

## Gruppo di lavoro su rischio ereditario per tumore alla mammella. Documento conclusivo – Ottobre 2018

### Componenti del Gruppo di lavoro:

Maria Pia Alibrandi, Igiene Pubblica, ASL TO4, Ivrea  
 Nicoletta Biglia, Ginecologia, AO Ordine Mauriziano e Università di Torino  
 Alfonso Frigerio, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino  
 Livia Giordano, SSVD Epidemiologia e Screening, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino  
 Filippo Montemurro, Oncologia Medica, IRCCS Candiolo  
 Barbara Pasini, SC Genetica Medica Universitaria, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino  
 Silvia Patriarca, Registro Tumori Piemonte, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino  
 Sabina Pitarella, SSVD Epidemiologia e Screening, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino  
 Antonio Ponti (coordinatore), SSVD Epidemiologia e Screening, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino  
 Carlo Senore, SSVD Epidemiologia e Screening, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino  
 Roberto Zanetti, Registro Tumori Piemonte, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino

### Il Gruppo si è riunito nelle seguenti date:

20/12/2016  
 15/02/2017  
 19/04/2017  
 07/06/2017  
 13/09/2017

### 1. Introduzione

Il Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2014-2016 identifica l'obiettivo di fornire percorsi di sorveglianza per le donne a rischio ereditario di cancro della mammella e lo situa entro le misure di sviluppo degli screening oncologici di popolazione:

“Attraverso l'approccio della *Public Health Genomics* è possibile valutare l'implementazione di percorsi organizzati di screening per pazienti ad alto rischio di sviluppo di cancro a causa di condizioni di rischio genetico (eredo-familiare). .... la strategia di sviluppo degli screening organizzati è integrare professionalità per costruire e gestire percorsi di diagnosi e cura per le malattie monogeniche (mendeliane) per i quali esista evidenza di efficacia e di fattibilità. In relazione alle più recenti conoscenze e in coerenza con il “Documento tecnico di indirizzo su “La Genomica in Sanità Pubblica” di cui all'Intesa del 10/2/11, con le Linee di indirizzo su “La Genomica in Sanità Pubblica” di cui all'Intesa del 13/3/13 (nonché il precedente PNP), si intende sviluppare un percorso organizzato per la prevenzione del tumore della mammella su base genetica (mutazioni del BRCA1 e BRCA2) con caratteristiche di integrazione e complementarietà al percorso di screening già in essere per la prevenzione del tumore della mammella.”

Il PNP formula quindi i seguenti obiettivi specifici, poi ripresi dal Piano regionale piemontese:

“Definizione di percorsi diagnostico terapeutici, integrati con i programmi di screening in essere, per donne ad alto rischio di cancro alla mammella per mutazioni genetiche di BRCA1 e BRCA2. Identificare precocemente i soggetti a rischio eredo-familiare per tumore della mammella. Adozione di indirizzi regionali programmatori (entro un anno dall'avvio del PRP) Adozione dei percorsi in tutte le aziende secondo programmazione regionale (entro il 2018)”

Anche la “Revisione delle Linee Guida organizzative e delle Raccomandazioni per le Reti Oncologiche” dell'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (2016), a proposito dei tumori eredo-familiari, raccomanda di disegnare “programmi di prevenzione primaria e secondaria dedicati alle popolazioni a rischio”.

Il Piano Regionale della Prevenzione richiede che venga istituito un gruppo di lavoro interdisciplinare al fine di “Identificare precocemente i soggetti a rischio eredo-familiare per tumore della mammella” e “verificare le condizioni di fattibilità e le modalità più appropriate per il perseguimento di tale obiettivo a livello regionale”.

Il Coordinamento regionale screening oncologici riunito il 14.11.2016 ha pertanto identificato, di concerto con la Rete Oncologica, i componenti del Gruppo di lavoro, che si è insediato il 20.12.2016.

Questo documento rappresenta l'elaborazione da parte del Gruppo di lavoro della bozza di un protocollo per la gestione delle donne ad alto rischio ereditario per il tumore della mammella in Regione Piemonte, da sottoporre alla Rete Oncologica.

## 2. Dati epidemiologici

Secondo i dati del Registro Tumori Piemonte ([www.cpo.it](http://www.cpo.it)), nel 2015 si stima ci siano stati in Regione 3.302 casi incidenti di carcinoma invasivo della mammella. I casi prevalenti, cioè il numero di donne viventi che hanno avuto nel corso della vita una diagnosi di cancro della mammella, è circa 40.000. Di queste, circa il 5% (2.000 casi prevalenti, 180 nuovi casi per anno) sono portatrici di varianti patogenetiche dei geni BRCA1 e BRCA2.

Per la Provincia di Torino e l'anno di incidenza 2012, in riferimento al quale sono stati registrati, nelle femmine, 1953 tumori della mammella, dei quali 1953 invasivi e 252 in situ, e 233 tumori dell'ovaio, il Gruppo di lavoro ha verificato la congruenza tra i casi del Registro Tumori appartenenti ad alcune categorie a maggior rischio genetico (carcinoma della mammella maschile, carcinoma della mammella femminile insorto in donne di età inferiore o uguale a 35 anni o a 40 anni e tumori epiteliali non mucipari dell'ovaio) e quelli censiti nel *database* dei Tumori Eredo-familiari della SC Genetica Medica U-Città della Salute e della Scienza di Torino, relativo sia ai casi indice che ai familiari sottoposti ad analisi genetica. La percentuale di casi appartenenti a famiglie già sottoposte a test genetico, quindi già conosciute, varia dal 15% per i tumori epiteliali dell'ovaio al 49% per i tumori della mammella in donne  $\leq$  35 anni. La popolazione della Provincia di Torino rappresenta il 51% della popolazione dell'intera Regione.

