

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i Tumori Eredo-familiari: colon, mammella, ovaio

Edizione 2020



In **tabella 1** sono riportate le figure professionali ed Unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UOS) deputate all'accoglienza, presa in carico ed assistenza nell'ambito del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) per i tumori eredo-familiari.

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico	UOC Oncologia Medica
	Case Manager	Identificato nell'ambito del GOM
	Volontari	Servizio civile – altre associazioni
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
E	Chirurghi senologi	UOC Chirurgia Senologica
ASSISTENZA	Chirurghi plastici	UOC Chirurgia Plastica Ricostruttiva
	Ginecologi Oncologi	UOC Ginecologia Oncologica
<i>Rete interna ai centri della rete oncologica campana o esterna ai centri</i>	Gastroenterologi	UOC Gastroenterologia
	Chirurghi addome	UOC Chirurgia Oncologica Addominale
	Genetisti	UOC Genetica Medica
	Patologi clinici	UOC Patologia clinica
	Biologi Molecolari	UOC Biologia Molecolare
	Anatomopatologi	UOC Anatomia Patologica
	Radiologi	UOC Radiodiagnostica
	Dermatologi	UOC Dermatologia
	Psiconcologi	UOC Psicologia clinica
		Ambulatorio
	Personale infermieristico	Day Hospital
	Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete Formativa)	Ricovero Ordinario
	Personale Dedicato	UOC Oncologia Medica
	UOC Chirurgia Senologica	
	UOC Chirurgia Plastica Ricostruttiva	
	UOC Ginecologia Oncologica	
	UOC Gastroenterologia	
	UOC Chirurgia Oncologica Addominale	
	UOC Genetica Medica	
	UOC Patologia clinica	
	UOC Biologia Molecolare	
	UOC Anatomia Patologica	
	UOC Radiodiagnostica	
	UOC Dermatologia	

1. INTRODUZIONE

Individuazione dei bisogni

Il presente documento vuole affrontare la problematica delle neoplasie eredo-familiari, con particolare riguardo ai tumori del colon-retto, dell'ovaio e della mammella, in modo da offrire uno strumento operativo per la individuazione e la gestione clinica dei pazienti con tumori di sospetta origine ereditaria e dei loro familiari a rischio. Sebbene, infatti, la frequenza attesa dei tumori eredo-familiari sia relativamente bassa, il riconoscimento dei soggetti a rischio consente l'applicazione di strategie di medicina preventiva in grado di ridurre in maniera significativa la incidenza dei tumori o di identificarli in fase precoce di sviluppo, con ricadute importanti sulle possibilità di sopravvivenza e, nel complesso, sui costi del sistema sanitario regionale.

La definizione di un PDTA specifico per i tumori eredo-familiari mira a livello delle Aziende Sanitarie coinvolte nella Rete Oncologica Campana a garantire il riconoscimento capillare e tempestivo dei tumori del colon, della mammella e dell'ovaio a carattere ereditario, ad implementare i servizi di counseling oncogenetico, a garantire l'esecuzione dei test genetici secondo alti standard qualitativi e mettere in atto adeguate strategie di prevenzione oncologica.

Le tre neoplasie di interesse sono tra quelle a maggiore incidenza nella popolazione italiana. Secondo i dati AIRTUM 2017, sono stimate circa 53.000 nuove diagnosi di carcinoma del colon-retto (CCR)/anno in Italia. Sia tra gli uomini (15% di tutti i nuovi tumori) che tra le donne (13%), il CCR si trova al secondo posto come frequenza tra tutti i tumori, preceduto rispettivamente dalla prostata e dalla mammella. La mortalità è ancora alta, con tassi di sopravvivenza a 10 anni dalla diagnosi del 64% per il colon e del 58% per il retto, omogenea tra uomini e donne.

