- 12 Hilgart JS, Coles B, Iredale R. Cancer genetic risk assessment for individuals at risk of familial breast cancer (Review). 2012, The COCHRANE Collaboration. <http://www.thecochranelibrary.com>
- 13 Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement DRAFT USPSTF 2013 (Draft for public consultation) (<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspbrgen.htm> ).
- 14 KK Hunt, DM Euhus, JC Boughey et al. Society of Surgical Oncology Breast disease Working Group statement on Prophylactic (Risk-Reducing) Mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2017;24:375-397.
- 15 NCCN (Clinical Practice Guidelines in Oncology): Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
- 16 J.Y. Petit, M. Greco on behalf of EUSOMA. Position Paper - Quality control in prophylactic mastectomy for women at high risk of breast cancer. *European Journal of Cancer* 38 (2002) 23–26.
- 17 aBRCAdaBRA onlus. <http://www.abrcadabra.it>
- 18 Europa Donna Italia. <http://www.europadonna.it>
- 19 A. T. Manning, C. Wood, A. Eaton, M. Stempel, D. Capko, A. Pusic, M. Morrow and V. Sacchini. Nipple-sparing mastectomy in patients with BRCA1/2 mutations and variants of uncertain significance. *BJS* 2015; [www.bjs.co.uk](http://www.bjs.co.uk)
- 20 Victorien M.T. van Verschuer, Marike 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.
- 21 Mattos D, Gfrerer L, Reish RG, et al. Lifetime costs of prophylactic mastectomies and reconstruction versus surveillance. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(6):730e–40e.
- 22 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.
- 23 Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E et al. EMBRACE. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(11):812-22.
- 24 Nicoletta BIGLIA, Marta D'Alonzo, Luca Sgro et al. **Breast cancer treatment in mutation carriers - surgical treatment.** *Minerva Ginecologica* 2016 Jan 28.
- 25 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.

- 26 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.
- 27 van den Broek AJ, van 't Veer LJ, Hooning MJ et al. Impact of Age at Primary Breast Cancer on Contralateral Breast Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers. *J Clin Oncol.* 2015 Dec 23. pii: JCO623942.
- 28 Roni Caryn Rabin: “Going flat” after breast cancer. *The New York Times*, 31 ottobre 2016. <https://nyti.ms/2k9yLkX>

## 7 SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI A.N.I.S.C. nella MRR

### RACCOMANDAZIONI A.N.I.S.C.

#### DONNE SANE AD ALTO RISCHIO GENETICO

- 1 La gestione delle donne sane ad alto rischio genetico deve avvenire nell'ambito di un **percorso multidisciplinare**, che includa un counselling genetico e clinico pre e post-test, supporto psicologico, discussione con la donna di tutte le opzioni di riduzione del rischio in tempi adeguati per la singola persona;
- 2 E' raccomandata la redazione di un **documento multidisciplinare** dopo discussione del caso clinico che integri le opzioni ritenute idonee dal team del rischio e le preferenze della donna;
- 3 L'opzione della MRR deve essere illustrata alle donne interessate attraverso un **counselling chirurgico** con il chirurgo senologo; le informazioni devono essere integrate da chi effettua la ricostruzione;
- 4 Il **chirurgo senologo è l'unico professionista deputato a effettuare la MRR**. Se possiede documentate competenze oncoplastiche può gestire anche il tempo ricostruttivo, oppure avrà in team il chirurgo plastico. Il coinvolgimento del **chirurgo plastico** è comunque da prevedere fin dall'inizio, anche in funzione di eventuali step successivi di tipo ricostruttivo/plastico o di miglioramento dell'esito cosmetico.
- 5 Opzioni di prima **scelta tecnica** sono le mastectomie conservative (SSM, NSM, SRM); non è indicata la procedura del linfonodo sentinella né l'esame istologico estemporaneo del tessuto retroareolare; deve essere ricercata la miglior tecnica

ricostruttiva in funzione delle condizioni anatomiche della mammella e cliniche di partenza nonché delle preferenze della donna.