**Tabella 1. Casi incidenti 2012 residenti nella provincia di Torino**

	Mammella Maschile	Mammella femminile $\leq$ 35 anni (invasivi e in situ)	Ovaio (solo epiteliali non mucinosi)	Totale
Totale casi RTP	29	37 ( $\leq$ 40: N=124)	169	235
Casi sottoposti al test BRCA	9	18	25	52
Percentuale	31%	49%	15%	22%

## 3. Iniziative in altre Regioni

In Italia, precedentemente alla pubblicazione del PNP, soltanto la Regione Emilia Romagna (RER) aveva avviato, dal 2012, un programma di identificazione delle donne ad alto rischio, organizzato nell'ambito del servizio di screening regionale e coinvolgente i Medici di medicina generale (MMG).

Il programma prevede un percorso con tre passaggi di selezione, sempre più specialistici, e strumenti di valutazione del rischio da utilizzarsi nei diversi passaggi, in particolare (i dati inseriti, solo orientativi, sono stati gentilmente forniti dalla dott.ssa Sassoli de Bianchi, Assessorato Salute RER):

- al momento dello screening, viene proposto un *questionario di anamnesi familiare* semplice, auto compilato con l'aiuto del tecnico di radiologia (compilazione 98%);
- le donne che nel questionario auto compilato hanno riferito una familiarità "positiva" (2.7%), vengono inviate ad uno dei 13 centri Spoke, ovvero Breast Units, dove si utilizza il programma informatico denominato IBIS, che calcola il rischio secondo il modello di Tyrer-Cuzick. Il *questionario del programma IBIS* viene compilato da un medico non genetista (la vera e propria consulenza genetica con i pertinenti apporti multidisciplinari viene offerta al terzo livello) (adesione all'invio al centro Spoke < 20%);
- le donne positive alla valutazione IBIS (40%) vengono inviate ad uno dei 4 centri Hub regionali per la consulenza genetica;
- centri Hub 2012-2015: 4.270 donne in consulenza, di cui il 38% sottoposte al test (21% mutate, 37% alto rischio ereditario senza mutazione, rimanenti rischio pari o moderatamente aumentato rispetto alla popolazione generale).

Il medesimo modello è stato adottato dalla Regione Valle d'Aosta con delibera del dicembre 2016.

Infine, la Regione Lazio ha approvato il 11.05.2017 un documento di indirizzo sulla gestione delle donne ad alto rischio di tumore al seno, anch'esso impostato in modo simile a quello della RER.

## 4. Situazione in Piemonte

La Regione Piemonte è stata la prima in Italia a strutturare percorsi diagnostici nell'ambito dei tumori eredo-familiari. Con determina regionale 485 del 30.11.1999 ha approvato e finanziato il *Progetto sperimentale di rete di Unità funzionali multidisciplinari di riferimento per la diagnosi genetica dei tumori ereditari* al quale è stato dato pratico avvio tra la fine del 2000 e l'inizio del 2001 (DR 432/2000, 407/2001, 338/2002, 424/2003). Scopo della fase sperimentale del progetto era:

- istituire una rete di collegamento per il coordinamento delle potenziali sinergie tra gruppi e strutture coinvolti in questo settore

- potenziamento delle competenze professionali e delle risorse strutturali già operanti in questo ambito

- garantire l'offerta dei test genetici da parte di laboratori di ricerca accreditati su alti standard di qualità.

I dettagli del progetto sono stati ulteriormente esplicitati con il documento redatto dal coordinatore, prof. Nicola Migone, il 17.04.2000 e recepiti nella convenzione inter-aziendale stipulata con delibera dell'ASO S. Giovanni Battista di Torino n. 2977/430/10/2000 del 28.08.2000. In entrambi i documenti (punto 1 del primo, art. 4-punto d del secondo) si fa esplicito riferimento alla necessità di predisporre un unico registro delle famiglie con sospetta o dimostrata predisposizione allo sviluppo di tumori istituito nel 2004 e ospitato nella *server farm* di UniTO.

Al progetto hanno partecipato attivamente la SC Genetica Medica U dell'allora AOU San Giovanni Battista di Torino, la SS Genetica Medica dell'AOU San Luigi di Orbassano, i laboratori di Oncologia Molecolare dell'IRCC di Candiolo allora ASO Ordine Mauriziano e la SC Gastroenterologia dell'AO San Giovanni Antica Sede ora Presidio della Città della Salute. Le varie strutture coinvolte hanno strutturato delle "*Cancer family clinics*" ovvero ambulatori di consulenza genetica oncologica, laboratori per la diagnosi molecolare della maggior parte delle patologie note e percorsi clinico-strumentali di sorveglianza, diagnosi precoce e prevenzione. Il progetto è proseguito in ambito assistenziale dal 2004 al 2010 (DR 267/2004, 274/2005, 434/2006, 24/2008) e ad esso si è affiancato un progetto sperimentale finanziato dalla Compagnia di San Paolo (2004-2010) grazie al quale sono state realizzate iniziative parallele a quelle puramente assistenziali (sito web RiGenIO per la diffusione delle informazioni, Registro Regionale dei tumori eredo-familiari con software Progeny, messa a punto di nuovi test genetici per la diagnosi di malattie di più recente scoperta, attività di ricerca che ha comportato anche l'identificazione di nuove malattie).

Con atti successivi (DGR 30-4855 del 30.10.2012, DGR 600 del 19.11.2014 e DGR 178 del 23.03.2015), la Regione Piemonte ha attribuito alla SC Genetica Medica U dell'AOU Città della Salute e della Scienza la funzione di Centro di Riferimento Regionale per la Genetica Medica e di laboratorio Hub per l'esecuzione dei test di genetica molecolare e citogenetica sia in ambito pre-natale che post-natale.

