



***Casa di Cura “Regina Pacis”***

SKEMA Iniziative Sanitarie S.r.l.

Via Principe Lanza di Scalea 3/5 S. Cataldo (CL)

## **AMBULATORIO DI GENETICA ONCOLOGICA**

**Per la prevenzione dei Tumori Ginecologici Eredo-Familiari**

### **LINEE GUIDA**

**Tratto ed implementato da:**

- Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte di AIOM – SIGU, 16 ottobre 2013
- Linee Guida AIOM, Neoplasie della Mammella, 16 settembre 2015

|  |    |
|--|----|
| Premessa   | 3  |
| Obiettivi del presente documento   | 3  |
| Condizioni minime per la consulenza genetica oncologica                                  | 4  |
| 1. Conoscere i tumori ereditari  | 4  |
| 2. Accesso alla CGO  | 4  |
| 2.1 La raccolta della storia familiare come strumento per l'invio in consulenza genetica | 4  |
| 2.2 L'invio in CGO deve essere una decisione condivisa                                   | 5  |
| 2.3 Criteri specifici di accesso alla CGO  | 5  |
| 3. Diagnosi genetica   | 6  |
| 3.1 Consulenza genetica Pre-Test   | 6  |
| 3.1.1 Scelta del caso indice della famiglia da sottoporre al test genetico (probando)    | 7  |
| 3.2 Laboratori che offrono test genetici per i tumori ereditari                          | 7  |
| 3.3 Interpretazione del test genetico nella consulenza genetica Post-Test                | 7  |
| 3.3.1 Varianti di incerto significato clinico  | 8  |
| 3.3.2 Test non informativo   | 8  |
| 3.3.3 Test mutazione-specifico nei collaterali   | 9  |
| 4. Prevenzione   | 9  |
| 4.1 Chirurgia profilattica   | 10 |
| 4.2 Presa in carico  | 10 |
| 4.3 Oneri finanziari per l'utente  | 10 |
| 5. Ricerca   | 11 |
| 5.1 Terapia medica   | 11 |
| 5.2 Ricerca clinica sul rischio ereditario di cancro                                     | 11 |
| 6. Proposte  | 11 |
| 6.1 CGO e Casa di Cura "Regina Pacis"  | 12 |
| 6.1.1 Offerta del test   | 12 |
| 6.1.2 Consulenza pre esecuzione test (cod. 89.01)  | 14 |
| 6.1.3 Consulenza post-test (cod. 89.7)   | 14 |
| 6.1.4 Gestione del rischio aumentato in donne sane con mutazione BRCA1/2                 | 14 |
| 6.1.4.1 Mastectomia bilaterale profilattica  | 14 |
| 6.1.4.2 Salpingo-ovariectomia profilattica   | 14 |
| 6.1.4.3 Programma di sorveglianza clinico-strumentale                                    | 15 |
| 6.1.4.4 Chemioprevenzione  | 15 |
| 6.1.4.5 Modificazione dello stile di vita (dieta e attività fisica)                      | 15 |
| 6.1.4.6 Fattori ormonali e rischio di carcinoma mammario in BRCA 1-2 carriers            | 16 |
| 6.2 Organizzazione del CRO della Casa di Cura "Regina Pacis"                             | 16 |
| 6.2.1 Database del CRO della Casa di Cura "Regina Pacis"                                 | 16 |
| 6.2.2 Organigramma del CRO della Casa di Cura "Regina Pacis"                             | 16 |

## **Premessa**

La Genetica Clinica Oncologica (GCO) è nata negli anni '90 per far fronte alle sfide poste dall'applicazione nella pratica medica corrente della scoperta dei geni responsabili di alcune forme non rare di tumori ereditari, quali il tumore ereditario del colon-retto non associato a poliposi (o sindrome di Lynch, 1993-1997) ed il tumore ereditario della mammella e dell'ovaio (1994-1995). Nell'ambito della genetica oncologica, il processo clinico che conduce alla diagnosi di tumore ereditario e alla gestione dei soggetti ad alto rischio genetico di cancro viene comunemente denominato "Consulenza Genetica Oncologica" (CGO). E' importante sottolineare che, in questa sede, con il termine di "tumori ereditari" ci si intende riferire a quelle patologie oncologiche che insorgono a causa della presenza di varianti genetiche costitutive che conferiscono rischi di cancro sensibilmente superiori a quelli della popolazione generale. Nel corso degli ultimi anni, gli studi nell'ambito della genetica oncologica hanno infatti identificato, oltre alla suscettibilità alle varianti, numerosi fattori genetici associati a rischi di cancro bassi o moderati, ma questi ultimi non hanno al momento alcuna applicazione clinica. Per alcune forme di tumori ereditari, la disponibilità dei test genetici ha portato alla messa a punto di percorsi di prevenzione primaria e/o diagnosi precoce di provata efficacia (sia pure ancora con forza delle evidenze limitata per quanto riguarda i dati di riduzione di mortalità). In questi casi (es., tumore del colon retto e della mammella/ovaio), la CGO viene oggi considerata a pieno titolo un'attività clinica nel campo dei servizi assistenziali che devono essere offerti a tutti i cittadini. Non esistono tuttavia standard di riferimento specifici per la CGO e solo di recente si sono sviluppate esperienze assistenziali basate su diversi modelli organizzativi. Inoltre, vi sono ancora tanti aspetti in cui le conoscenze sono in divenire (es. la scoperta di nuovi geni di predisposizione, gli studi sulle varianti genetiche di incerto significato, gli studi sui modificatori del rischio, l'applicazione di nuove tecnologie per la diagnosi precoce). E' quindi generalmente riconosciuto che le attività assistenziali di genetica oncologica debbano essere fortemente collegate alla ricerca, traslazionale e clinica. Mentre a livello internazionale sono stati promossi piani o progetti nazionali (es. Francia, Germania, UK) per rispondere alle sfide poste dall'introduzione della genetica oncologica nella pratica medica corrente, in Italia queste problematiche non sono state ancora affrontate in modo strategico.

## **Obiettivi del presente documento**

In relazione al ruolo centrale delle loro professioni, Oncologi e Genetisti sono stati i principali protagonisti dello sviluppo della genetica oncologica. Pertanto, AIOM (Associazione Italiana Oncologi Medici) e SIGU (Società Italiana di Genetica Umana) hanno ritenuto che fosse importante esprimere congiuntamente alcune considerazioni su aspetti qualificanti e critici di un percorso di consulenza genetica oncologica con lo scopo di offrire un documento di riferimento utile agli oncologi, ai genetisti ed altri professionisti della salute coinvolti nei percorsi di CGO perché, anche se rappresentano una piccola frazione dei casi di ciascun tumore, i tumori ereditari nel loro complesso non sono una rarità nella pratica oncologica (migliaia di casi / anno in Italia).

Pertanto, oggi l'Oncologo medico deve poter affrontare in modo corretto questa problematica ed è in una posizione privilegiata sia per indirizzare alla CGO i pazienti meritevoli di approfondimento sia per assicurare gli individui che, in presenza di una storia familiare positiva, temono erroneamente che sia presente una condizione di tipo ereditario mentre in realtà la situazione non presenta le caratteristiche per sospettare una condizione di alto rischio (in questi casi quindi la richiesta di CGO sarebbe inappropriata). Parimenti, il Genetista deve poter affrontare gli aspetti legati alla prevenzione, diagnosi e cura del cancro in

relazione alle patologie tumorali ereditarie di cui si occupa al fine di poter condurre un colloquio informato con i pazienti inviati in CGO. Inoltre, il documento contiene valutazioni e proposte dirette ai decisori delle politiche sanitarie e della ricerca che corrispondono, secondo AIOM e SIGU, a priorità d'azione a livello nazionale.

### **Condizioni minime per la consulenza genetica oncologica**

Nel 2000, SIGU ha approvato un documento di consenso sulle condizioni minime per la consulenza genetica in oncologia con l'obiettivo di individuare gli aspetti peculiari della CGO (Box n. 1) e le condizioni minime che i centri che intendono offrire un servizio di CGO devono assicurare (Box n. 2). Tale documento di carattere generale rimane valido e viene adottato come documento di riferimento da AIOM. Nel presente documento vengono presi in considerazione gli aspetti delle fasi fondamentali del percorso di CGO (accesso, diagnosi, prevenzione) che caratterizzano i momenti decisionali qualificanti e critici.

## **1. CONOSCERE I TUMORI EREDITARI**

I progressi delle conoscenze nel settore della genetica in questi ultimi vent'anni hanno reso possibile applicare la CGO ad un numero crescente di soggetti e nuclei famigliari. Sono stati individuati i geni responsabili di molte forme di predisposizione ereditaria che interessano tumori di varia istologia, comuni e rari. Quindi, vi sono molteplici percorsi assistenziali e di sanità pubblica che debbono oggi prendere in considerazione questa problematica. Le esperienze nel settore sono ancora parziali e non esistono programmi consolidati basati sull'evidenza. Tuttavia, esistono varie linee guida internazionali patologia-specifiche che affrontano il tema dei tumori ereditari, alle quali si deve fare riferimento nella definizione dei percorsi assistenziali e dei programmi di sanità pubblica. L'implementazione di linee guida deve essere accompagnata da adeguate azioni di informazione al pubblico e di formazione degli operatori, analogamente a quanto succede in tutti i settori della medicina, ma con particolare rilevanza in quest'ambito data la recente evoluzione delle conoscenze in genetica oncologica e la riconosciuta bassa competenza nel settore della genetica da parte degli stessi Medici non genetisti.