Il carcinoma della mammella (CM) è il tumore maligno più frequente nel sesso femminile, con una incidenza stimata in Italia di 50.500 nuovi casi/anno (dati AIRTUM). Negli uomini è, invece, una patologia rara. La curva di incidenza cresce esponenzialmente sino agli anni della menopausa (intorno a 50-55 anni) e poi rallenta con un plateau dopo la menopausa, per poi riprendere a salire dopo i 60 anni. È la prima causa di morte per tumore nelle donne ed è caratterizzata da un tasso di sopravvivenza a 10 anni dell'80%.

Il carcinoma dell'ovaio (CO) è tra le neoplasie con maggiore incidenza nella donna. Nella fascia di età tra i 30 e i 50 anni rappresenta la terza causa di morte per tumore nella donna. Nel 2017, secondo i dati AIRTUM, sono circa 5.200 le diagnosi di tumore dell'ovaio stimate in Italia, pari al 3% dei tumori femminili. La mortalità è tra le più elevate superando largamente il 50%, con un marginale miglioramento negli ultimi 30 anni. La sopravvivenza a 10 anni è del 31%.

La stima all'anno 2017 dei casi attesi in Regione Campania è di circa 2.191 casi/anno negli uomini e 1.651 casi/anno nelle donne per il tumori maligni del colon-retto ; 3.664 casi/anno per i tumori maligni della mammella; 427 casi/anno per i tumori maligni dell'ovaio. Tali stime sono state derivate dai dati di incidenza osservati dal Registro Tumori della Regione Campania (Rete di Registrazione Oncologica Regionale) nel quinquennio 2008/2012, proiettati alla popolazione regionale al primo gennaio 2017; le stesse stime sono risultate coerenti con l'analisi, condotta con strumenti ad hoc, delle Schede di Dimissioni Ospedaliere (SDO) della Regione Campania per il periodo 2014/2016, sempre riferite ai tumori del colon-retto, della mammella e dell'ovaio.

1.1 Tumori eredo-familiari del colon-retto

In regione Campania, l'incidenza dei tumori del colon-retto è di 3842 casi/anno (Registri Tumori Regionali 2008/2012 e Schede di Dimissione Ospedaliere della Regione Campania 2015/2017), di cui circa il 5-10% sono stimati essere forme ereditarie. Tra le forme che presentano ereditarietà di tipo mendeliana vi sono la sindrome di Lynch e le sindromi poliposiche gastrointestinali, che comprendono le poliposi adenomatose familiari e le poliposi amartomatose familiari.

1.1.1 Sindrome di Lynch

La Sindrome di Lynch, nota anche come “cancro ereditario del colon non-poliposico” (HNPCC), è associata a varianti patogenetiche germinali nei geni del riparo del DNA (MMR)^{1,2}.

La maggior parte dei pazienti con la Sindrome di Lynch presenta una variante patogenetica germinale nei geni MLH1 e MSH2. Varianti patogenetiche nei geni PMS2 e MSH6 sono presenti nel 10-13% dei casi, mentre quelle in MLH3 e MSH3 sono relativamente rare^{3,4}. Anche ampie delezioni del gene EPCAM, localizzato sul cromosoma 2 a monte del gene MSH2, sono responsabili di alcuni casi di Sindrome di Lynch in quanto si associano all'inattivazione del gene MSH2. La maggior parte delle varianti patogenetiche descritte nei geni MMR sono puntiformi o piccole delezioni e duplicazioni, mentre circa un 20% è rappresentato da ampi riarrangiamenti.

La sindrome di Lynch è una malattia genetica con un'ereditarietà autosomica dominante e una penetranza dell'80-90%. È associata ad un elevato rischio di sviluppare tumori del colon retto (20-70%); tumori in sedi extra-coliche, quali il cancro dell'endometrio (15-70%), tumori renali, uretere, vie biliari e piccolo intestino (circa il 15%)⁵. Inoltre, in alcune pazienti la presenza di varianti patogenetiche nei geni MSH6 e PMS2 può essere associata ad un aumentato rischio di sviluppare tumori mammari ed ovarici⁶.