Allo stato attuale (ottobre 2018), in Regione Piemonte sono attivi:

1) *Ambulatori di consulenza genetica oncologica* presso l'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, l'IRCCs di Candiolo-FPO, l'AOU San Luigi Gonzaga di Orbassano, l'AO Santa Croce e Carle di Cuneo, il PO Castelli di Verbania (l'AOU Maggiore della Carità di Novara aveva un ambulatorio attivo fino a luglio 2018, al momento risulta in attesa di stipula convenzione con una azienda che possa mettere a disposizione un Medico genetista)

2) presso le *Breast Unit* e le *Unità di Ginecologia Oncologica* della Regione accreditate per la diagnosi e la terapia rispettivamente del tumore mammario e di quello ovarico operano Medici, Oncologi, Chirurghi e Infermieri professionali già istruiti negli anni sui criteri di accesso alla consulenza genetica e al test per la ricerca di mutazioni dei geni BRCA1-BRCA2

3) un *laboratorio dedicato all'esecuzione dei test genetici di predisposizione allo sviluppo di tumori* della SC Genetica Medica U dell'AOU Città della Salute e della Scienza presso il quale è stata trasferita l'attività analitica dei geni BRCA1-BRCA2 svolta fino al 2012 da un laboratorio dell'IRCC di Candiolo.

Negli anni, la richiesta di test genetici è progressivamente cresciuta soprattutto per quanto riguarda le pazienti affette da tumore dell'ovaio (dal 2016, vedi PDTA dedicato) e da tumore della mammella triplo-negativo (dal 2017).

La figura 1 riporta il numero totale/anno (barra azzurra) di test per la ricerca di mutazioni ignote dei geni BRCA1-BRCA2 effettuati in pazienti di tumore della mammella e dell'ovaio e il numero/anno (barra viola) di quelli richiesti in pazienti affette da tumore ovarico. Negli anni 2016 e 2017 i test richiesti sono stati rispettivamente 468 e 564 (il 42-43% per donne affette da tumore ovarico rispetto al 18% nel 2015). Nel primo semestre del 2018 sono stati richiesti 333 test per la ricerca di mutazioni ignote dei geni BRCA (37% per donne affette da tumore ovarico).

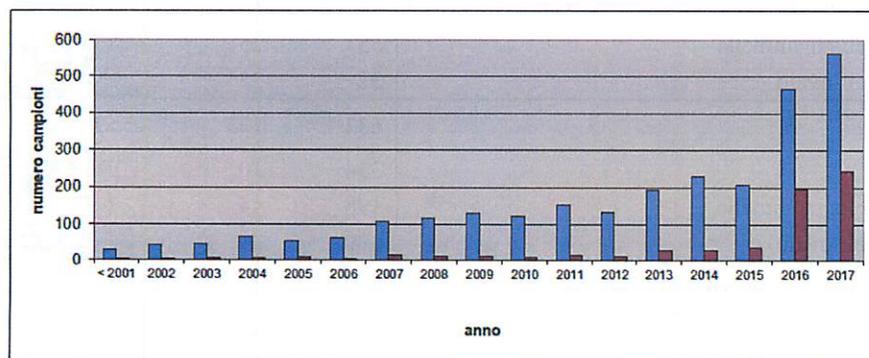


Figura 1: flusso dei campioni per la ricerca di mutazioni dei geni BRCA1-BRCA2 in casi indice (barra azzurra: totale, barra viola: solo ovaio)

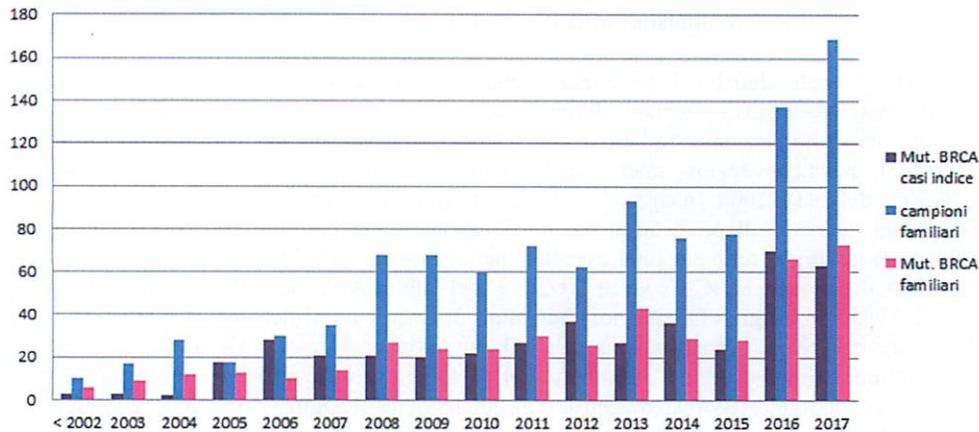


Figura 2: mutazioni riscontrate nei casi indice e nei familiari analizzati a cascata fino al 31.12.2017

Nei casi indice analizzati fino al 31.12.2017 (2.537) (figura 2) sono state identificate 433 mutazioni dei geni BRCA1-BRCA2 (17% dei casi). Nello stesso periodo di riferimento sono stati analizzati "a cascata" 1.021 familiari (sani o già affetti da tumore, in rapporto 2,4 : 1 rispetto ai casi indice) con conseguente identificazione di ulteriori 434 soggetti mutati a fronte di 587 parenti risultati non portatori e di conseguenza con rischio oncologico prossimo a quello della popolazione generale. Nella tabella che segue sono riportati i dati di frequenza delle mutazioni BRCA1-BRCA2 (varianti di classe 5 e 4 ovvero varianti patogenetiche o verosimilmente patogenetiche) rispetto ai principali criteri di accesso al test genetico (fenotipo del caso indice e relativa familiarità). Per i casi affetti da neoplasia della mammella (femminile e maschile) i dati si riferiscono ai campioni pervenuti fino al 28.02.2018 mentre per i casi affetti da neoplasia ovarica il dato è disponibile per i casi pervenuti fino al 30.06.2018. Sono evidenziate in verde le categorie con bassa probabilità di mutazione (10% o inferiore), media probabilità di mutazione (giallo, fino al 40%), alta probabilità di mutazione (viola, superiore al 40%).

