



## Documento di riferimento «Rischio familiare molto elevato di cancro al seno e dell'ovaia» (versione del 10 novembre 2023)

di cui all'articolo 12b lettera e dell'ordinanza sulle prestazioni (OPre), conformemente alle direttive del National Comprehensive Cancer Network (NCCN; stato 2023), alle linee guida di pratica clinica della European Society for Medical Oncology (ESMO) del 2022 e della raccomandazione di consenso del Deutsches Konsortium familiärer Brust- und Eierstockkrebs (consorzio tedesco per il cancro familiare al seno e dell'ovaia).

### *Osservazioni preliminari*

Il documento di riferimento si basa sulle direttive del National Comprehensive Cancer Network (NCCN; stato 2023), sulle linee guida di pratica clinica della European Society for Medical Oncology (ESMO) del 2022 e sulla raccomandazione di consenso del Deutsches Konsortium familiärer Brust- und Eierstockkrebs (consorzio tedesco per il cancro familiare al seno e dell'ovaia). Le portatrici di varianti patogenetiche (VP) e di varianti probabilmente patogenetiche (VPP) nei geni ad alto rischio di cancro al seno e dell'ovaia presentano un rischio significativamente maggiore di sviluppare questi tipi di cancro. Secondo il NCCN, i geni del cancro al seno che presentano un rischio di sviluppare un cancro nel corso della vita superiore al 40 % (o un rischio aumentato di 4 volte) sono definiti geni ad alto rischio. Le mutazioni genetiche con un rischio di cancro al seno del 20–40 % sono definite geni a rischio moderato.

È presente un sottogruppo di donne che, pur non presentando un difetto genetico in uno dei geni ad alto rischio, corrono un rischio calcolato e significativamente elevato di sviluppare un cancro al seno nel corso della vita a causa della loro anamnesi personale o familiare. Se tale rischio è paragonabile a quello determinato da una mutazione di geni ad alto rischio (più del 40 %), per queste donne è possibile optare per una mastectomia per la riduzione del rischio. In questo caso, il rischio deve essere calcolato con uno strumento di calcolo convalidato (p. es. CanRisk).

Poiché per il cancro dell'ovaia non vi sono misure di diagnosi precoce sufficientemente precise, la salpingo-ooforectomia bilaterale per la riduzione del rischio (RRBSO) rappresenta la strategia più efficace per ridurre il rischio nelle donne con VP e VPP in geni ad alto rischio di cancro dell'ovaia. Solitamente la malattia viene diagnosticata a uno stadio avanzato e implica di conseguenza una prognosi infausta. Per questo motivo, per discutere o raccomandare una RRBSO occorre che il rischio di cancro nel corso della vita raggiunga un valore soglia del 4 %.

Le varianti di significatività sconosciuta sono di dubbia rilevanza e non implicano pertanto un'indicazione di intervento chirurgico per la riduzione del rischio.

La remunerazione obbligatoria da parte dell'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie (AOMS) degli interventi chirurgici profilattici per la riduzione del rischio non presuppone che questi siano indicati dal punto di vista medico in tutti i casi che presentano le mutazioni genetiche in questione. Piuttosto, questa definisce il quadro per l'assunzione dei costi.

La decisione a favore o contro un intervento chirurgico per la riduzione del rischio va sempre presa in base al caso individuale, tenendo conto dei fattori di rischio del soggetto, quali l'età, l'anamnesi personale e familiare, i valori e le preferenze individuali, nel quadro di un processo decisionale condiviso. I possibili vantaggi, come anche i rischi (p. es. il potenziale peggioramento della qualità di vita e della sessualità in seguito a cambiamenti dell'immagine corporea e alla perdita di sensibilità del seno) sono da valutare in rapporto a una diagnosi precoce intensiva e i desideri e le opinioni delle donne interessate devono essere presi in considerazione nel processo decisionale.

Per questi motivi, secondo l'articolo 12b lettera e, una consulenza genetica di cui all'articolo 12d lettera f costituisce un requisito per la remunerazione. Nell'ambito di tale consulenza, le persone interessate devono essere informate in maniera dettagliata e precisa circa il rischio individuale di sviluppare un cancro e sulle possibili alternative a un intervento chirurgico per la riduzione del rischio.

*Quadro per la remunerazione obbligatoria da parte dell'AOMS*

VP/VPP con rischio molto elevato di cancro al seno e/o dell'ovaia	Mastectomia per la riduzione del rischio		Salpingo-ooforectomia per la riduzione del rischio	
	Rimunerazione obbligatoria	Condizioni / Commenti	Rimunerazione obbligatoria	Condizioni / Commenti
BRCA1/2	Sì	tenendo conto dell'anamnesi personale e familiare	Sì	a partire dall'età di almeno 35 anni (BRCA1) e di almeno 40 anni (BRCA2)
PALB2	Sì	tenendo conto dell'anamnesi personale e familiare	Sì	tenendo conto dell'anamnesi personale e familiare, a partire dall'età di 45 anni
TP53	Sì	tenendo conto dell'anamnesi personale e familiare	No	
PTEN	Sì	tenendo conto dell'anamnesi personale e familiare	No	
CDH1	Sì	tenendo conto dell'anamnesi personale e familiare	No	
STK11	Sì	tenendo conto dell'anamnesi personale e familiare	No	
Persone senza mutazione genetica identificata che presentano un rischio di sviluppare un cancro dell'ovaia nel corso della vita del >40 % a causa dell'anamnesi familiare <sup>1</sup>	Sì	tenendo conto dell'anamnesi personale e familiare	No	

<sup>1</sup> in base a un calcolo del rischio effettuato con uno strumento convalidato (p. es. CanRisk)

VP/VPP con rischio molto elevato di cancro al seno e/o dell'ovaia	Mastectomia per la riduzione del rischio		Salpingo-ooforectomia per la riduzione del rischio	
	Rimunerazione obbligatoria	Condizioni / Commenti	Rimunerazione obbligatoria	Condizioni / Commenti
BRIP1	No		Sì	a partire dall'età di almeno 45 anni <sup>2</sup>
RAD51C	No		Sì	a partire dall'età di almeno 45 anni <sup>2</sup>
RAD51D	No		Sì	a partire dall'età di almeno 45 anni <sup>2</sup>
MLH1, MSH2, MSH6	No		Sì	previa realizzazione della pianificazione familiare; eventualmente, in combinazione con l'isterectomia
Persone senza mutazione genetica identificata che presentano un rischio di sviluppare un cancro dell'ovaia nel corso della vita del $\geq 4$ % a causa dell'anamnesi familiare	No		Sì	previa realizzazione della pianificazione familiare (tenendo conto dell'età in cui è insorto il cancro dell'ovaia all'interno della famiglia)

<sup>2</sup> o 5 anni prima della prima diagnosi in famiglia.