L'identificazione accurata e precoce dei portatori di varianti patogenetiche in uno dei geni MMR è

fondamentale per la pianificazione del percorso di prevenzione, diagnosi e terapia così come stabilito dalle recenti Linee Guida internazionali⁷.

1.1.2 Poliposi Adenomatose Familiari (FAP)

Le Poliposi adenomatose familiari sono associate ad alterazioni germinali dei geni APC (“Familial adenomatous polyposis”-FAP), MUTYH (“MUTYH-associated polyposis”-MAP) e, più raramente, dei geni POLD1, POLE (“polymerase proofreading-associated polyposis”-PPAP) e NTHL1 (“NTHL1-associated polyposis”-NAP), in accordo con quanto definito dall’InSiGHT Group (The International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours; <https://www.insight-group.org/syndromes/adenomatous-polyposis/>).

Sono state attualmente descritte più di 1.500 varianti patogenetiche germinali nel gene APC disperse uniformemente lungo tutto il gene. La maggior parte di esse (72%) sono varianti “frame shift”, dovute a piccole delezioni o inserzioni che provocano lo slittamento della cornice di lettura, mentre una minima parte (26%) è rappresentata da varianti puntiformi nonsense. In entrambi i casi si ha la formazione di un codone di terminazione prematuro che, a sua volta, causa la formazione di una proteina tronca inattiva. Circa il 10% delle varianti patogenetiche germinali è rappresentato da grosse delezioni o ampi riarrangiamenti, mentre varianti missenso e/o mutazioni dei siti di “splicing” costituiscono circa il 2% dei casi di FAP⁸.

1.1.3 Sindromi Amartomatose Familiari

Le Sindromi amartomatose multiple comprendono la sindrome di Peutz-Jeghers (PJS), le sindromi da alterazione del gene PTEN (PHTS, come la sindrome di Cowden, la sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcaba) e la Sindrome di poliposi giovanile (JPS).

I geni associati alle sindromi amartomatose multiple, in accordo con quanto definito dall’InSiGHT Group e da recenti dati della letteratura^{9,10}, sono: STK11/LKB1 (PJS), PTEN nelle sindromi da alterazione di questo gene, SMAD4 e BMPR1 (JPS), anche se queste ultime risultano essere molto rare.

Per quanto riguarda le varianti patogenetiche del gene STK11, circa il 70-80% è rappresentato da varianti puntiformi, mentre circa il 15% da grossi riarrangiamenti, come delezioni di parte o dell’intero gene, spesso mediate dalla presenza di sequenze ripetute sulla regione genomica di tipo Alu.

Nei pazienti PHTS sono state descritte circa 235 differenti varianti patogenetichegerminali del gene PTEN ed in circa l’11% dei casi la presenza di ampi riarrangiamenti¹⁰⁻¹³.

1.2 Tumori eredo-familiari della mammella e dell'ovaio

In Campania, l'incidenza del tumore mammario è pari a 3664 casi/anno (Registri Tumori Regionali 2008/2012 e Schede di Dimissione Ospedaliera della Regione Campania 2015/2017). Le alterazioni di *BRCA1* e *BRCA2* (di seguito indicati come geni *BRCA*) sono fattori predisponenti al carcinoma della mammella (CM) e a quello dell'ovaio (CO). Si stima che il 5-10% dei CM siano ereditari e di questi un 25-50% sia legato a varianti patogenetiche nei geni *BRCA*. Varianti patogenetiche in *BRCA1* si associano ad un rischio di CM del 52-80%, mentre varianti patogenetiche in *BRCA2* si associano ad un rischio del 45-75%¹⁴.