Tabella 2: frequenza delle mutazioni BRCA1-BRCA2 rispetto ai principali criteri di accesso al test genetico

Fenotipo caso indice e familiarità	tot	mut BRCA	%
<b>Donne con tumore della mammella ad età ≤ 35 anni</b>	<b>421</b>	<b>82</b>	<b>19%</b>
familiarità negativa	157	12	8%
familiarità positiva per tumore della mammella	232	51	22%
familiarità positiva per tumore dell'ovaio	32	19	59%
<b>Donne con tumore della mammella &gt; 35 anni e familiarità (mammella)</b>	<b>1045</b>	<b>106</b>	<b>10%</b>
in totale 2 casi di tumore della mammella ≤ 50 anni	144	12	8%
in totale 3 casi di tumore della mammella > 50 anni	60	4	7%
se è presente almeno un caso di tumore della mammella ≤ 50 anni	790	69	9%
se è presente almeno un caso di tumore della mammella ≤ 35 anni	148	30	20%
<b>Donne con tumore della mammella &gt; 35 anni e familiarità (ovaio)</b>	<b>179</b>	<b>65</b>	<b>36%</b>
<b>Donne con tumore della mammella e dell'ovaio</b>	<b>133</b>	<b>66</b>	<b>50%</b>
familiarità negativa	46	16	35%
familiarità positiva per tumore della mammella	55	25	45%
familiarità positiva per tumore dell'ovaio	32	25	78%
<b>Donne con tumore ovarico</b>	<b>632</b>	<b>123</b>	<b>19%</b>
familiarità negativa	334	30	9%
familiarità positiva per tumore della mammella	198	44	22%
familiarità positiva per tumore dell'ovaio	100	49	49%
<b>Uomini con tumore della mammella a qualsiasi età</b>	<b>103</b>	<b>15</b>	<b>15%</b>
familiarità negativa	49	4	8%
familiarità positiva per tumore della mammella e/o dell'ovaio	53	11	21%

Per quanto riguarda le donne affette da tumore della mammella triplo-negativo, sono disponibili i dati inerenti i campioni pervenuti fino al 28.02.2018 e lo stato dei recettori per gli estrogeni e il progesterone.

**Tabella 3:** frequenza delle mutazioni BRCA1-BRCA2 in donne affette da tumore della mammella triplo negativo

<i>Fenotipo caso indice e familiarità</i>	<i>tot</i>	<i>mut BRCA</i>	<i>%</i>
<b>Donne con tumore della mammella ER / PgR neg / HER2 neg come primo tumore (no ovaio)</b>	<b>332</b>	<b>83</b>	<b>25%</b>
familiarità negativa	82	11	13%
familiarità positiva per tumore della mammella	240	65	27%
familiarità positiva per tumore dell'ovaio	10	7	70%
<b>diagnosi &lt; 40 anni</b>	<b>157</b>	<b>41</b>	<b>26%</b>
familiarità negativa	22	6	27%
familiarità positiva	135	35	26%
<b>diagnosi ≤ 50 anni</b>	<b>272</b>	<b>73</b>	<b>27%</b>
familiarità negativa	77	11	14%
familiarità positiva	195	62	32%
<b>diagnosi &gt; 50 anni</b>	<b>60</b>	<b>10</b>	<b>17%</b>
familiarità negativa	5	0	0%
familiarità positiva	55	10	18%
<b>Donne con tumore della mammella ER/PgR neg / HER2 neg e dell'ovaio</b>	<b>27</b>	<b>20</b>	<b>74%</b>
familiarità negativa	5	3	60%
familiarità positiva	22	17	77%

## 5. Identificazione dei soggetti ad alto rischio

La definizione di “alto rischio” fornita dal NICE è avere una probabilità di sviluppare un tumore della mammella nel corso della vita pari o maggiore al/del 30%.

*Breast cancer risk category by Lifetime risk from age 20  
(Familial breast cancer, NICE clinical guideline 2013)*

*Near population risk*      *Less than 17%*  
*Moderate risk*            *Greater than 17% but less than 30%*  
***High risk (1)***              ***30% or greater***

*(1) This group includes known BRCA1, BRCA2 and TP53 mutations and rare conditions that carry an increased risk of breast cancer such as Peutz-Jegher syndrome (STK11), Cowden (PTEN) and familial diffuse gastric cancer (E-Cadherin).*

La linea guida NICE (2017) menziona la necessità di mettere in atto soprattutto presso le strutture di cura le strategie di riconoscimento del rischio.

Il gruppo, in accordo con NICE, suggerisce di identificare prioritariamente la condizione di rischio ereditario presso le *Breast Unit* tra le donne malate e puntare sul test a cascata per i familiari sani, anche in considerazione delle implicazioni terapeutiche e cliniche di gestione delle pazienti interessate. Per “test a cascata” si intende la ricerca della mutazione identificata nel caso indice della famiglia tra i parenti a rischio di averla ereditata (fratelli, sorelle, figli) o di averla trasmessa (genitori) (paragrafo 4 e figura 2).

Secondariamente tale identificazione, tramite apposito questionario, potrà avvenire anche presso i Centri di screening per la diagnosi precoce del tumore alla mammella e i MMG. Grazie al link con il Registro Tumori sarà possibile stimare periodicamente la completezza della somministrazione del test nei soggetti rappresentanti categorie ad alto rischio.

Per l'identificazione delle pazienti sane ad alto rischio viene proposto un primo breve questionario (Allegato 1). Il medesimo questionario standardizzato sarà utilizzato presso i centri di screening del tumore alla mammella e i Medici di Medicina Generale. Qualora la donna abbia risposto almeno un sì al questionario di cui all'allegato 1, viene proposta la

compilazione di un secondo questionario strutturato per la raccolta dell'anamnesi familiare oncologica disponibile alla sessione Documenti e moduli della pagina web della SC Genetica Medica U (Allegato 2) ([http://www.cittadellasalute.to.it/index.php?option=com\\_content&view=article&id=205&Itemid=446](http://www.cittadellasalute.to.it/index.php?option=com_content&view=article&id=205&Itemid=446)).

Il questionario (PDF compilabile) firmato per l'autorizzazione al trattamento dei dati personali può essere valutato dal personale Medico dei centri screening e/o delle Breast Unit e/o inviato alla SC Genetica Medica U via fax o e-mail per la richiesta di appuntamento per consulenza genetica.