- 6 Le strutture di riferimento per MRR sono **Unità di Senologia** parte di HUB deputati alla **gestione complessiva** della donna ad alto rischio genetico e con un team chirurgico specificamente esperto in mastectomie oncologiche e MRR;
- 7 Si raccomanda l'utilizzo di un **consenso informato** specifico per la MRR e indipendente dal consenso chirurgico standard: **A.N.I.S.C.** ne ha redatto il prototipo (allegato);
- 8 Si raccomanda una **valutazione psicologica preoperatoria** con documento finale scritto di "idoneità" alla MRR: corretta motivazione, informazione esaustiva, adeguato tempo di elaborazione della scelta;
- 9 Esami preoperatori: **RMN mammaria** effettuata negli ultimi 6 mesi, Mx entro 1 anno se età > 35 anni;
- 10 la donna candidata all'intervento va incoraggiata al confronto con altre donne a rischio genetico sottoposte a MRR, promuovendo il contatto con advocacy di riferimento.

## **RACCOMANDAZIONI A.N.I.S.C.**

### **DONNE AD ALTO RISCHIO GENETICO CON CM**

- 1 A tutte le donne affette da CM con indicazione a test genetico non effettuato in precedenza deve essere **tempestivamente offerto un counselling genetico ed eventuale test BRCA**, parallelamente al percorso terapeutico e senza ritardi a rischio per la salute della donna e delle sue parenti;
- 2 Il test genetico dovrebbe essere effettuato idealmente prima di iniziare il trattamento chirurgico e/o chemioterapico (**test rapido**) al fine di individualizzare e ottimizzare l'offerta terapeutica;
- 3 Se il test genetico non fosse disponibile in tempi rapidi o la donna richiedesse maggior tempo di riflessione, un eventuale trattamento conservativo o monolaterale può essere rivalutato dopo l'esito del test e **prima di un'eventuale radioterapia sulla mammella conservata** che interferirebbe gravemente sugli esiti estetici di una ricostruzione post-mastectomia con espansore e/o protesi e comporterebbe l'opzione di una ricostruzione con tessuti autologhi.
- 4 La **mastectomia bilaterale** è particolarmente indicata in caso di CM giovanile (< 40 anni) in stadio precoce (I-II stadio) nella donna con mutazione patogenetica documentata;
- 5 Nei casi di primo CM in **età > 40 anni** e CM ormono-sensibile associato a BRCA2, in considerazione del rischio meno elevato di un secondo CM, il trattamento terapeutico deve essere discusso con la donna dopo attenta valutazione del rischio individuale;

- 6 Nelle donne con mutazione VUS o esito negativo non informativo (o altri fattori di alto rischio) che chiedono la MRR dopo CM le indicazioni devono essere discusse su base individuale;
- 7 la **MPC non è indicata (controindicazione relativa)** nei casi di CM a prognosi molto severa (localmente avanzati) o metastatici (anche metastasi singola). In assenza di progressione dopo adeguato intervallo l'opportunità di MRR può essere con cautela riconsiderata;
- 8 Nei casi di CM dopo CO o altra patologia neoplastica pregressa/ concomitante (o non neoplastica ma con forte impatto sullo stato generale) la scelta chirurgica preventiva deve essere attentamente valutata alla luce della **prognosi dell'altra patologia**. La discussione deve avvenire tra specialisti e con la donna, giungendo alla conclusione più ragionevole e condivisa possibile; in caso di CO in anamnesi può essere indicato attendere un periodo libero da malattia a giudizio del ginecologo.
- 9 Aspetti tecnici e consenso informato sono analoghi alla MRR in donne sane; utile un supporto psicologico perioperatorio; tra gli accertamenti preoperatori, oltre alla RMN mammaria entro 6 mesi e Rx mammografia entro 1 anno se età > 35, va effettuato ogni esame ritenuto necessario ad accertare che la donna sia libera da malattia (ristadiazione).
- 10 Anche la donna con CM-BRCA associato (o comunque eredo-familiare) dovrebbe essere informata sulla possibilità di supporto e confronto attraverso il contatto con advocacy di riferimento.

## **ALLEGATO:**

### **CRITICITA' della Mastectomia Risk Reducing**

#### **Mancanza di linee-guida nazionali condivise con i decisori Istituzionali**

A.N.I.S.C. quale società scientifica partecipante ai lavori e alla stesura del Documento Focus On di SenoNetwork sul rischio genetico, in linea con il documento AIOM-SIGU 2013, sostiene la richiesta dello sviluppo di **LINEE GUIDA NAZIONALI** che definiscano i criteri di appropriatezza delle attività oncogenetiche, dei test genetici di suscettibilità allo sviluppo di tumori e dei programmi di gestione clinica dei soggetti ad alto rischio eredo-familiare di CM.