*E' necessario predisporre percorsi formativi di genetica oncologica che rispondano alle esigenze dei vari professionisti, distinguendo tra percorsi formativi che consentano di ottenere una conoscenza di base e percorsi formativi per arrivare ad una conoscenza esperta.*

## **2. ACCESSO ALLA CGO**

### **2.1 La raccolta della storia famigliare come strumento per l'invio in consulenza genetica**

Al di fuori degli ambulatori di consulenza genetica, la modalità con cui viene effettuata la valutazione della storia famigliare può variare a seconda del contesto clinico-organizzativo in cui viene utilizzata e ciò può condizionare in modo importante l'accuratezza della valutazione stessa. Infatti, la raccolta dell'anamnesi famigliare può essere eseguita con vari livelli di approfondimento: occorre quindi individuare con chiarezza il grado di approfondimento necessario a svolgere la valutazione che ci si propone di effettuare (es. invio o meno in CGO, avvio di un programma di prevenzione per famigliarità nel caso in cui non vi siano criteri per CGO). Il massimo grado di approfondimento prevede la ricostruzione completa dell'albero famigliare almeno fino ai parenti di terzo grado (4 generazioni per il ramo materno e paterno) e la valutazione della

documentazione clinica relativa ai casi di tumore riferiti. Questo tipo di approfondimento è proprio della CGO. Nella fase preliminare di valutazione del rischio genetico (che ha come obiettivo la decisione se inviare o meno alla CGO), è importante raccogliere informazioni sui parenti prossimi e sull'età alla diagnosi delle neoplasie riferite, ma non è solitamente necessario ricostruire in modo completo l'albero familiare né richiedere la documentazione dei casi riferiti. E' importante ricordare che l'anamnesi familiare riportata nella cartella clinica di un paziente affetto spesso è inadeguata per porre il sospetto di tumore ereditario. Inoltre, è noto che il grado di correttezza dell'informazione riferita è variabile, alto per i parenti di primo grado (genitori, fratelli, figli) e per alcune patologie (es. tumore della mammella) ma sensibilmente inferiore per certi tipi di tumore (es. dell'ovaio, delle alte vie urinarie) e per i parenti più lontani. Infine, la storia familiare è un concetto dinamico poiché può variare nel tempo e, quindi, i soggetti esclusi dalla CGO o ritenuti non eleggibili ad un test genetico possono essere meritevoli di rivalutazione in caso di cambiamento dell'anamnesi oncologica personale e/o familiare. Deve essere incoraggiata l'adozione di strumenti e prassi validati che aiutino i Medici a valutare in modo semplice ma il più possibile corretto la storia familiare oncologica riferita.

## **2.2 L'invio in CGO deve essere una decisione condivisa**

E' importante tener presente che la decisione del Medico specialista o di medicina generale sull'invio alla CGO deve essere frutto di un insieme di considerazioni relative anche al grado di motivazione della persona (è importante rispondere ad una domanda del paziente, più delicato sollevare il problema se ciò non viene richiesto o se ignorato) ed al suo stato di salute o di malattia (il tempo intercorso dalla diagnosi o dalla fine delle terapie, l'eventuale ripresa di malattia o la malattia avanzata pongono in rilievo aspetti personali e medici molto diversi). L'utilità presunta della CGO (per il paziente e/o per i familiari) deve essere soppesata tenendo conto delle condizioni psicologiche e relazionali del momento, in quanto quasi mai essa si configura come prestazione urgente. E' fondamentale ricordare che una valutazione formale del rischio eredo-familiare di cancro è appropriata solo se sono disponibili interventi di prevenzione specifici in base al livello di rischio e di dimostrata utilità per il/i tumori compresi nella storia familiare (es. tumore del colon-retto, tumore della mammella/ovaio, tumore midollare della tiroide). In tutti gli altri casi (es. tumore del pancreas, tumori cerebrali) vi può essere la necessità di rispondere ad una domanda sollevata dal paziente e/o dai suoi familiari, ma raramente vi è indicazione ad avviare approfondimenti genetici. Qualunque sia il risultato della valutazione formale del rischio eredo-familiare di cancro, è importante rassicurare la persona perché la percezione del rischio di cancro in presenza di familiarità è spesso superiore al rischio reale. E' noto infatti che la gran parte dei soggetti con familiarità per tumore non svilupperà la stessa malattia e sarà sufficiente per essi seguire le raccomandazioni di prevenzione valide per la popolazione generale. Inoltre, anche gran parte dei casi inviati in CGO non rappresentano situazioni di rischio elevato di malattia. Infine, anche nel caso in cui l'esito della valutazione in CGO fosse l'identificazione di una mutazione ereditaria, ciò non corrisponde necessariamente ad una diagnosi di malattia nel tempo. In ogni caso, la discussione sull'invio in CGO deve far riferimento a linee guida patologia-specifiche sviluppate secondo i criteri dell'Evidence Based Medicine da organismi riconosciuti a livello nazionale/internazionale.

*E' importante sviluppare percorsi assistenziali in cui l'aspetto della comunicazione sia tenuto in grande considerazione al fine di assicurare la comprensione delle proposte mediche ed il rispetto delle decisioni personali (ad esempio mediante la creazione di figure professionali che esistono in altri paesi quali genetic counsellor e genetic nurse).*

## **2.3 Criteri specifici di accesso alla CGO**

Non rientra nello scopo di questo documento definire criteri di accesso alla CGO condivisi a livello nazionale. E' utile tuttavia ricordare che, escluse le forme di predisposizione allo sviluppo di tumori di tipo sindromico nelle quali la malattia può essere sospettata sulla base di specifici segni clinici, i criteri di invio comunemente usati nel sospetto di un tumore ereditario si basano sostanzialmente sulla presenza di un insieme di caratteristiche (numero di parenti affetti, rapporto di parentela tra gli affetti, età allo sviluppo dei tumori, parenti affetti da tumori bilaterali o multipli, caratteristiche istologiche delle neoplasie) che configurano una probabilità convenzionalmente pari o superiore al 10% di essere in presenza di una predisposizione ereditaria per la quale è disponibile un test diagnostico. Tale soglia viene ritenuta essere un ragionevole compromesso tra l'utilità clinica presunta e la salvaguardia dell'appropriatezza prescrittiva, a fronte dell'attuale complessità e costi dei test genetici. Al fine di consentire una valutazione della probabilità di mutazione, sono stati sviluppati vari strumenti (es. modelli, score, criteri tabellari) che sono utilizzati nelle linee guida patologia-specifiche. In relazione all'aumento delle conoscenze (nuovi geni, nuovi studi sulla prevalenza delle mutazioni, eventuali "effetti fondatore" che rendano una malattia o una mutazione particolarmente frequente in una specifica area geografica), i criteri di invio alla CGO per una data forma di predisposizione ereditaria possono variare nel tempo.

*E' importante che l'utilizzo di specifici criteri di invio alla consulenza genetica sia promosso all'interno di percorsi assistenziali soggetti ad una periodica valutazione condivisa con i Medici invianti, in modo da consentire un continuo miglioramento della loro applicazione ed un adeguamento alle nuove conoscenze.*

### **3. DIAGNOSI GENETICA**

La diagnosi genetica avviene solitamente in un centro di riferimento per la genetica oncologica, all'interno di un percorso di consulenza genetica che prevede spesso più colloqui e la richiesta di esami specifici.

#### **3.1 Consulenza genetica Pre-Test**

Nella prima parte della consulenza genetica oncologica (CGO pre-test) vengono rivedute le motivazioni che hanno portato il soggetto alla CGO (cercando in particolare di far emergere le aspettative e/o i preconcetti) e viene effettuata la ricostruzione approfondita dell'anamnesi personale e familiare. In particolare, oltre alla ricostruzione dell'albero genealogico completo (almeno fino al terzo grado), viene valutata l'attendibilità delle informazioni fornite e viene in genere richiesta la documentazione clinica dei casi di tumore riferiti. Inoltre, per porre una diagnosi clinica di tumore ereditario è talvolta necessario procedere con esami strumentali specifici o alla rivalutazione di esami già eseguiti (es., rivalutazione istologica mirata), soprattutto quando vi è il sospetto di sindromi rare che presentano caratteristiche patognomiche di malattia, ma che sono talvolta poco significative dal punto di vista clinico e quindi spesso sconosciute (es. lesioni pigmentate della cute, dell'iride o del fondo oculare). Nel contesto di questa rivalutazione clinica complessiva, si colloca la decisione di effettuare o meno il test genetico per uno o più geni potenzialmente responsabili di malattia in quella famiglia. L'appropriatezza di un test genetico per sospetto tumore ereditario è difficile da stabilire soprattutto per le forme ereditarie dei tumori più frequenti nella popolazione e qualora non vi siano caratteristiche patognomiche della malattia ereditaria, ma solo dati di prevalenza della mutazione in sottogruppi di casi selezionati per diversi criteri. Pertanto, i criteri di accesso al test genetico per le forme comuni di tumore ereditario rappresentano un compromesso tra la necessità di contenere i costi e l'opportunità di offrire un test che può cambiare in modo significativo le possibilità di prevenzione e sono spesso sovrapponibili ai criteri di invio alla CGO. La decisione della richiesta di un test genetico deve far riferimento a linee guida patologia-specifiche

sviluppate secondo i criteri dell'Evidence Based Medicine da organismi riconosciuti a livello nazionale/internazionale.