Il test genetico che si intende offrire, previo consenso informato, è quello che consente di identificare le mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2 nei soggetti malati e nei loro parenti di primo grado. E' disponibile in regione Piemonte anche il test genetico per la ricerca di mutazioni negli altri geni considerati "alto rischio" secondo NICE (TP53: sindrome di Li-Fraumeni, CDH1: tumore gastrico diffuso e tumore lobulare della mammella ereditari, PTEN: sindrome di Cowden, STK11: sindrome di Peutz Jeghers) previa consulenza genetica.

Il test genetico è stato finora richiesto in base ai seguenti criteri di accesso:

- **criteri maggiori** (anche in assenza di familiarità)
  - tumore della mammella femminile in soggetti di età inferiore o uguale ai 35 anni
  - tumore della mammella femminile triplo-negativo in soggetti di età inferiore o uguale ai 50 anni
  - tumore della mammella maschile
  - tumore dell'ovaio (epiteliale, non mucinoso) in soggetti di qualsiasi età
  - tumore della mammella e dell'ovaio (epiteliale, non mucinoso) nello stesso individuo.
- **ulteriori criteri di accesso al test**, considerando la storia familiare, sono i seguenti:
  - due parenti di primo grado malati di tumore alla mammella in età inferiore o uguale ai 50 anni o tumore bilaterale mammario o tumore della mammella maschile o tumore all'ovaio.
  - tre parenti di primo grado malati di tumore alla mammella (femminile/maschile) o dell'ovaio a qualsiasi età.

I suddetti criteri corrispondono ad una probabilità di mutazione dei geni BRCA1-BRCA2 **prossima o superiore al 10%** e sono stati considerati un buon compromesso tra la necessità di identificare donne e nuclei familiari ad alto rischio genetico e un razionale contenimento della spesa.

Per il futuro l'accesso al test genetico per la ricerca di mutazioni dei geni BRCA1-BRCA2 può avvenire secondo i medesimi criteri, la cui efficacia nell'identificare mutazioni dei geni BRCA è nota ed è riportata nelle tabelle precedenti oppure possono essere scelti criteri più ampi una volta messe a disposizione le risorse necessarie ad aumentare il numero di test/anno (previsti attualmente 800/anno compresi i test somatici per campioni di tumore ovarico) a fronte di una probabilità globalmente inferiore di identificare mutazioni:

- **criteri maggiori** (anche in assenza di familiarità) di accesso al test genetico sono:
  - tumore della mammella femminile in soggetti di età inferiore o uguale ai 40 anni
  - tumore della mammella triplo negativo in soggetti di qualsiasi età
  - tumore bilaterale della mammella in soggetti di età inferiore o uguale ai 60 anni
  - tumore dell'ovaio (epiteliale, non mucinoso) in soggetti di qualsiasi età
  - tumore della mammella e dell'ovaio (epiteliale, non mucinoso) nello stesso individuo.
- **ulteriori criteri di accesso al test**, considerando la storia familiare, sono i seguenti:
  - due parenti di primo grado aventi tumore alla mammella in età inferiore o uguale ai 50 anni o tumore bilaterale mammario o tumore della mammella maschile o tumore all'ovaio.
  - tre parenti di primo grado malati di tumore alla mammella (femminile e maschile) o dell'ovaio a qualsiasi età.

In questi ultimi due casi uno degli individui malati può essere il paziente appena diagnosticato.

E' necessario stabilire, differenziando in base al caso, entro quanto tempo è necessario avere il risultato del test genetico, in modo da orientare trattamenti chirurgici e adiuvanti in pazienti malati.

Nella tabella che segue sono paragonati vantaggi e limiti dei due principali modelli organizzativi per l'identificazione delle donne ad alto rischio di sviluppare il tumore mammario ovvero quello basato sull'offerta del test a pazienti affetti eleggibili (casi di tumore incidenti e prevalenti) seguito dal "test a cascata" tra i parenti dei soggetti con mutazione e quello basato sulla valutazione del rischio delle donne sane partecipanti ai programmi di screening.

	<b>Test a pazienti affette da tumore eleggibili</b>	<b>Test alle donne partecipanti allo screening se eleggibili</b>
probabilità di mutazione	più alta trattandosi di soggetti affetti	più bassa trattandosi di donne sane, di età media superiore ai 55 anni e che potrebbero <u>non</u> aver ereditato la mutazione presente nei parenti malati
valutazione dell'eleggibilità	semplice, basata su criteri tabellari	più complessa, basata su almeno due fasi successive di valutazione ed utilizzo di programmi informatici
attendibilità della valutazione	più alta (certezza della diagnosi oncologica almeno del caso indice)	più bassa (dati di familiarità per lo più riferiti)

utilità del test	sia a fini terapeutici (utilizzo di PARP-inibitori, scelta del tipo di chirurgia), purché il risultato sia tempestivo, che di “prevenzione”	cambiamento del regime di sorveglianza ed eventuale prevenzione chirurgica
interpretazione del risultato	facilitato dallo stato di malattia e dalla conoscenza delle caratteristiche biologiche del tumore	se negativo: non consente di escludere la presenza della predisposizione in altri membri della famiglia; difficoltà interpretative in caso di varianti di incerto significato trattandosi di donne sane
requisiti organizzativi	formazione del personale coinvolto nel percorso di diagnosi e cura del tumore della mammella e dell’ovaio	organizzazione di un sistema di valutazione che preveda livelli crescenti di approfondimento e utilizzo di programmi informatici non sempre adeguati rispetto alla variabilità nella composizione dei nuclei familiari
consulenza genetica	pre-test: riservata ai casi critici post-test: tutti i casi positivi per mutazione o varianti di incerto significato e casi negativi per mutazione ma alto rischio per familiarità (esecuzione di ulteriori test genetici)	necessaria in fase sia pre-test che post-test
registro regionale dei tumori eredo-familiari	necessario per identificare soggetti appartenenti a nuclei familiari già noti al Centro di Riferimento Regionale per la Genetica Medica, monitorare l’appropriatezza prescrittiva e l’efficienza del test a cascata	necessario per identificare soggetti appartenenti a nuclei familiari già noti al Centro di Riferimento Regionale per la Genetica Medica ma è più probabile che i soggetti arruolati con questo modello NON siano informati di eventuali test già eseguiti su parenti affetti

Sarà necessario attivare una fase pilota di valutazione del protocollo proposto.