#### **Assenza di un registro / osservatorio BRCA**

Analogamente al punto precedente, A.N.I.S.C. con SenoNetwork e AIOM-SIGU sostiene la richiesta **di un REGISTRO o OSSERVATORIO NAZIONALE** che raccolga informazioni sulle attività oncogenetiche correlate al riscontro di mutazione BRCA 1 e 2 al fine di poter realizzare valutazioni epidemiologiche e sulle attività assistenziali in essere attraverso dati prospettici su scala nazionale.

Attualmente non vi è la possibilità di effettuare alcuna valutazione di popolazione, con l'eccezione della Regione Emilia Romagna in cui è attivo un programma organizzato. L'assenza di forme specifiche di monitoraggio pregiudica ogni tipo di programmazione e di valutazione della qualità dei servizi offerti, compresa la MRR in Italia. Un Osservatorio Nazionale consentirebbe di raccogliere dati attualmente ignorati sull'identificazione del rischio, appropriatezza dell'accesso al test, opzione di RR delle donne BRCA positive italiane, outcome clinico e oncologico della sorveglianza vs MRR a livello nazionale, supportando tale attività ed evidenziando criticità che possano migliorare l'offerta.

## Copertura assicurativa, Livelli Essenziali di Assistenza, Esenzione Ticket

- **Il tema della copertura assicurativa per la MRR** varia a livello regionale e nell'ambito del singolo Centro, sia in base ai contratti previsti per i professionisti, sia a copertura di "tutto quello che viene condotto e autorizzato dall'Ente", per esempio assicurando PDTA o Documenti Regionali sul percorso specifico. Sarebbe utile **un'indagine conoscitiva, Regione per Regione, sulle realtà attuali di copertura assicurativa** per il professionista che svolga una MRR in ambito istituzionale o intramoenia, al fine di richiedere chiarezza e uniformità di tutela.
- **Riteniamo che la prestazione MRR debba essere inserita nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)** come per tutte le prestazioni di prevenzione oncologica. Questo renderebbe automatica, a livello nazionale, la copertura assicurativa della procedura.
- In Italia alcune **assicurazioni private in caso di MRR in libera professione**, diversamente da altri Paesi europei e USA, non riconoscono l'intervento nell'ambito della copertura assicurativa. Anche in questo ambito si intende favorire il riconoscimento della MRR quale procedura di prevenzione oncologia, meritevole di adeguata copertura da parte di tutte le assicurazioni private.
- **L'esenzione dal ticket "D99"** per gli esami di sorveglianza senologica e ginecologica deliberata al momento per le donne sane con mutazione BRCA in sole 3 Regioni (Emilia-Romagna, Lombardia e Liguria) presenta criticità su diversi fronti:
  - A) necessità di estendere l'esenzione a tutto il territorio **nazionale**;
  - B) gestione dei **soggetti maschi** portatori di mutazione, privi di esenzione per la sorveglianza ad es. urologica e senologica (in assenza di robuste evidenze scientifiche di efficacia);
  - C) criticità strettamente correlata all'opzione chirurgica. Infatti, se la MRR viene effettuata in assenza di neoplasia (che copre le prestazioni con esenzione 048), tutte le procedure ambulatoriali legate alla chirurgia dopo i 30 giorni dall'intervento (progressivo riempimento dell'espansore, gestione di complicanze come aree di ischemia o infezione, necessità di rivalutazioni senologiche chirurgiche/plastiche) prevedono un ticket. Questo crea una diseguità economica tra donne che effettuano la sorveglianza e donne che si sottopongono a MRR. **A.N.I.S.C. intende promuovere l'estensione dell'esenzione D99 a tutte le Regioni** e a copertura anche di prestazioni **per gli accessi ambulatoriali correlati alla MRR.**

## Valorizzazione “diagnosis-related group” DRG

La realizzazione all’interno delle strutture sanitarie dell’intero percorso per le donne portatrici di mutazioni genetiche comporta una coscienza della presa in carico che non può prescindere dalla **conoscenza economico-giuridica** per ogni singolo atto o processo che il sanitario compie .