### **3.1.1 Scelta del caso indice della famiglia da sottoporre al test genetico (probando)**

Un aspetto peculiare della CGO è la necessità di coinvolgere altri famigliari oltre all'individuo che per primo ha richiesto la consulenza. Questo si verifica nella fase preliminare di approccio alla diagnosi quando si rende necessario scegliere il membro della famiglia più idoneo per la ricerca di un'eventuale "mutazione ignota". Quando il soggetto che richiede la CGO è una persona sana, viene solitamente proposto di coinvolgere un parente prossimo che abbia già sviluppato la malattia perché il risultato del test genetico consentirà di dirimere sulla presenza o meno della predisposizione in famiglia. Infatti, analizzando in prima istanza il membro della famiglia malato e con più alta probabilità di mutazione (es. età più bassa alla diagnosi o presenza di tumori multipli), se il test genetico risulta normale, si potrà concludere che la storia oncologica famigliare non è (con buona probabilità) riconducibile alla presenza di mutazioni del gene analizzato. Se il test genetico risulta invece positivo, tutti i membri della famiglia che lo desiderano potranno giovare del test genetico per la ricerca della "mutazione specifica", riducendo così i costi e i tempi del percorso diagnostico. Al contrario, se viene analizzato in prima istanza un membro sano della famiglia e il test genetico per la ricerca di "mutazione ignota" risulta normale, non sarà possibile concludere se il soggetto non ha ereditato la mutazione presente in famiglia o se nella famiglia non vi è alcuna mutazione (nel/nei gene/i analizzato/i) e la stima del rischio oncologico dovrà tener conto di questo limite del test. Tuttavia, nella pratica corrente è talvolta molto difficile o addirittura impossibile "scegliere" il candidato più idoneo al test genetico diagnostico per la famiglia anche per motivi non dipendenti dalla volontà della persona che si sottopone alla CGO (i.e., nessun malato vivente o disponibile a fare il test genetico). E' importante in questi casi ricordare che la stima della probabilità di mutazione o i criteri di accesso al test sono ugualmente validi sia per soggetti malati sia per quelli sani e quindi, soprattutto nei nuclei famigliari ad alto rischio, non è appropriato negare il test genetico ad una persona sana in base ai limiti interpretativi di cui sopra, poiché anche un risultato normale del test può essere utile per adottare le misure preventive più appropriate.

*Il corretto utilizzo clinico delle conoscenze disponibili sui geni responsabili dei tumori ereditari presuppone l'acquisizione di prassi proprie della genetica clinica attraverso idonei percorsi formativi specialistici.*

### **3.2 Laboratori che offrono test genetici per i tumori ereditari**

Esula dal presente documento un'analisi delle problematiche proprie dei laboratori di diagnosi genetica che effettuano test per i tumori ereditari. Tuttavia, è indubbio che la diagnosi genetica in CGO si basa oggi quasi sempre sul risultato di (almeno) un test genetico richiesto sulla base di un sospetto diagnostico. Pertanto, la qualità dell'attività del laboratorio che effettua ed interpreta il test genetico è di fondamentale importanza. In relazione all'avanzamento tecnologico in atto (nuove tecnologie di sequenziamento e di analisi del genoma) è anche auspicabile che vengano individuati pochi laboratori super-specialistici che assicurino un corretto ed efficiente utilizzo dei test di nuova generazione.

*I laboratori che effettuano test genetici per i tumori ereditari devono fornire garanzie di qualità e nel referto di laboratorio deve essere indicata in modo comprensibile l'interpretazione del risultato del test genetico.*

### **3.3 Interpretazione del Test Genetico nella consulenza genetica Post-Test**

Un test genetico eseguito sul caso indice della famiglia (ovvero la ricerca di una “mutazione ignota” di un gene non precedentemente analizzato in alcun membro della famiglia, cosiddetto “test diagnostico”) può considerarsi positivo ai fini della identificazione di una predisposizione ereditaria solo quanto identifica una variante genetica che, per le sue caratteristiche, può essere associata con certezza (o con probabilità molto elevata) ad un rischio oncologico significativo ed ereditario (“variante patogenetica”). Nei soggetti affetti, questa informazione permette di confermare l’origine eziologica della patologia e, nei collaterali sani, la verifica della presenza/assenza della mutazione consente di dirimere sulla presenza/assenza di un alto rischio oncologico. Bisogna però sottolineare che una variazione del DNA rispetto alla sequenza di riferimento del gene non è necessariamente associata ad un effetto patogenetico perché il cambiamento introdotto nel gene (ed eventualmente nel prodotto genico) può non avere alcun effetto oppure un effetto biologico non correlato ad un alto rischio di malattia. Nel box n.3 sono riportate le principali classi in cui vengono suddivise le varianti genetiche. In questi anni l’utilizzo dei test genetici su ampie popolazioni ha evidenziato che la variabilità della sequenza dei singoli geni nella popolazione è ampia per cui non è infrequente identificare varianti geniche mai descritte in precedenza. In molti casi, quindi, l’interpretazione del significato clinico della variante genetica identificata è un momento difficile che richiede la presenza di esperienza professionale elevata da parte del laboratorio che fornisce tale test.

### **3.3.1 Varianti di incerto significato clinico**

Situazioni critiche in CGO post-test sono i casi in cui il laboratorio classifica la variante identificata come di incerto significato clinico. È importante che il medico che gestisce la consegna del risultato del test nel percorso di CGO abbia adeguate conoscenze professionali per comprendere le basi scientifiche che hanno portato a questa classificazione e per valutare le evidenze presenti in letteratura sul possibile significato patogenetico della variante identificata. Solo in questo modo potrà effettuare un utilizzo clinico consapevole del test che ha richiesto, pur essendo le responsabilità principali dell’interpretazione del test genetico di pertinenza del laboratorio che lo esegue e ne stila il referto. È da notare che il numero di varianti identificate è in considerevole aumento nei laboratori che utilizzano tecnologie di sequenziamento del DNA di nuova generazione, con le quali vengono analizzati contemporaneamente diversi geni potenzialmente responsabili di quadri clinici analoghi. La dimensione del problema aumenterà ulteriormente negli anni con la prevista rapida diffusione di queste metodiche.

### **3.3.2 Test non informativo**

Quando il test genetico per la ricerca di una “mutazione ignota” risulta normale (i.e. nessuna variante o, se è stata identificata una variante, questa è classificabile come non patogenetica), il risultato del test genetico deve essere accuratamente interpretato nel contesto individuale e familiare. In caso di mancata identificazione di una mutazione patogenetica, si parla di test “non informativo” o “non conclusivo” in quanto non è generalmente possibile escludere l’esistenza di mutazioni in altri geni di predisposizione (al momento non indagabili o non indagati) o di mutazioni nel gene esaminato che non siano riconoscibili dalle metodiche di laboratorio oggi correntemente in uso (che esaminano solo le regioni codificanti del gene e le giunzioni esone-introne, ma non il tratto genomico completo corrispondente all’intera unità genica funzionale). Un test genetico per ricerca di “mutazione ignota” (test sul probando) risulta positivo solo in una percentuale di casi che si aggira complessivamente intorno al 20-30% (variabile a seconda della patologia in analisi e dei criteri utilizzati per l’accesso al test stesso). Ciò significa che in una significativa percentuale di casi inviati al test genetico non verrà confermata (ma, dati i limiti del test, neppure esclusa) la presenza di una predisposizione genetica non essendo stata identificata alcuna variante patogenetica. La valutazione del rischio oncologico individuale nella consulenza genetica post-test richiede competenze

specialistiche ed esperienza professionale al fine di poter integrare correttamente nella pratica medica le conoscenze disponibili sui test utilizzati (es. sensibilità analitica del test), sulla probabilità a priori e a posteriori di mutazione (probabilità pre-test e post-test), sull'eterogeneità genetica dello specifico tumore ereditario, nonché sulle possibili diagnosi differenziali in base all'anamnesi oncologica personale e familiare (comprese eventuali caratteristiche istologiche delle neoplasie). In alcuni casi, questa valutazione porta alla definizione di un alto rischio genetico pur in assenza di mutazione, il cosiddetto "rischio genetico equivalente" a quello dei casi in cui viene identificata una variante patogenetica, con importanti conseguenze sulla gestione clinica.