## 6. Sorveglianza e chirurgia profilattica

Relativamente alla gestione delle donne ad alto rischio così individuate, si dovrà valutare se istituire alcuni “Centri di Riferimento Regionali” tenendo conto delle realtà e delle esperienze già esistenti (*Cancer Family Clinic* attive da anni all’IRCC di Candiolo ed al Mauriziano di Torino) o se affidare questa attività a ciascuna delle *Breast Unit* identificate a livello regionale. In entrambi i casi, dovranno essere utilizzate le competenze e sviluppate le sinergie con il programma di screening regionale Prevenzione Serena.

La gestione delle donne/pazienti con mutazione BRCA prevede l’offerta di:

- una sorveglianza specifica periodica della mammella e dell’ovaio
- chirurgia di riduzione del rischio (mastectomia bilaterale e salpingo-ovariectomia bilaterale profilattica)
- misure di riduzione del rischio mediante farmacoprevenzione e modificazione degli stili di vita (dieta, esercizio fisico)

E’ necessario predisporre i protocolli di sorveglianza e di chirurgia profilattica per i soggetti sani ad alto rischio definendo, per quanto riguarda la sorveglianza, le fasce di età in base alle risorse regionali e tenendo in considerazione, per quanto riguarda la prevenzione chirurgica le preferenze della donna, l’età e la situazione riproduttiva. Anche le pazienti portatrici di mutazioni BRCA già affette da carcinoma ovarico o mammario dovranno prendere in considerazione le misure preventive adeguate al loro rischio residuo.

Per quanto riguarda il protocollo di sorveglianza senologica le linee guida internazionali sono piuttosto concordi (AIOM 2017, NICE 2017 e NCCN 2018) e prevedono:

- Visita clinica senologica ogni 6 mesi
- MRI annuale dai 25 anni (NICE 30-49; 30-69 se seni densi)
- Mammografia annuale 35-69 anni (NICE 40-69)
- Mammografia biennale 70+ anni (NICE 70-74)

La sorveglianza ovarica è attualmente più dibattuta, in quanto i risultati dei trials condotti su donne ad alto rischio con dosaggio sierico del Ca 125 (eventualmente utilizzando l’andamento del marcatore secondo l’algoritmo ROCA piuttosto che un valore soglia) ed ecografia transvaginale hanno fornito risultati discordanti e non sono ancora disponibili i risultati dei trials che valutano l’efficacia di altre misure di sorveglianza ovarica (nuovi marcatori, DNA tumorale circolante o in citologia liquida su prelievi vaginali). Anche le linee guida non sono univoche; mentre l’ESMO 2016, l’ACOG 2017 e l’SOG suggeriscono per le donne con mutazione BRCA l’effettuazione ogni 6 mesi di visita ginecologica, dosaggio del Ca 125 ed ecografia TV, l’NCCN (2/2018) propone la chirurgia profilattica e suggerisce solo per le donne che optano di non sottoporsi ad annessiectomia bilaterale profilattica, l’ecografia TV e il dosaggio dal Ca 125 a discrezione del clinico a partire dai 30-35 anni di età. Il NICE 2017 non prevede misure di sorveglianza ovarica suggerendo direttamente l’opzione della chirurgia ovarica profilattica per le donne ad alto rischio.

### Mastectomia bilaterale profilattica

Una recente metanalisi mostra che la chirurgia mammaria profilattica riduce in modo significativo il rischio di sviluppare un carcinoma della mammella (RR = 0.11) e tutte le linee guida raccomandano di discutere con le donne portatrici di mutazione BRCA l'opzione della chirurgia profilattica mammaria. L'intervento deve essere preceduto da un counseling specifico da parte di personale formato riguardo all'entità di riduzione del rischio, alle opzioni ricostruttive, ai possibili effetti psicosociali e cosmetici dell'intervento. Questa procedura può essere effettuata presso le Breast Unit identificate a livello regionale previa formazione specifica del personale.

### Salpingo-ovariectomia bilaterale profilattica

L'annessiectomia bilaterale profilattica è ad oggi considerata il gold standard per le donne con mutazione di BRCA, con una riduzione del rischio di cancro ovarico dell'80%. L'intervento prima dei 50 anni di età si associa anche ad una riduzione del rischio mammario del 50%, in particolare per le portatrici di mutazione BRCA2.

L'età a cui eseguire l'intervento varia in funzione del tipo di mutazione: 35-40 anni per il BRCA1 e 45 anni per il BRCA2. Le implicazioni della menopausa precoce conseguente all'intervento e le opzioni per il suo trattamento devono essere discusse con la donna. Anche questo aspetto richiede la presenza di ginecologi formati nell'ambito delle breast unit oppure l'invio presso centri di riferimento regionali.

## **7. Conclusioni**

- a) Occorre perseguire l'obiettivo di identificare le famiglie ad alto rischio di tumore della mammella / ovaio nel territorio regionale. L'aumento previsto di consulenze e test richiede di confermare e rafforzare i centri di consulenza genetica oncologica esistenti e il laboratorio del Centro Regionale di riferimento per la genetica medica.
- b) Occorre attivare il PDTA nelle 16 Breast Unit relativamente al riconoscimento delle pazienti potenzialmente meritevoli di approfondimento presso il centro di genetica (questionario all. 2) e della relativa consulenza pre test.
- c) Occorre attivare presso i centri di screening e gli ambulatori di Medicina Generale un primo livello di riconoscimento del rischio (questionario all. 1).
- d) Occorre definire e attivare protocolli di consulenza per le donne ad alto rischio per i tumori della mammella e dell'ovaio su sorveglianza, stili di vita e chirurgia profilattica a carico dei due centri di riferimento regionali esistenti ed eventualmente altri da costituirsi.
- e) Occorre attivare un programma di sorveglianza per il tumore della mammella (secondo il protocollo AIOM o in alternativa NICE) per le donne ad alto rischio che decidono di sottoporvisi, presso i centri di riferimento regionali e in collaborazione con Prevenzione Serena
- f) Occorre adeguare il Registro Regionale dei Tumori eredo-familiari istituito nel 2004 alla normativa vigente e ricondurlo in ambito assistenziale (per esempio presso il CPO o la AOU Città della Salute e della Scienza).