Infatti, con l’avvio del processo di aziendalizzazione della realtà pubblica sanitaria italiana (anni '90) e con l’emanazione delle norme di riordino del S.S.N., si è progressivamente delineato un ruolo di “responsabilizzazione economica del sanitario”, definita come partecipazione e conoscenza responsabile delle scelte aziendali.

Il sanitario ha anche l’obbligo istituzionale dell’**appropriatezza**. Si legge inoltre sul Glossario del Ministero della salute *“L’appropriatezza definisce un intervento sanitario (preventivo, diagnostico, terapeutico, riabilitativo) correlato al bisogno del paziente (o della collettività), fornito nei modi e nei tempi adeguati, sulla base di standard riconosciuti, con un bilancio positivo tra benefici, rischi e costi”*.

**Nell’ambito della responsabilizzazione economica e dell’appropriatezza richieste ai singoli dirigenti medici proprio la MRR merita alcuni spunti di riflessione.**

Parallelamente alla diversità di percorsi senologici per le donne con mutazioni e alle diversità di procedure chirurgiche proponibili esistono diversi DRG, raggruppamenti di diagnosi inerenti la MRR, derivanti dalle diverse codifiche della diagnosi e del trattamento contenute nella scheda di dimissione ospedaliera (SDO) (ICD-9CM, versione 24 del Grouper HCFA).

**Allo stato attuale nel panorama italiano la MRR si disperde in svariati DRG.** In particolare:

1. MRR bilaterale o MPC differita in donne con mutazioni genetiche senza malattia tumorale;
2. MPC controlaterale in donne con neoplasia in atto, con o senza mutazione genetica

**Il gruppo 1.** (non neoplasia) è rappresentabile in due DRG a seconda della codifica di diagnosi:

- **DRG 461** : Intervento con altro contatto con i servizi sanitari, rispondente ad una prima codifica di diagnosi di **V8401 - Suscettibilità genetica al tumore della mammella;**
- **DRG 261** : Interventi sulla mammella non per neoplasia maligna eccetto biopsia ed escissione locale, rispondente ad una prima codifica di diagnosi di **V5041 - Rimozione profilattica della mammella;**

Il DRG 461 è molto aspecifico, mentre il DRG 261 è tra gli specifici senologici. Non esiste un indirizzo uniforme sulla codifica da adottare a livello nazionale, quindi ogni Regione/Centro si deve regolare secondo accordi locali. Il DRG 461 sembra attualmente il più utilizzato e corretto per la MRR.

**Al gruppo 2.** (CM in atto) corrispondono i **DRG tipicamente senologici ma per patologia tumorale, essendo di peso superiore la presenza della neoplasia in uno dei due lati:**

- **DRG 257** (Mastectomia totale per tumore maligno con complicanze)
- **DRG 258** (Mastectomia totale per tumore maligno senza complicanze),  
rispondenti a codifiche di diagnosi di **233.0** (carcinoma in situ della mammella) o di **174.0-9** (tumori maligni della mammella).

Problema più importante rispetto alla corretta codifica è la ben nota **variabilità di valorizzazione economica per i diversi DRG e nel panorama italiano**, per il noto principio della sovranità delle Regioni (DL 502 del 30/12/1992) nell'adottare il proprio sistema tariffario e inteso che **"il valore complessivo della remunerazione delle funzioni non può in ogni caso superare il 30% del limite di remunerazione assegnato"**.

IL DL 95 prevede le seguenti basi di remunerazione per i DRG associati a MRR:

- DRG 257 : Euro 3948
- DRG 258 : Euro 3341
- DRG 261 : Euro 3709
- DRG 461 : Euro 4924

Nel pieno rispetto di quanto sopraesposto Il panorama regionale italiano comprende una **poliedrica gamma di remunerazioni per i singoli DRG senologici** mentre in alcune Regioni è previsto una ulteriore diversa stratificazione all'interno di ogni singolo DRG in base a variabili cliniche (es. Lombardia per l'aggiunta codifica di protesi) o a scelte di politica sanitaria che configurano variabilità territoriale (la presenza di Hub, Emergenza/urgenza/elezione, IRCCS, Università, Area Vasta....). In nessun caso le Regioni hanno "penalizzato" i DRG prettamente neoplastici (257 e 258) riducendone la valorizzazione, al più hanno applicato al centesimo la remunerazione del DL 95 (es. Piemonte e Puglia) o nella maggior parte dei casi incrementando il valore soglia con il massimo raggiunto dalla Regione Lombardia per il DRG 257.