### **3.3.3 Test mutazione-specifico nei collaterali**

Diverso è il contesto dell'utilizzo del test genetico mutazione-specifico nei collaterali. In questo caso, essendo nota la mutazione responsabile del rischio oncologico ereditario in famiglia, vi è la possibilità di fornire un risultato sicuramente negativo (i.e., di "non predisposizione", con rischio simile alla popolazione generale), qualora un membro della famiglia non abbia ereditato la mutazione patogenetica. Nella gran parte delle forme di predisposizione ereditaria, ciascun familiare di primo grado (figli, fratelli/sorelle, genitori) di un individuo portatore della mutazione ha il 50% di probabilità di avere ereditato/trasmesso la mutazione stessa (ereditarietà autosomica dominante). In alcune forme, invece, è necessario che un individuo abbia una mutazione in entrambe le copie del gene (allele materno e paterno), affinché vi sia una condizione di alto rischio oncologico (ereditarietà autosomica recessiva): in questi casi, il test genetico è innanzitutto indicato per i fratelli/sorelle del caso indice perché ciascuno di loro ha il 25% di probabilità di aver ereditato entrambe le mutazioni (una dal padre e una dalla madre). Per quanto riguarda le forme autosomiche dominanti, è importante ricordare che l'utilizzo del test genetico mutazione-specifico nei collaterali presenta dei limiti interpretativi qualora venga offerto a soggetti con legame di parentela oltre il secondo grado rispetto al caso indice e non vi siano dati molecolari sui parenti più prossimi. In questi casi, se il test genetico del collaterale risulta normale bisogna essere cauti nell'interpretazione del risultato del test (assenza di rischio genetico) perché non è possibile escludere con certezza che alcuni dei casi di tumore in famiglia siano dovuti alla presenza di una predisposizione genetica non riconducibile alla mutazione identificata nel caso indice. Inoltre, nella valutazione del rischio di cancro individuale si dovrà tenere in considerazione il fatto che parte della storia familiare di malattia potrebbe non essere associata ad alcuna mutazione ereditaria. Nel box 4. sono riassunti i principali aspetti interpretativi dei test genetici oncologici che devono essere anticipati durante la fase pre-test della CGO e tenuti in considerazione durante la consegna dei risultati del test.

*Il Medico responsabile della CGO post-test deve possedere idonee conoscenze specialistiche necessarie a comprendere e commentare il risultato del test genetico richiesto, ai fini di assicurare un suo corretto utilizzo clinico, comprese le competenze interpretative delle varianti di incerto significato clinico.*

## **4. PREVENZIONE**

La possibilità di riconoscere la presenza di un alto rischio di sviluppare tumori specifici (quasi sempre nelle forme di predisposizione ereditaria ai tumori vi è più di un organo coinvolto ed il rischio si aggira mediamente intorno al 40-60% nel corso della vita) non è di per sé un'informazione clinicamente utile se non vi sono strumenti per ridurre il rischio o contenerne gli effetti in termini di morbilità e di mortalità. Paradossalmente, questa informazione può avere effetti negativi qualora induca interventi medici inutili, inappropriati o anticipi quanto sarebbe accaduto al manifestarsi dei sintomi di malattia. La complessità

della gestione dei soggetti ad alto rischio oncologico deriva dalla necessità di gestire un “rischio multi-organo” durante un lungo periodo di tempo (dai 20-25 anni ai >70 anni), caratterizzato da esigenze e problematiche diverse nelle varie fasi della vita. Occorre quindi valutare attentamente l’esigenza dei pazienti di tutela della salute, il loro atteggiamento psicologico nei confronti del rischio, i dati disponibili di efficacia delle varie misure preventive per i vari tumori associati alla specifica forma ereditaria e la necessità di limitare il più possibile i danni iatrogeni. In assenza di malattia, non è giustificato un atteggiamento aggressivo: occorre dimostrare che la prevenzione è utile prima di avviare un intervento preventivo perché mentre è incerto se esso si rivelerà utile in termini di riduzione della mortalità, è certo che esso provocherà costi e danni, per lo meno psicologici. I programmi di prevenzione per i tumori ereditari devono far riferimento a linee guida patologia-specifiche sviluppate secondo i criteri dell’Evidence Based Medicine da organismi riconosciuti a livello nazionale/internazionale. Esula dallo scopo di questo documento la definizione di specifici protocolli di prevenzione.

#### **4.1 Chirurgia profilattica**

Un aspetto molto delicato è quello della chirurgia preventiva (o chirurgia di riduzione del rischio), ovvero dell’asportazione di organi sani sulla base di un rischio genetico e della valutazione del rapporto tra costi (nel senso più generale) e benefici. E’ importante tener presente che la valutazione delle indicazioni mediche (pro e contro delle diverse opzioni) e degli aspetti psicologici (motivazioni e priorità o ansie personali) nel percorso decisionale che porta alla scelta di effettuare o meno la chirurgia profilattica impegnano il paziente ed i Medici specialisti coinvolti in una relazione che presenta dinamiche complesse: l’asportazione dell’organo a rischio non è infatti reversibile e può causare gravi danni, fisici e psicologici-relazionali, ma è ancora il modo più efficace per ridurre la mortalità in molte forme ereditarie.

#### **4.2 Presa in carico**

La programmazione dei vari esami nel tempo (quasi tutti controlli annuali, raramente semestrali, talvolta biennali) può risultare di difficile attuazione se lasciata alla libera iniziativa dell’utente, magari costretto a migrare tra varie strutture nel tentativo di mantenere i corretti intervalli di tempo tra un esame e il successivo. Similmente, nei momenti critici (es., esame dubbio, sospetto o con diagnosi di cancro) possono rendersi necessarie rivalutazioni specifiche (multi-organo) per quelle forme di tumore ereditario che si avvantaggino della presenza di un’equipe esperta. E’ importante quindi che la gestione clinica dei soggetti ad alto rischio oncologico venga affrontata in modo organico ed integrato, all’interno di un percorso diagnostico-assistenziale Aziendale e/o Regionale, completo e sottoposto a verifiche periodiche.

#### **4.3 Oneri finanziari per l’utente**

Infine, vi è un aspetto delicato che riguarda l’accesso alle prestazioni in relazione all’onere finanziario che ne deriva per l’utente, perché i programmi di prevenzione per i soggetti ad alto rischio ereditario di cancro prevedono spesso l’esecuzione periodica di numerose prestazioni particolarmente costose. In particolare, le forme comuni di predisposizione ai tumori non rientrano nel D.M. 279 del 2001 sulle Malattie Rare e, a livello nazionale, non è attualmente previsto alcuno specifico codice di esenzione al pagamento delle prestazioni preventive di comprovata efficacia. A livello regionale, la sola Emilia Romagna prevede la gratuità delle prestazioni erogate a tutte le donne a medio-alto rischio di tumore mammario che accedono alla consulenza genetica attraverso un programma organizzato secondo il modello Hub & Spoke delle attività sanitarie, integrato con lo screening mammografico. Il box n. 5 riassume le criticità connesse all’adozione delle misure preventive.

*E' importante che l'utilizzo di protocolli di prevenzione per soggetti ad alto rischio genetico sia promosso all'interno di percorsi assistenziali soggetti ad una periodica valutazione in modo da consentire un continuo miglioramento della loro applicazione ed un adeguamento alle nuove conoscenze.*

## **5. RICERCA**

### **5.1 Terapia medica**

Sempre più spesso le informazioni genetiche vengono impiegate anche per meglio definire le strategie terapeutiche dei pazienti affetti da tumore. Recenti casi esemplificativi di studi in tal senso riguardano i tumori della mammella e dell'ovaio per i quali sono in fase di sviluppo nuovi farmaci in grado di bloccare vie metaboliche (riparazione del DNA nel caso degli inibitori di PARP) attivate in caso di mutazioni a carico di geni specifici. La previsione nel prossimo futuro del possibile utilizzo dei test genetici per la scelta della terapia medica apre un nuovo importante capitolo di problematiche in relazione alla necessità di disporre di un numero elevato di test in tempi brevi e alla doppia valenza del test genetico in termini preventivi e terapeutici. Questo secondo aspetto riguarda più direttamente questo documento, in quanto questo scenario prevede che il test venga eseguito per scegliere la terapia medica, ma il risultato positivo del test porta anche ad un'informazione "non modificabile" sul proprio stato genetico di portatore di predisposizione al tumore nel malato (seconda neoplasia) e nei suoi famigliari. Sarà pertanto necessario prevedere un adeguato collegamento tra l'Oncologo Medico responsabile della scelta terapeutica e la struttura che fornisce la CGO.