Per quanto riguarda il CO, l'incidenza a livello regionale è pari a 427 casi/anno (Registri Tumori Regionali 2008/2012 e Schede di Dimissione Ospedaliera della Regione Campania 2015/2017). La prevalenza di varianti patogenetiche costituzionali dei geni *BRCA1* o *BRCA2* è superiore al 10%. La presenza di una variante patogenetica nei geni *BRCA* in un soggetto sano aumenta il rischio di sviluppare la malattia del 20-40%. Nelle pazienti con carcinoma ovarico sieroso l'incidenza di tali varianti patogenetiche è del 17-20%, nelle pazienti con carcinoma sieroso di alto grado raggiunge il 23-25% e in quelle platino-sensibili aumenta fino al 30-40%. Sono state identificate anche mutazioni somatiche dei geni *BRCA* che sono rilevate in circa il 6% dei carcinomi ovarici sierosi^{15,17}.

Le varianti patogenetiche costituzionali o somatiche dei geni *BRCA* rappresentano anche un biomarcatore predittivo di sensibilità al trattamento con inibitori dell'enzima Poli(ADP-ribosio) Polimerasi (PARP) nelle pazienti affette da CO in fase avanzata^{18,19}. Pertanto, le raccomandazioni nazionali delle società scientifiche AIOM-SIGU-SIBIOC-SIAPEC consigliano di considerare l'invio al test *BRCA* sin dal momento della diagnosi per tutte le pazienti con diagnosi di CO non mucinoso e non borderline, di carcinoma delle tube di Falloppio (CT) e di carcinoma peritoneale primitivo (CPP).

1.3 Mappe dei percorsi diagnostici dei tumori eredo-familiari del colon-retto, della mammella e dell'ovaio in Regione Campania

La diagnosi molecolare rappresenta uno strumento estremamente utile per:

- definire la alterazione genetica legata alla ereditarietà in pazienti affetti da CCR, CO e CM
- valutare il rischio per i discendenti ed eventualmente offrire un test predittivo per i soggetti asintomatici appartenenti a famiglie a rischio;
- proporre programmi di prevenzione adeguati a pazienti affetti e a soggetti a rischio;
- nel caso dei tumori eredo-familiari del colon-retto, facilitare la diagnosi differenziale tra le varie sindromi di poliposi familiari.

Di seguito sono indicati i percorsi diagnostici per le più comuni sindromi ereditarie dei CCR, CO e CM.