**La criticità principale riguarda la valorizzazione dei due DRG considerati appropriati per MRR bilaterale nelle donne con mutazione genetica in assenza di neoplasia**, salvo riscontro di tumore occulto nei campioni di mastectomia.

**DRG 261** - Nella maggior parte delle Regioni la valorizzazione del è solo lievissimamente superiore al quello stabilito dal DL 95 (ad es. 3900 E per l'Emilia Romagna) o sovrapponibile (es. Piemonte e Puglia con 3709 E); in Lombardia al contrario è ridotta del 35% (2415 E).

**DRG 461** – si evidenziano analoghe disparità remunerativa il con quote minime ridotte del 51% rispetto al valore proposto nel DL 95 (Lombardia - 2500 E) o con maggiorazioni al massimo comprese entro il 10% (Emilia Romagna - 5268 E).

A questa evidente “devalorizzazione” si associa quanto affermato dalla FIASO (Federazione Italiana Aziende Sanitarie e Ospedaliere) “... **un sistema di remunerazione tariffaria (DRG) degli ospedali che copre da un modesto 30% a un massimo del 70% dei costi reali della prestazione. Il tutto senza alcuna premialità rispetto all'efficienza gestionale e alla qualità dei servizi resi ai cittadini...**”.

A conferma di ciò è stata fatta una simulazione dei costi della MRR bilaterale in un ipotetico caso clinico di donna BRCA-positiva senza neoplasia operata in un Ente pubblico lombardo, confrontando i soli costi diretti con il valore di remunerazione del DRG 461 riconosciuto dalla Regione Lombardia: **la valorizzazione regionale non rimborsa neppure il 50% di una procedura “base”, che non contempla utilizzo per esempio di matrici biologiche o altro materiale legato a peculiari scelte tecniche.**

Alla luce delle responsabilità attribuite ai chirurghi e ai sanitari in generale occorre **per la MRR** attuare un programma condiviso in ambito nazionale (“correttezza codificativa”), identificare un adeguato raggruppamento diagnostico (DRG) valido per monitorare (Sistema di Monitoraggio Nazionale – SI.MO.NA.) attraverso l' Attività del Programma Nazionale di Valutazione degli Esiti (PNE) il volume/anno delle mastectomie profilattiche, la distribuzione territoriale e gli esiti delle stesse e per **perseguire una ragionevole ed omnicomprensiva valorizzazione economica, sostenibile e adeguata all'impegno di risorse procedurali, materiali e umane .**

Nei singoli ambiti regionali è altresì fondamentale che i chirurghi senologi dedicati alla chirurgia profilattica intervengano nelle scelte di politica sanitaria e siano responsabilmente coinvolti nel lavoro di riconoscimento delle valorizzazione e delle remunerazioni locali. Non dobbiamo trascurare che il DL 158 /2012 (che modifica comma 3 dell'articolo 17 del Decreto Legislativo 502 /1992), all' art. 4, comma 1, lettera f) stabilisce che **“ciascuna regione promuova un sistema di monitoraggio delle attività assistenziali e della loro qualità, finalizzato a verificare la qualità delle prestazioni delle singole unità**

*assistenziali delle strutture sanitarie pubbliche e private accreditate, in raccordo con il programma nazionale valutazione esiti dell'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali ed il coinvolgimento dei direttori di dipartimento".*

## REGISTRO A.N.I.S.C. MRR

Alla luce dell'attuale assenza di conoscenze sulle attività condotte in Italia sui soggetti con mutazione BRCA, sia in attesa della creazione di un Registro / Osservatorio nazionale, sia per le esigenze conoscitive specificamente chirurgiche in merito ai vari e delicati aspetti della MRR, **A.N.I.S.C. si propone di valutare la fattibilità di un registro di raccolta di tutte le MRR effettuate dai senologi italiani iscritti alla società scientifica.** Naturalmente un progetto tanto ambizioso richiede risorse umane e organizzative di cui deve essere valutata la disponibilità.