### **5.2 Ricerca clinica sul rischio ereditario di cancro**

In questo settore vi sono ancora molte lacune di conoscenza per cui vi sono domande ancora senza risposta e anche la gran parte delle indicazioni cliniche si basa ancora sul consenso di esperti a fronte di studi osservazionali, spesso di limitate dimensioni. E' quindi fondamentale promuovere e/o partecipare a studi clinici, nazionali ed internazionali.

*E' importante che nella definizione delle risorse collegate ai percorsi assistenziali di consulenza genetica oncologica siano create le condizioni per lo sviluppo di reti collaborative nazionali in grado di promuovere o di partecipare a progetti di ricerca clinica sui tumori ereditari .*

## **6. PROPOSTE**

In Italia vi sono numerosi centri di CGO e la maggior parte opera all'interno di strutture di Genetica Medica o di Oncologia. Queste strutture sono distribuite sull'intero territorio nazionale; la maggioranza di esse appartengono ad enti che hanno anche una mission di ricerca (Aziende ospedaliero-universitarie, IRCCS). Con l'eccezione di alcune regioni (i.e., Emilia Romagna, Piemonte), queste esperienze non sono ancora confluite in azioni di programmazione sanitaria nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale (con conseguente identificazione di percorsi ed indicatori). Infine, non è stato avviato alcun piano nazionale per la promozione, l'implementazione e il corretto utilizzo della Genetica Oncologica. L'Italia, ad esempio, non dispone oggi di informazioni atte a consentire stime dei bisogni per la popolazione nei prossimi anni basate sulla valutazione delle attività in essere, contrariamente a quanto successo in altri paesi europei (es. Francia). E' necessario che in Italia, così come in altri paesi europei, venga avviato un piano nazionale alla

luce della crescente domanda di prevenzione e considerando lo scenario prevedibile di un aumento esponenziale di disponibilità sul mercato di test genetici e genomici di suscettibilità al cancro di non provata utilità (inclusi quelli disponibili direttamente al consumatore attraverso internet). Alcune proposte di azioni prioritarie a livello nazionale sono riportate nel box n. 6.

*AIOM e SIGU sollecitano il Ministero della Salute a promuovere azioni specifiche atte alla preparazione e alla definizione di un Piano Nazionale per la Genetica Oncologica finalizzato alla realizzazione di programmi specifici di tipo assistenziale e di ricerca.*

### **6.1 CGO e Casa di Cura “Regina Pacis”**

Dal 2016, la Casa di Cura “Regina Pacis” di San Cataldo (CL), forte della propria esperienza oncologica senologica e ginecologica, ha avviato un proprio progetto di Counselling Genetico.

La consulenza genetica (CG) è un processo comunicativo, riconosciuto come prestazione specialistica, che ha lo scopo di fornire ad individui a rischio per patologie genetiche o alle famiglie in cui è presente una malattia a componente genetica:

- L’inquadramento diagnostico, in collaborazione con eventuali specialisti di branca;
- Un’informazione completa sulla condizione patologica e sulla modalità di trasmissione. Una valutazione del rischio di ricorrenza/occorrenza nella famiglia;
- Un’informazione completa sulle opzioni disponibili per la prevenzione, sull’eventuale disponibilità di interventi terapeutico-assistenziali, sulla possibilità di diagnosi prenatale per consentire alle coppie a rischio di prendere delle decisioni consapevoli e responsabili;
- La presa in carico del paziente affetto con programmi di follow-up clinico- terapeutico-assistenziale dedicati.

La consulenza genetica deve essere parte integrante del percorso diagnostico, includendo aspetti medici, biologici, psicologici, che coinvolgono non solo un individuo, ma spesso tutta la famiglia. Rappresenta quindi un atto specialistico particolarmente complesso, non solo per la molteplicità degli aspetti e delle finalità, ma anche per le implicazioni di carattere umano e sociale che si sommano a quelle mediche. È condotta dallo specialista in genetica medica o discipline equipollenti ai sensi della normativa vigente.

La consulenza genetica deve sempre prevedere il rilascio di una relazione scritta contenente tutte le informazioni inerenti l’intero processo.

#### **6.1.1 Offerta del test**

La richiesta di test genetici deve essere subordinata alla dimostrazione della loro validità e utilità clinica. L’esecuzione del test genetico deve essere sempre preceduta da consulenza genetica.

In linea generale, la presenza di una predisposizione ereditaria al tumore della mammella e/o ovaio va sospettata tutte le volte in cui si riscontrino le seguenti caratteristiche:

- Incidenza notevolmente più elevata rispetto all’attesa di neoplasie mammarie e/o ovariche.
- Presenza di neoplasie mammarie bilaterali
- Precoce età di insorgenza
- Occorrenza di tumori della mammella maschile
- Associazioni tra neoplasie della mammella e/o ovaio.

Si ritiene opportuno inviare alla consulenza genetica oncologica la donna che presenti almeno uno dei seguenti criteri:

*Storia personale o familiare di:*

1. Mutazione nota in un gene predisponente (BRCA1, BRCA2, P53, PTEN, ecc.);
2. Maschio con carcinoma mammario;
3. Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico;
4. Donna con carcinoma mammario < 36 anni;
5. Donna con carcinoma mammario triplo negativo < 60 anni;
6. Donna con carcinoma ovarico sieroso di alto grado a qualsiasi età;
7. Donna con carcinoma mammario bilaterale < 50 anni;
8. Donna con carcinoma mammario < 50 anni e almeno 1 parente di primo grado con:
  - Carcinoma mammario < 50 anni;
  - Carcinoma ovarico non mucinoso o borderline a qualsiasi età;
  - Carcinoma mammario bilaterale;
  - Carcinoma mammario maschile;
9. Donna con carcinoma mammario > 50 anni e storia familiare di carcinoma mammario o ovarico in 2 o più parenti in primo grado\* tra loro (di cui uno in primo grado con lei\*).
10. Donna con carcinoma ovarico e almeno un parente di primo grado\* con:
  - Carcinoma mammario < 50 anni;
  - Carcinoma ovarico a qualsiasi età;
  - Carcinoma mammario bilaterale;
  - Carcinoma mammario maschile.

*\*Presenza di un familiare di primo grado (genitore, fratello/sorella, figlio/a) con le caratteristiche di malattia specificate. Per il lato paterno della famiglia, considerare anche familiari di secondo grado (nonna, zie).*

Nella consulenza genetica oncologica vengono selezionati pazienti che rispondono a specifiche caratteristiche di storia familiare per neoplasie e che sono quindi candidabili per un test genetico, il quale deve essere effettuato prima di tutto su di un componente della famiglia che abbia già sviluppato la malattia (caso indice).

Dal test genetico è possibile ottenere:

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

Il test genetico è perciò realmente negativo, solamente quando una mutazione precedentemente identificata in un individuo della famiglia, non viene identificata nel soggetto in analisi. Solo se il risultato è informativo, il test genetico può essere esteso agli altri membri della famiglia che desiderino effettuarlo, a partire dai 18 anni di età.

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

Il test genetico (ai sensi dei PDTA e/o linee guida vigenti) può essere richiesto esclusivamente da:

- Medico Genetista
- Specialista di branca (ai sensi di quanto previsto dal "Piano di Genomica in sanità Pubblica" Network Italiano di Genomica in Sanità Pubblica). Se il test genetico è prescritto dallo specialista di branca, la prescrizione del test deve essere accompagnata da una consulenza scritta dello specialista richiedente e l'esecuzione del test deve essere preceduta da consulenza genetica pre test.

### **6.1.2 Consulenza pre esecuzione test (cod. 89.01)**

La consulenza che precede l'esecuzione di un test genetico deve essere eseguita dallo specialista in genetica medica o in discipline equipollenti ai sensi della normativa vigente ed è volta a chiarire l'appropriatezza del test, le implicazioni cliniche, i limiti, l'attendibilità e la specificità, nonché ad acquisire e/o integrare dati sull'albero genealogico e raccogliere il consenso informato.

### **6.1.3 Consulenza post-test (cod. 89.7)**

Il test genetico deve essere seguito sempre da consulenza genetica. La consulenza post-test deve essere eseguita dal medico specialista in genetica medica o in discipline equipollenti ai sensi della normativa vigente ed è volta a chiarire le implicazioni cliniche/prognostiche dei risultati ed avviare un percorso di follow-up clinico-assistenziale-riabilitativo multispecialistico e multidisciplinare per i pazienti affetti.

### **6.1.4 Gestione del rischio aumentato in donne sane con mutazione BRCA1/2**

Quando il risultato del test è informativo possiamo gestire l'aumentato rischio di sviluppare neoplasie mammarie od ovariche nelle portatrici di mutazione BRCA1/2 siano esse sane o affette, attraverso tre diversi approcci che vanno dalla sorveglianza intensiva agli studi di farmacoprevenzione fino alla chirurgia profilattica.

Poiché le acquisizioni scientifiche relative alla suscettibilità ereditaria alle neoplasie mammarie sono molto recenti, attualmente, non sono ancora disponibili evidenze conclusive sulla corretta gestione delle portatrici di mutazione patogenetica nei geni BRCA1/2.