## **8. Risorse necessarie**

Gli attori coinvolti, e specialmente i servizi di Genetica e le Breast Unit, dovranno essere messi in grado di sostenere il carico di lavoro indotto.

## ALLEGATO 1

Gent.ma Signora,

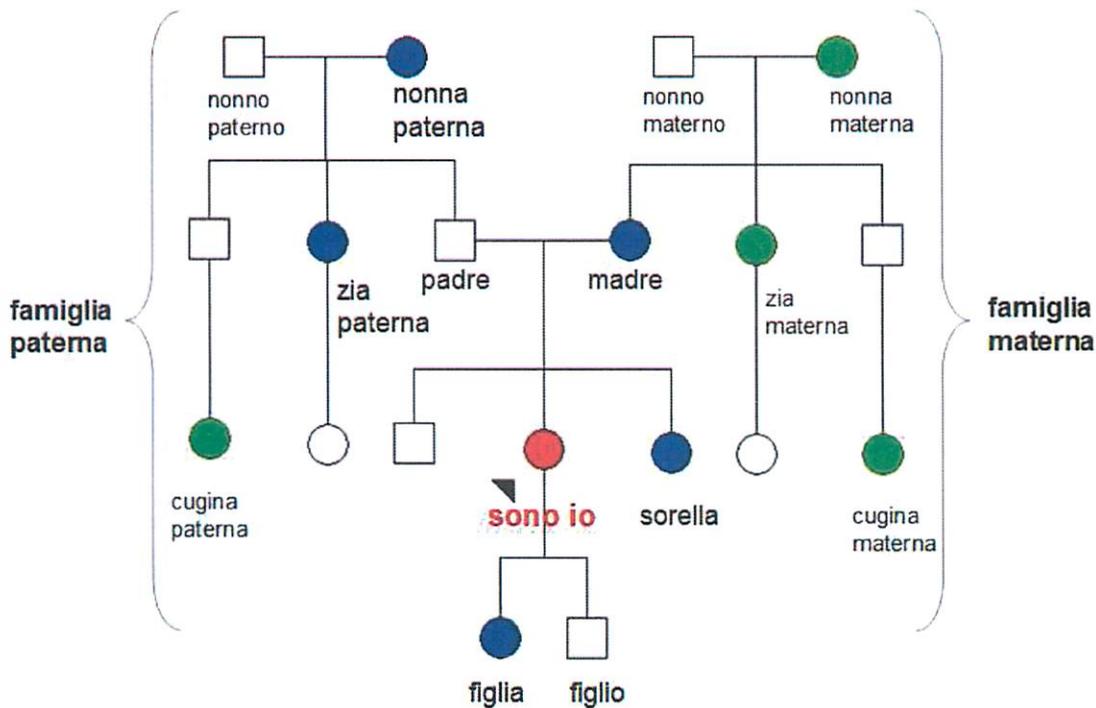
le chiediamo qualche minuto del suo tempo per verificare se nella Sua famiglia ci sono stati casi di tumore che per tipo, età di insorgenza e rapporto di parentela suggeriscono l'opportunità di una consulenza genetica:

- i **tumori** che le chiediamo di segnalare sono quello della mammella femminile, della mammella maschile e il tumore dell'ovaio (da non confondere con i tumori dell'utero)
- l'**età di insorgenza** cui prestare attenzione è per il tumore della mammella femminile la diagnosi prima dei 36 anni (età minore o uguale a 35 anni) o prima dei 51 anni (tra i 36 e i 50 anni compresi)
- il **rapporto di parentela** su cui si focalizza l'indagine riguarda principalmente i parenti in **BLU** nella figura (figlia, sorella, madre, zia paterna, nonna paterna) e, in secondo luogo, i parenti in **VERDE** (zia materna, nonna materna, cugine materne o paterne)

- ha almeno un parente che ha sviluppato un tumore della mammella o dell'ovaio?  
se la risposta è **SI** prosegue con il questionario

si

no



- |  |                             |                             |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| - ha un parente BLU con tumore della mammella prima dei 36 anni ?  | <input type="checkbox"/> si | <input type="checkbox"/> no |
| - ha un parente BLU con tumore dell'ovaio ?  | <input type="checkbox"/> si | <input type="checkbox"/> no |
| - ha un parente BLU + uno VERDE <u>nella stessa famiglia</u> (materna oppure paterna) con tumore della mammella prima dei 51 anni ?            | <input type="checkbox"/> si | <input type="checkbox"/> no |
| - ha un parente di sesso maschile con un tumore della mammella ?   | <input type="checkbox"/> si | <input type="checkbox"/> no |
| - ci sono almeno 3 casi di tumore della mammella femminile a qualsiasi età nella famiglia materna oppure almeno 3 casi nella famiglia paterna? | <input type="checkbox"/> si | <input type="checkbox"/> no |

Se ha risposto **almeno un SI** alle domande proposte può richiedere un questionario per la raccolta dettagliata della sua storia familiare, compilarlo e inviarlo alla **SC Genetica Medica U via fax (011-6335581) oppure può parlarne con il Suo Medico di famiglia o il Medico specialista del centro screening o della Breast Unit.**

Se ha risposto **NO a tutte le domande** proposte ma ritiene comunque che vi siano nella Sua famiglia casi di tumore (anche ad organi diversi da mammella e ovaio) meritevoli di una valutazione ne parli con il Suo Medico di famiglia.

## Questionario sulla storia familiare

### Dati del caso indice

Cognome	_____	Nome	_____
Data di nascita	___ / ___ / _____	Luogo di nascita	_____

### Storia clinica personale

Ha o ha avuto diagnosi di **tumore**? NO  SI

Se sì, indichi il tipo di tumore: \_\_\_\_\_  
e l'età alla diagnosi: \_\_\_\_\_. Alleghi il referto istologico.