1.3.1 Percorso diagnosi di Sindrome di Lynch (IHC disponibile)

1.3.2 Percorso diagnosi di Sindrome di Lynch (Famiglia Amsterdam, IHC non disponibile)

1.3.3 Percorso diagnosi di Poliposi Adenomatose Familiari (FAP)

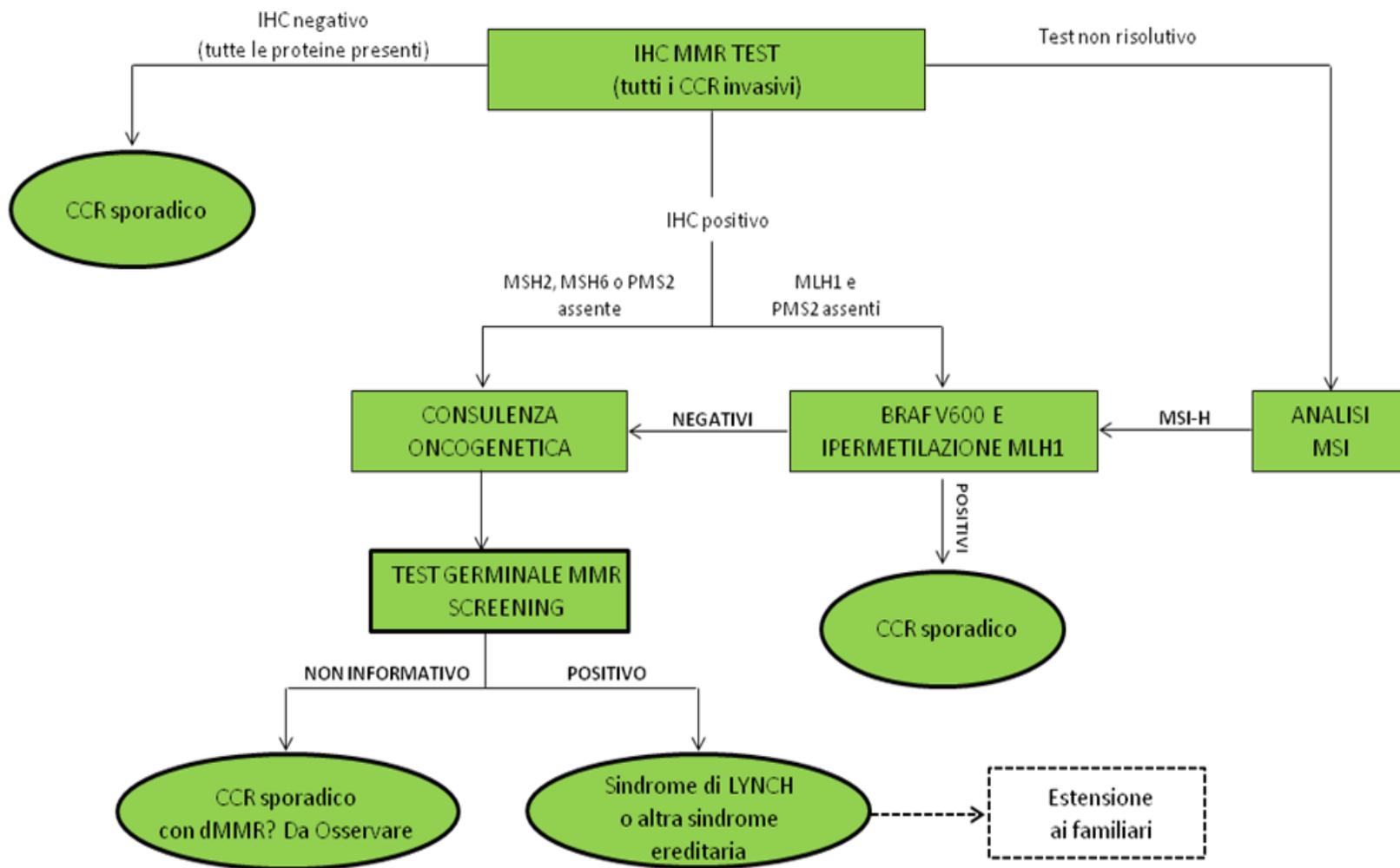
1.3.4 Percorso diagnosi di Sindromi Amartomatose

1.3.5 Percorso diagnosi carcinoma mammario eredo-familiare BRCA mutato

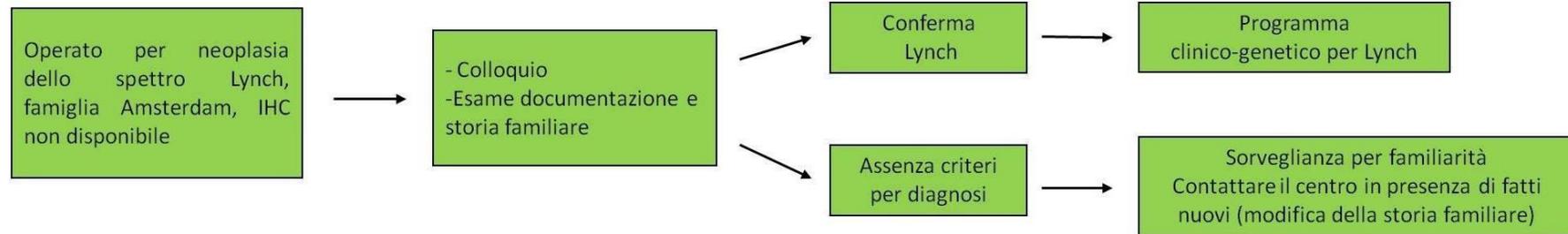
1.3.6 Percorso diagnosi carcinoma ovarico eredo-familiare BRCA mutato

La descrizione dettagliata dei test molecolari indicati nei percorsi di diagnosi è presente al Capitolo 4 del presente documento.