Kurian et al. hanno sviluppato un modello probabilistico per valutare l'impatto sulla sopravvivenza delle diverse modalità di prevenzione nelle BRCA carriers. Lo studio dimostra che l'associazione tra mastectomia profilattica a 25 anni e ovariectomia profilattica a 40 anni determina per le BRCA1 e BRCA2 carriers un vantaggio di sopravvivenza pari al 24% e 11% rispettivamente rispetto alla sola osservazione.

#### **6.1.4.1 Mastectomia bilaterale profilattica**

L'unico approccio che si è dimostrato efficace nel ridurre significativamente il rischio di sviluppare la malattia è quello della chirurgia profilattica: si calcola infatti che la mastectomia bilaterale profilattica, cioè l'asportazione delle ghiandole mammarie, sia in grado di ridurre del 90-95% il rischio di sviluppare una neoplasia mammaria, anche se permane una minima percentuale di rischio residuo a carico del prolungamento ascellare e in sede retroareolare.

Il tipo di mastectomia profilattica può variare dalla mastectomia totale alla mastectomia nipple sparing o skin sparing che forniscono risultati cosmetici superiori e, sebbene i dati al riguardo siano limitati, non sembrano essere associate ad un aumentato rischio di recidiva locale. Le diverse opzioni chirurgiche dovrebbero essere discusse con la paziente unitamente ai rischi e benefici di una ricostruzione immediata. L'esecuzione della biopsia del linfonodo sentinella nelle pazienti sottoposte a una mastectomia profilattica non è raccomandabile in base ai dati di letteratura.

#### **6.1.4.2 Salpingo-ovariectomia profilattica**

Sebbene in una donna portatrice di mutazione BRCA il rischio di sviluppare un carcinoma ovarico sia inferiore rispetto a quello di sviluppare un carcinoma mammario, la mancanza di metodi affidabili di diagnosi precoce e la prognosi infausta del carcinoma ovarico diagnosticato in fase avanzata portano a considerare l'intervento di annessiectomia bilaterale profilattica. L'efficacia di questa pratica nel ridurre il rischio di carcinoma ovarico in pazienti portatrici di mutazione BRCA è stata dimostrata in studi di cui uno randomizzato tra donne BRCA1/2 carriers sottoposte ad ovariectomia profilattica verso la sola sorveglianza.

Una metanalisi di 10 studi condotti in pazienti BRCA mutate ha mostrato una riduzione del rischio di carcinoma ovarico di circa l'80% dopo annessiectomia bilaterale. Analogamente in un ampio studio prospettico condotto su 1.079 donne BRCA mutate, l'annessiectomia bilaterale porta ad una riduzione di rischio di tumori ginecologici (carcinomi ovarici, delle tube di Falloppio, peritoneali) dell'85% rispetto al gruppo di controllo ad un follow-up mediano di tre anni.

L'ovariectomia associata alla salpingectomia è motivata dall'aumentato rischio in queste donne di sviluppare neoplasie tubariche. Tale intervento al pari della mastectomia profilattica comportare comunque un residuo rischio pari al 5% di sviluppare un tumore primitivo del peritoneo.

L'intervento di annessiectomia bilaterale in donne BRCA mutate è inoltre correlato anche con una riduzione del rischio di carcinoma mammario del 50% circa in relazione alla diminuita esposizione ormonale che segue la rimozione chirurgica delle ovaie. La maggiore riduzione del rischio di carcinoma mammario è stata osservata in donne con mutazione BRCA1 sottoposta all'intervento di annessiectomia ad un'età inferiore o uguale a 40 anni. Oltre alla riduzione del rischio di carcinoma ovarico e mammario, in uno studio l'annessiectomia ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza globale e della sopravvivenza cancro specifica<sup>100</sup>. L'annessiectomia profilattica dovrebbe essere presentata come opzione di riduzione del rischio a tutte le donne portatrici di mutazioni BRCA1 e BRCA2 a partire dall'età di 35-40 anni, e comunque dopo avere completato il desiderio di prole. L'asportazione chirurgica dovrebbe comprendere le ovaie e le tube sino al loro impianto nell'utero: successivamente, in considerazione del rischio residuo, anche se basso, di sviluppare un tumore primitivo del peritoneo (legato alla possibile presenza di isole di tessuto ovarico peritoneale che potrebbero evolvere in carcinoma), il dosaggio del CA125 dovrebbe continuare ad essere effettuato anche dopo l'intervento.

#### **6.1.4.3 Programma di sorveglianza clinico-strumentale**

Per quanto riguarda le strategie di screening consigliate in donne portatrici di mutazione BRCA non sottoposte a chirurgia profilattica, sono recentemente state pubblicate le linee guida della US preventive Task Force americana che definiscono alcune raccomandazioni sulla base di una revisione sistematica. La revisione non mostra vantaggi nell'effettuare uno screening intensivo in donne a rischio genetico. In particolare le indagini prese in considerazione includono l'esame clinico mammario semestrale che da solo ha dimostrato la capacità di diagnosticare una neoplasia in percentuali variabili dal 3 all'8%, la mammografia annuale, che darebbe un minimo vantaggio di sopravvivenza solo a partire dai 35 anni, con riduzione del rischio di morte pari al 15% in donne tra i 40 e 49 anni, l'ecografia mammaria semestrale che può aggiungere un beneficio rispetto alla sola mammografia e la RM annuale che può dare una maggiore percentuale di falsi positivi ma in associazione alla mammografia mostra una sensibilità prossima al 100%.

#### **6.1.4.4 Chemioprevenzione**

Anche se nell'aggiornamento delle Linee Guida, l'ASCO ha confermato il ruolo del tamoxifene (20 mg/die per 5 anni) quale agente chemiopreventivo per le donne a rischio di insorgenza di carcinoma mammario (indice  $\geq 2$ ) nei confronti delle forme estrogeno-dipendenti, per quanto riguarda le donne portatrici di mutazione dei geni BRCA1/2 i dati disponibili sono molto limitati.

#### **6.1.4.5 Modificazione dello stile di vita (dieta e attività fisica)**

Per quanto riguarda in particolare le donne portatrici di mutazione BRCA, l'eventuale impatto dello stile di vita e della dieta sul rischio di carcinoma mammario è stato valutato in alcuni studi:

- l'introito calorico totale e il sovrappeso in età adulta si correlano ad un maggior rischio di carcinoma mammario
- è stata dimostrata una correlazione inversa tra dieta sana e rischio di carcinoma mammario e l'attività fisica effettuata durante l'adolescenza sembra associarsi ad una riduzione del rischio di carcinoma mammario.

#### **6.1.4.6 Fattori ormonali e rischio di carcinoma mammario in BRCA 1-2 carriers**

Riguardo l'uso della pillola anticoncezionale una metanalisi non ha mostrato un significativo aumento di rischio di sviluppare un tumore mammario sia nei BRCA1 sia nei BRCA2 carriers, a fronte di una significativa riduzione del rischio di tumore ovarico.

Non ci sono studi conclusivi sull'impatto della gravidanza come fattore di rischio in donne BRCA1/2 carriers. In uno studio caso-controllo la gravidanza non impatterebbe negativamente sulle BRCA1 carriers e addirittura 4 o più gravidanze ridurrebbero del 38% il rischio di neoplasia mammaria. Donne BRCA2 carriers sembrerebbero invece avere un aumentato rischio pari a 1.5 volte con 2 o più gravidanze. In uno studio condotto su 1601 donne affette e sane non si evidenziano differenze significative tra nullipare e multipare e addirittura gravidanze in età avanzata (40 anni) ridurrebbero il rischio di neoplasia mammaria. Studi meglio disegnati sarebbero comunque necessari per stabilire l'impatto di una gravidanza in questa specifica popolazione.

Infine per quanto attiene le tecniche di riproduzione assistita uno studio caso-controllo non sembrerebbe dimostrare un aumentato rischio di tumore mammario in BRCA1/2 carriers che fanno uso di terapie di fecondazione in vitro anche se i numeri sono troppo piccoli.

### **6.2 Organizzazione del CRO della Casa di Cura "Regina Pacis"**

Facendo proprie le raccomandazioni emanate dalla Commissione Oncologica Nazionale, il Centro di Riferimento Oncologico (CRO) della Casa di Cura "Regina Pacis" ha costituito un gruppo multidisciplinare di Consulenza Genetica Oncologica e Diagnostica Predittiva con l'intento di:

- applicare a scopo diagnostico-predittivo i test genetico-molecolari per l'identificazione di forme di predisposizione ereditaria allo sviluppo di tumori;
- identificare ed effettuare idonei programmi di sorveglianza clinica e di prevenzione per i soggetti a rischio genetico per neoplasie di vario tipo, incluse quelle della mammella e dell'ovaio. Ciò con l'obiettivo di giungere a una diagnosi quanto più precoce possibile o di prevenire l'eventuale insorgenza di tumori in questi soggetti.

Tale programma viene realizzato nell'ambito del settore assistenziale dell'Istituto.