Ha subito **interventi chirurgici "rilevanti"** (per esempio, isterectomia, annessiectomia)? NO  SI

Se sì, indichi l'intervento chirurgico: \_\_\_\_\_ e l'età \_\_\_\_\_

Lei o qualcuno della Sua famiglia ha già eseguito **analisi genetiche**? NO  SI , **se SI allegare il referto.**

Segnali di seguito se ha altre **patologie importanti**: \_\_\_\_\_

### Fratelli e sorelle

Ha o ha avuto fratelli?  NO  SI Se SI, quanti \_\_\_\_\_

Ha o ha avuto sorelle?  NO  SI Se SI, quante \_\_\_\_\_

Nome e Cognome	Sesso		E' vivente?			Ha avuto un tumore?			Età alla diagnosi	Quanti figli ha avuto?
	M	F	Si (anno di nascita o età)	No (a quale età è morto)	Non so	Si: sede e tipo del tumore	No	Non so		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ___ F ___
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ___ F ___
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ___ F ___
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ___ F ___
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ___ F ___
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ___ F ___
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ___ F ___
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ___ F ___

### Nipoti

Ci sono stati casi di tumore tra i Suoi nipoti?  NO  SI Se SI, quanti? \_\_\_\_ ; compilare la tabella

Nome e Cognome	Figlio di:	Sesso		E' vivente?			Sede del tumore	Età alla diagnosi
		M	F	Si (anno di nascita o età)	No (a quale età è morto)	Non so		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>		

## Famiglia paterna

Nome e Cognome		E' vivente?			Ha avuto un tumore?			Età alla diagnosi
		Si (anno di nascita o età)	No (a quale età è morto)	Non so	Si: sede e tipo del tumore	No	Non so	
<b>PADRE</b>		<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>NONNO PATERNO</b>		<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>NONNA PATERNA</b>		<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

### ZII E ZIE PATERNI

Suo padre ha o ha avuto fratelli?  NO  SI Se SI, quanti \_\_\_\_\_  
 Suo padre ha o ha avuto sorelle?  NO  SI Se SI, quante \_\_\_\_\_

Nome e Cognome	Sesso		E' vivente?			Ha avuto un tumore?			Età alla diagnosi	Quanti figli ha avuto?
	M	F	Si (anno di nascita o età)	No (a quale età è morto)	Non so	Si: sede e tipo del tumore	No	Non so		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ___ F ___
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ___ F ___
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ___ F ___
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ___ F ___
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ___ F ___
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ___ F ___
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ___ F ___
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ___ F ___
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ___ F ___
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ___ F ___
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ___ F ___

### CUGINI E CUGINE PATERNI (figli/e degli zii e zie paterni)

Ci sono stati casi di tumore tra i Suoi cugini paterni?  NO  SI Se SI, quanti? \_\_\_\_ ; compilare la tabella

Nome e Cognome	Figlio di:	Sesso		E' vivente?			Sede del tumore	Età alla diagnosi
		M	F	Si (anno di nascita o età)	No (a quale età è morto)	Non so		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>		

## Famiglia materna

Nome e Cognome		E' vivente?			Ha avuto un tumore?			Età alla diagnosi
		Si (anno di nascita o età)	No (a quale età è morto)	Non so	Si: sede e tipo del tumore	No	Non so	
<b>MADRE</b>		<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>NONNO MATERNO</b>		<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>NONNA MATERNA</b>		<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

### ZII E ZIE MATERNI

Sua madre ha o ha avuto fratelli?     NO     SI    Se SI, quanti \_\_\_\_\_  
 Sua madre ha o ha avuto sorelle?     NO     SI    Se SI, quante \_\_\_\_\_

Nome e Cognome	Sesso		E' vivente?			Ha avuto un tumore?			Età alla diagnosi	Quanti figli ha avuto?
	M	F	Si (anno di nascita o età)	No (a quale età è morto)	Non so	Si: sede e tipo del tumore	No	Non so		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ____ F ____
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ____ F ____
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ____ F ____
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ____ F ____
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ____ F ____
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ____ F ____
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ____ F ____
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ____ F ____
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ____ F ____
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ____ F ____

### CUGINI E CUGINE MATERNI (figli/e degli zii e zie materni)

Ci sono stati casi di tumore tra i Suoi cugini materni?     NO     SI    Se SI, quanti? \_\_\_\_ ; compilare la tabella

Nome e Cognome	Figlio di:	Sesso		E' vivente?			Sede del tumore	Età alla diagnosi
		M	F	Si (anno di nascita o età)	No (a quale età è morto)	Non so		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>		

## Figli

Ha o ha avuto figli maschi?     NO     SI    Se SI, quanti \_\_\_\_\_  
 Ha o ha avuto figlie femmine?     NO     SI    Se SI, quante \_\_\_\_\_

Nome e Cognome	Sesso		E' vivente?			Ha avuto un tumore?			Età alla diagnosi	Quanti figli ha avuto?
	M	F	Sì (anno di nascita o età)	No (a quale età è morto)	Non so	Sì: sede e tipo del tumore	No	Non so		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ____ F ____
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ____ F ____
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ____ F ____
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ____ F ____
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ____ F ____
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ____ F ____
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ____ F ____
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ____ F ____
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ____ F ____
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ____ F ____
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		M ____ F ____

NOTE:

### Dati di chi ha compilato il questionario (persona che verrà contattata)

Cognome		Nome	
Data di nascita	___ / ___ / ___	Luogo di nascita	
Indirizzo		Città	
CAP		Provincia	
Email		Cellulare / Telefono	

Autorizzo il trattamento dei miei dati personali e famigliari, ai sensi del D.lgs. 196 del 30 giugno 2003, e dichiaro di aver fornito la documentazione dei miei famigliari con il loro consenso.

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

Firma \_\_\_\_\_

SC Genetica Medica U AOU Città della Salute e della Scienza via Santena 19, 10126 Torino	Telefono 011 6334479	Fax 011 6335181	Email mruta@cittadellasalute.to.it
--	-------------------------	--------------------	---------------------------------------