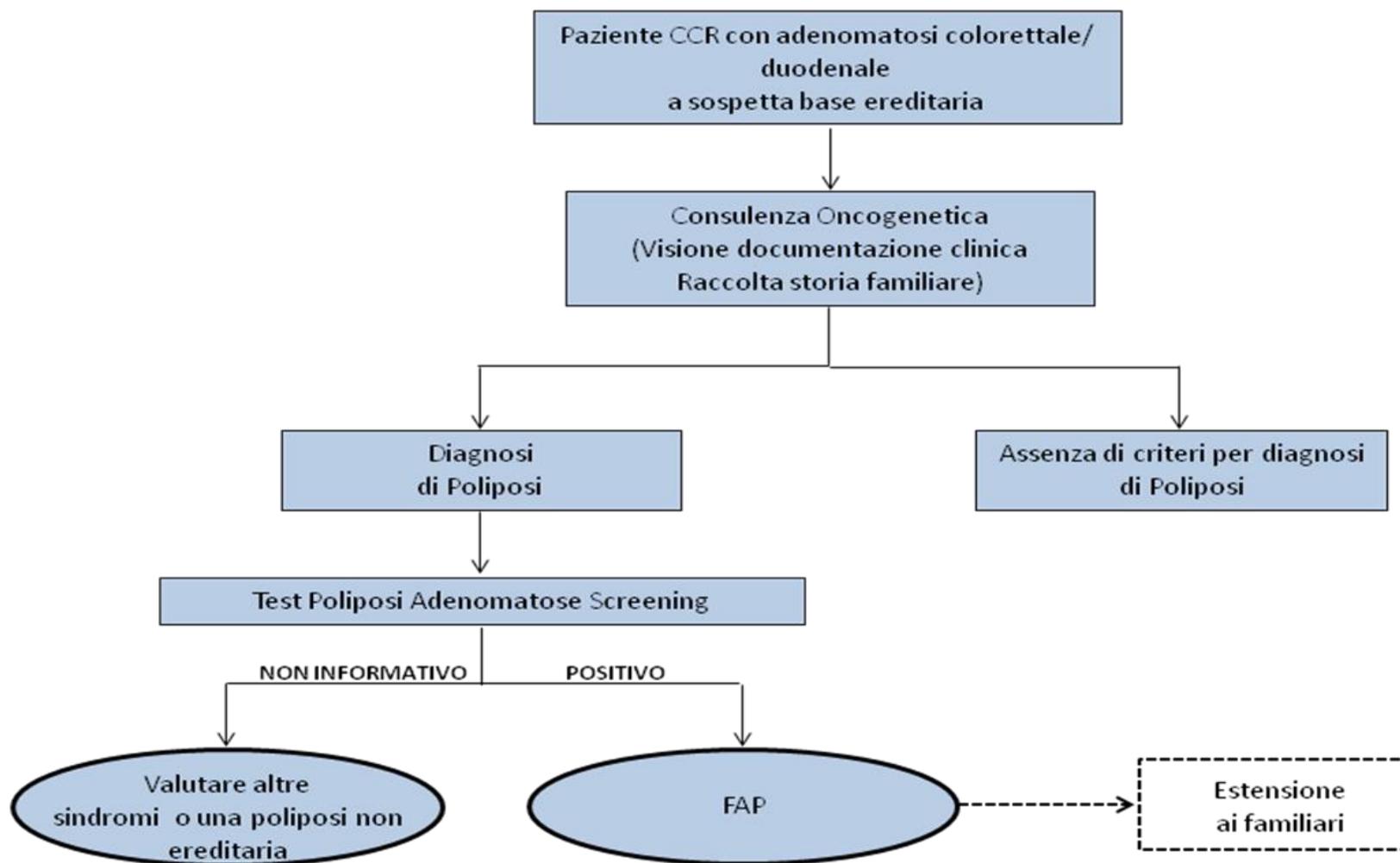
1.3.1 Percorso diagnosi di Sindrome di Lynch (IHC disponibile)