#### **6.2.1 Database del CRO della Casa di Cura "Regina Pacis"**

Il CRO della Casa di Cura "Regina Pacis" gestisce il database e la documentazione relativi a tutti i Pazienti che abbiano usufruito del counselling. Tale database è integrato nel programma gestionale "Omnis", proprio della Struttura.

#### **6.2.2 Organigramma del CRO della Casa di Cura "Regina Pacis"**

Per quanto concerne i tumori della mammella e dell'ovaio a base ereditaria, il gruppo di Consulenza Genetica Oncologica e Diagnostica Predittiva del CRO della Casa di Cura "Regina Pacis" comprende specialisti che si occupano di tutti gli aspetti di questa complessa problematica (Box n.7).

## Box n. 1: Obiettivi e aspetti qualificanti della CGO

### Obiettivi della CGO

La consulenza genetica oncologica viene offerta ad una persona e, spesso, a più persone di una stessa famiglia che sono, o ritengono di essere, a rischio di tumore per la presenza di una predisposizione di tipo ereditario. Sono scopi della CGO:

1. valutare il rischio genetico individuale di tumore sulla base delle conoscenze disponibili, compresi i test genetici, quando disponibili;
2. aiutare la persona che chiede la CGO a comprendere le basi scientifiche su cui si fondano il calcolo del rischio e le misure di sorveglianza proposte e ad integrare, nel modo migliore possibile, queste informazioni nell'anamnesi personale e familiare della malattia e nelle scelte individuali;
3. programmare le eventuali misure di sorveglianza clinica e strumentale (secondo le linee guida nazionali o internazionali o programmi locali di ricerca formalizzati ed approvati).

### Aspetti specifici della CGO

1. Il rapporto tra i geni e il cancro è particolarmente complesso e le basi genetiche della suscettibilità ereditaria alla malattia sono state solo in parte definite.

*Il cancro è una malattia genetica della cellula somatica, nella quale comunque l'ambiente riveste una notevole importanza. E' noto che il genotipo costituzionale ha un ruolo primario nella definizione del rischio individuale in alcune sindromi mendeliane (cosiddetti "tumori ereditari"). Tuttavia, la maggior parte delle aggregazioni famigliari di tumori non sono inquadrabili in sindromi mendeliane e, in queste situazioni, l'eventuale coinvolgimento di specifici geni e/o meccanismi genetici nel rischio individuale di malattia rimane da provare. Proprio per questo motivo, numerose situazioni di aggregazione familiare di cancro ("tumori familiari") suscitano un forte interesse dal punto di vista della ricerca. I tumori familiari sono frequenti nella popolazione e la maggior parte delle persone potenzialmente interessate alla CGO rientra in questa categoria. Il percorso assistenziale deve perciò prevedere la definizione dei protocolli di comportamento del centro che offre la CGO, relativamente all'accesso ai test genetici e ad eventuali misure di sorveglianza, non solo in caso di tumore ereditario ma anche nelle situazioni nelle quali la storia familiare non rientra nei criteri internazionalmente riconosciuti per le sindromi ereditarie. Questo intervento richiede competenze epidemiologiche specifiche e nel settore della prevenzione oncologica.*

2. la prevenzione, discussa durante la CGO, riguarda l'individuazione di eventuali azioni mediche utili a ridurre il rischio di cancro (riduzione della morbilità e/o mortalità) in soggetti non affetti, adulti e minori.

*Nella maggior parte delle malattie genetiche, la prevenzione è quasi sempre confinata nell'ambito della programmazione consapevole delle scelte riproduttive della coppia a rischio genetico (prevenzione primaria). Al contrario, la prevenzione dei tumori rappresenta un vasto e complesso settore della medicina che possiede specifici strumenti conoscitivi e d'attuazione. La prevenzione secondaria dei tumori ha oggi un ruolo principale. Tuttavia, per la maggior parte dei tumori, l'efficacia delle misure clinico-strumentali potenzialmente disponibili è ancora oggetto di studio ed il livello delle conoscenze è variegato, a seconda del tipo di tumore e della fascia di rischio considerati. Queste conoscenze non rientrano nel bagaglio professionale del genetista e, pertanto, è importante che la CGO sia svolta da genetisti con esperienza nel settore oncologico. Inoltre, è importante che la definizione dei percorsi della CGO sia fatta in collaborazione con specialisti in oncologia o in programmi di prevenzione dei tumori.*

3. il cancro è una malattia molto frequente nel mondo occidentale e ha importanti valenze psicosociali.

*Il processo di adattamento dell'individuo all'informazione ricevuta in occasione della CGO comprende l'assunzione consapevole di eventuali comportamenti preventivi, anche se non è limitato a quest'ambito. Soprattutto quando l'informazione è supportata da un'analisi che identifichi il difetto genetico, responsabile del rischio di malattia, il percorso conoscitivo identifica un'informazione su una caratteristica biologica già presente, che diventerà o potrà diventare malattia nel futuro. Data la recente introduzione dei test genetici, non conosciamo ancora gli effetti psicologici a lungo termine di un'informazione di questo tipo né le caratteristiche personali che potrebbero aiutarci a prevedere danni psicologici, negli anni successivi al test genetico. E' importante quindi che, nell'identificare percorsi assistenziali della CGO, si tenga conto del fatto che fattori di natura non-medica potrebbero avere un ruolo rilevante nelle decisioni assunte dopo la CGO.*

## **Box n. 2: Condizioni minime della CGO**

**Sono state individuate le seguenti condizioni minime per la CGO:**

1. definizione di percorsi della CGO
2. presenza di un'equipe multidisciplinare

### **Percorsi di CGO.**

Ciascun centro che intenda offrire un servizio di CGO deve definire i propri percorsi di consulenza, precisando, sotto forma di protocollo operativo scritto:

- i criteri d'accesso alla CGO, le modalità di contatto dell'utente e dei suoi familiari;
- i criteri diagnostici per le diverse fasce di rischio e per l'accesso ad eventuali test genetici;
- le caratteristiche dei test genetici offerti (laboratori di riferimento, informatività, tempi di esecuzione);
- i programmi di sorveglianza discussi come opzioni alternative, per le diverse fasce di rischio e, eventualmente, dopo l'acquisizione del risultato del test genetico.

### **Presenza di un'equipe multidisciplinare.**

In relazione agli aspetti peculiari della CGO, i centri che offrono questo servizio devono avvalersi di professionisti con competenze integrate, tra cui Genetisti, Specialisti in medicina preventiva, diagnosi e cura dei tumori e Psicologi. Inoltre, i centri devono individuare i laboratori di riferimento accreditati per l'esecuzione dei test genetici. E' auspicabile che si sviluppino in Italia percorsi formativi e d'aggiornamento periodico che, fornendo a ciascuno dei professionisti coinvolti gli strumenti conoscitivi per comprendere i problemi connessi ai vari aspetti della CGO, integrino le professionalità in modo ottimale. La presenza di più specialisti è necessaria sia nella fase di definizione dei percorsi della CGO sia nelle fasi della loro gestione e valutazione. Pertanto, ciascun servizio di CGO deve avvalersi di uno staff di consulenti, interni o esterni, e deve formalizzare le competenze e responsabilità dei collaboratori. La responsabilità delle varie fasi del percorso di CGO (diagnosi genetica, esecuzione del test, controlli clinico-strumentali per la diagnosi precoce, interventi di chirurgia profilattica) si configura come responsabilità d'equipe. E' possibile individuare CGO con diverso livello di complessità a cui possono corrispondere diverse modalità organizzativo-gestionali e diversi bacini d'utenza (regionali, sovraregionali, nazionali). Relativamente agli aspetti organizzativo-gestionali (ad es. ruolo delle diverse figure nei momenti di contatto diretto con il paziente), non esistono modelli riconosciuti come ottimali da studi dedicati. Pertanto, rientra nei compiti dei singoli centri la decisione di adottare protocolli che prevedano la presenza contemporanea di una o più figure professionali durante i colloqui con il paziente. E' ragionevole pensare che percorsi gestionali, che prevedono il coinvolgimento costante di più figure professionali, possano essere utili nell'affrontare aspetti specifici, come la chirurgia profilattica, la diagnosi prenatale o la diagnosi su minori.

### Box n. 3 Classificazione delle varianti genetiche

Le varianti genetiche vengono solitamente distinte in:

- varianti francamente o molto probabilmente patogenetiche (dette comunemente anche “mutazioni” \*), rappresentate dalle alterazioni che introducono siti precoci di terminazione della sintesi proteica (cosiddette mutazioni nonsense o frameshift), dalle mutazioni che causano alterazioni nei meccanismi di processamento (splicing) dell’RNA messaggero e dalle delezioni/duplicazioni di uno o più esoni o dell’intero gene. Queste alterazioni danno generalmente luogo a prodotti proteici incompleti o instabili e, conseguentemente, non più funzionalmente attivi. Rientrano in questa categoria le mutazioni che causano la sostituzione di un singolo aminoacido (mutazioni missense) il cui effetto sulla funzionalità della proteina sia stato sperimentalmente verificato mediante saggi analitici ad accertata elevata sensibilità e specificità nella identificazione delle varianti patogeniche, e/o per le quali siano disponibili dati genetici ed epidemiologici che ne dimostrino l’associazione con un significativo aumento del rischio oncologico
- varianti di significato incerto (variant of uncertain significance, VUS), costituite dalle varianti nucleotidiche il cui effetto sulla funzionalità delle corrispondenti proteine non è immediatamente inferibile dalla natura delle mutazioni stesse e per le quali non sono disponibili dati sperimentali o genetico-epidemiologici (es. le mutazioni missense per le quali non sono disponibili saggi funzionali in grado di verificarne il significato biologico ed alcune sostituzioni nucleotidiche nelle regioni geniche non codificanti, quali introni e sequenze regolatrici)
- varianti con scarso o nullo significato clinico. Si tratta di varianti rare che sono state identificate in soggetti con sospetta predisposizione ereditaria, ma per le quali esistono evidenze sperimentali e/o genetico-epidemiologiche che escludono un’associazione con un significativo aumento di rischio
- polimorfismi ovvero varianti frequenti nella popolazione generale che sono l’espressione della variabilità genetica individuale ma non hanno un effetto fenotipico significativo.

\* il termine “mutazione” più correttamente individua l’evento che ha portato al cambiamento della sequenza di DNA

#### **Box n. 4 : Criticità ed interpretazione dei test genetici di rischio oncologico**

##### **A) Test per la ricerca di una “mutazione ignota” di un gene predisponente allo sviluppo di tumori**

Quando viene offerto il test genetico al caso indice vengono fornite informazioni circa:

- la sensibilità “analitica” del test (la metodica utilizzata consente di identificare una data % di mutazioni rispetto a quelle realmente presenti: normalmente intorno all’85-95% associando una metodica sensibile per la ricerca di mutazioni puntiformi e la ricerca di delezioni/duplicazioni)
- la sensibilità “clinica del test” o “probabilità di mutazione”: l’analisi proposta (di uno o più geni) consente di identificare mutazioni in una data % di casi con caratteristiche cliniche simili a quella del caso indice (se il caso indice è sano, specificare la probabilità di mutazione del soggetto in esame e del membro della famiglia che sarebbe il più idoneo al test)
- i possibili risultati del test e relative conseguenze mediche:
  - identificazione di una mutazione patogenetica (diagnosi di tumore ereditario)
    - segnalare le opzioni di sorveglianza clinica e di prevenzione disponibili in caso di test positivo
  - identificazione di una variante di incerto significato biologico
    - segnalare quali sono gli strumenti interpretativi disponibili e anticipare l’eventuale necessità di un’analisi di segregazione nell’ambito della famiglia
  - assenza di variazioni rispetto alla sequenza di riferimento (test normale)
    - anticipare l’interpretazione del risultato normale del test e le opzioni di sorveglianza clinica indicate in caso di test normale.

In caso di rifiuto al test genetico proposto segnalare le opzioni di sorveglianza clinica che sarebbero offerte sulla base della sola valutazione clinica della storia oncologica personale e familiare.

##### **B) Test per la ricerca di una “mutazione nota” di un gene predisponente allo sviluppo di tumori**

Quando viene offerto il test genetico ad un collaterale che appartiene ad una famiglia con mutazione nota vengono fornite informazioni circa:

- la sensibilità “analitica” del test (il protocollo analitico, la disponibilità di un controllo positivo e negativo, l’eventuale esecuzione del test su due diverse aliquote di DNA con due metodiche diverse es. sequenza e metodica conformazionale, determinano una sensibilità del test normalmente superiore al 98%)
- i possibili risultati del test e relative conseguenze mediche:
  - presenza della mutazione patogenetica (diagnosi di tumore ereditario)
    - segnalare le opzioni di sorveglianza clinica e di prevenzione disponibili in caso di test positivo
  - assenza della mutazione patogenetica (test normale)
    - anticipare l’interpretazione del risultato normale del test ovvero se l’assenza della mutazione nota in famiglia consente di escludere o meno la presenza di un rischio genetico e le opzioni di sorveglianza clinica indicate in caso di test normale

**Box n. 5: Programmi di sorveglianza clinica e prevenzione chirurgica dei soggetti ad alto rischio oncologico**

**A: Programmi di sorveglianza clinica**

Una volta posta diagnosi di alto rischio oncologico su base genetica, nell'ambito del percorso della CGO è auspicabile che:

- sia disponibile una equipe multi-disciplinare in grado di organizzare ed eseguire i programmi di sorveglianza clinica di provata efficacia
- il paziente riceva una informazione dettagliata circa le opzioni preventive disponibili e venga assicurato un percorso decisionale consapevole
- i programmi di sorveglianza clinica vengano gestiti attraverso percorsi di prenotazione, esecuzione e consegna degli esiti ad hoc nell'ambito dei quali il paziente ad alto rischio venga agevolato al massimo delle possibilità organizzative

**B: Chirurgia preventiva o di riduzione del rischio**

Una volta posta diagnosi di alto rischio oncologico su base genetica, nell'ambito del percorso della CGO è auspicabile che:

- sia disponibile una equipe multi-disciplinare in grado di organizzare ed eseguire gli interventi di chirurgia profilattica di provata efficacia
- il paziente riceva una informazione dettagliata circa le opzioni preventive disponibili e venga assicurato un percorso decisionale consapevole
- sia disponibile un protocollo operativo scritto e condiviso che garantisca la qualità sia del percorso decisionale sia dell'atto chirurgico nonché la gestione del paziente dopo la chirurgia in funzione sia degli eventuali effetti collaterali sia del rischio oncologico residuo.

Sia per i programmi di sorveglianza clinica sia per gli interventi di chirurgia profilattica è opportuno che ogni centro organizzi un registro delle attività per il monitoraggio periodico.

## **Box n. 6 : Proposte AIOM –SIGU**

### **A: Obiettivi nazionali prioritari nel settore della Genetica Oncologica**

1. Creazione di un Osservatorio Nazionale che raccolga informazioni sulle attività di CGO al fine di poter realizzare valutazioni sulle attività assistenziali in essere attraverso dati prospettici su scala nazionale.
2. Sviluppo di Linee Guida Nazionali che definiscano i criteri di appropriatezza della CGO, dei test genetici di suscettibilità allo sviluppo di tumori e dei programmi di gestione clinica dei soggetti ad alto rischio.
3. Sviluppo ed implementazione di modelli assistenziali che includano:
  - l'identificazione di idonee modalità di collaborazione multi-disciplinare tra i Medici specialisti coinvolti nel percorso assistenziale della CGO, comprese eventuali riconfigurazioni di ruoli e responsabilità a seconda del contesto in cui i singoli professionisti si trovano ad operare (in particolare in relazione ai diversi livelli di complessità della valutazione del rischio eredo-famigliare e alla tipologia delle strutture);
  - un piano coordinato di informazione e formazione sui tumori ereditari (pubblico, medici di medicina generale);
  - l'individuazione di modalità nazionali per promuovere l'adesione ai programmi di prevenzione anche attraverso l'inserimento dei soggetti sani con dimostrato alto rischio genetico di cancro nell'elenco delle situazioni per cui è prevista l'esenzione dall'onere della partecipazione alla spesa sanitaria.
  - la realizzazione di una rete di centri che assicurino un'assistenza di alto livello che comprenda il tempestivo passaggio delle conoscenze dalla ricerca all'assistenza.
4. Promozione della Ricerca Clinica attraverso l'avvio di programmi di ricerca di alto livello, collegati a (o promotori di) iniziative internazionali nel settore dei tumori ereditari.

**Box n. 7 : Figure professionali del CRO della Casa di Cura "Regina Pacis"**

|  |   |
|--|---|
| <b>Coordinatore del programma</b>  | Dr. Giuseppe VIRZI'<br>Chirurgia Generale<br>e-mail: dr.giuseppevirzi@gmail.com                       |
| <b>- Referente per la Consulenza Genetica<br/>Oncologica e per i test Genetico-Molecolari<br/>- Database</b> | Dr.ssa Alice MONCADA<br>Genetista<br>Tel: 3333767052<br>e-mail: alicemoncada@alice.it                 |
| <b>Referente per le indagini Radiologiche,<br/>Risonanza magnetica e Tecniche di prelievo</b>                | Dott.ssa Valentina VIRZI'<br>Radiologa-Senologa<br>e-mail: radiodiagnostica@casadicurareginapacis.com |
| <b>Referente per gli aspetti Clinico Ginecologici</b>  | Dott. Mario Accardi<br>Ginecologo   |
| <b>Referente per gli aspetti Clinico Senologici</b>  | Dr. Domenico CIRRITO<br>Senologo Oncologo   |
| <b>Referente per gli aspetti Psico-Oncologici</b>  | Dr.ssa Alessandra VELLA<br>Psico-Oncologa   |