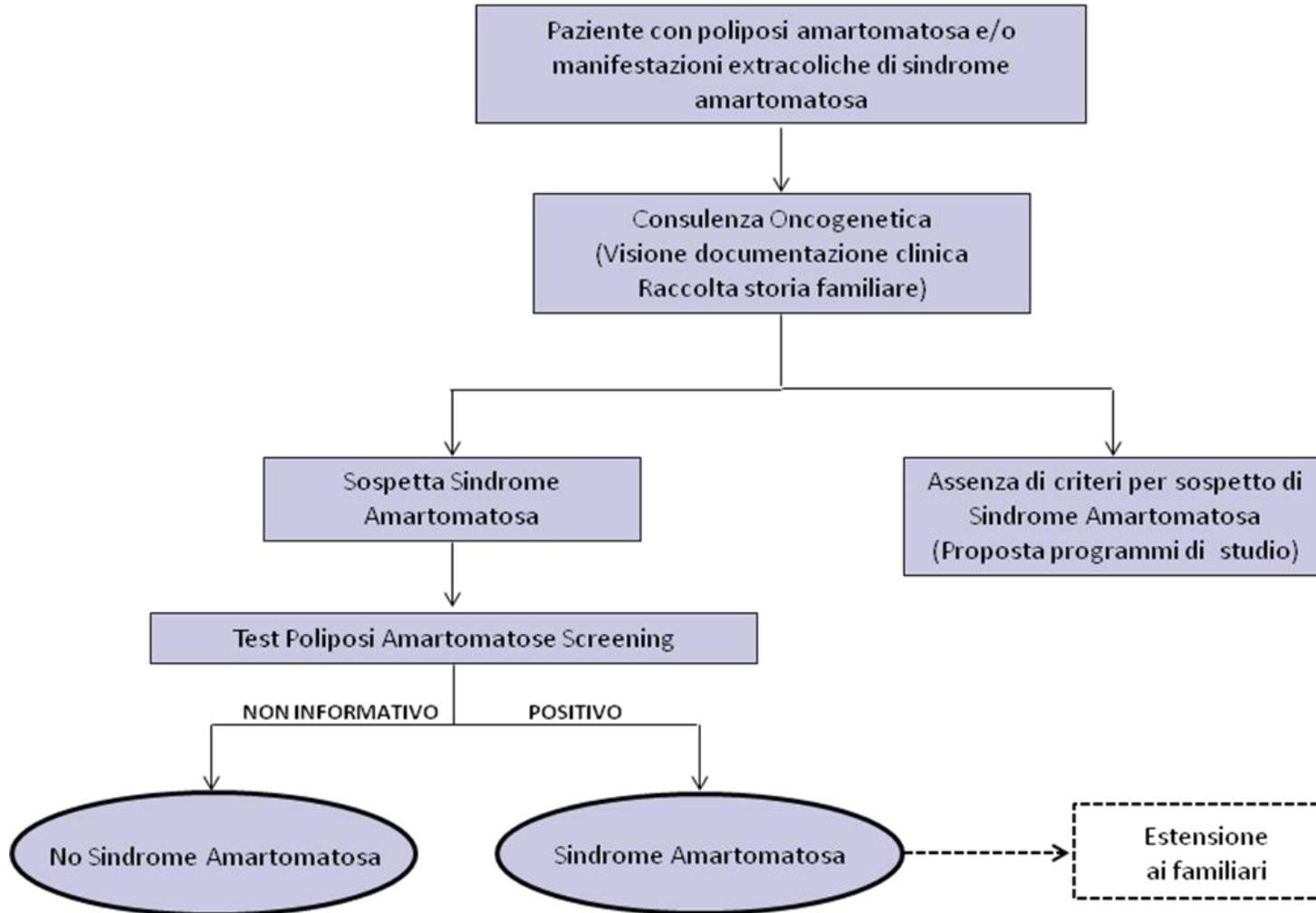
1.3.2 Percorso diagnosi di Sindrome di Lynch (Famiglia Amsterdam, IHC non disponibile)



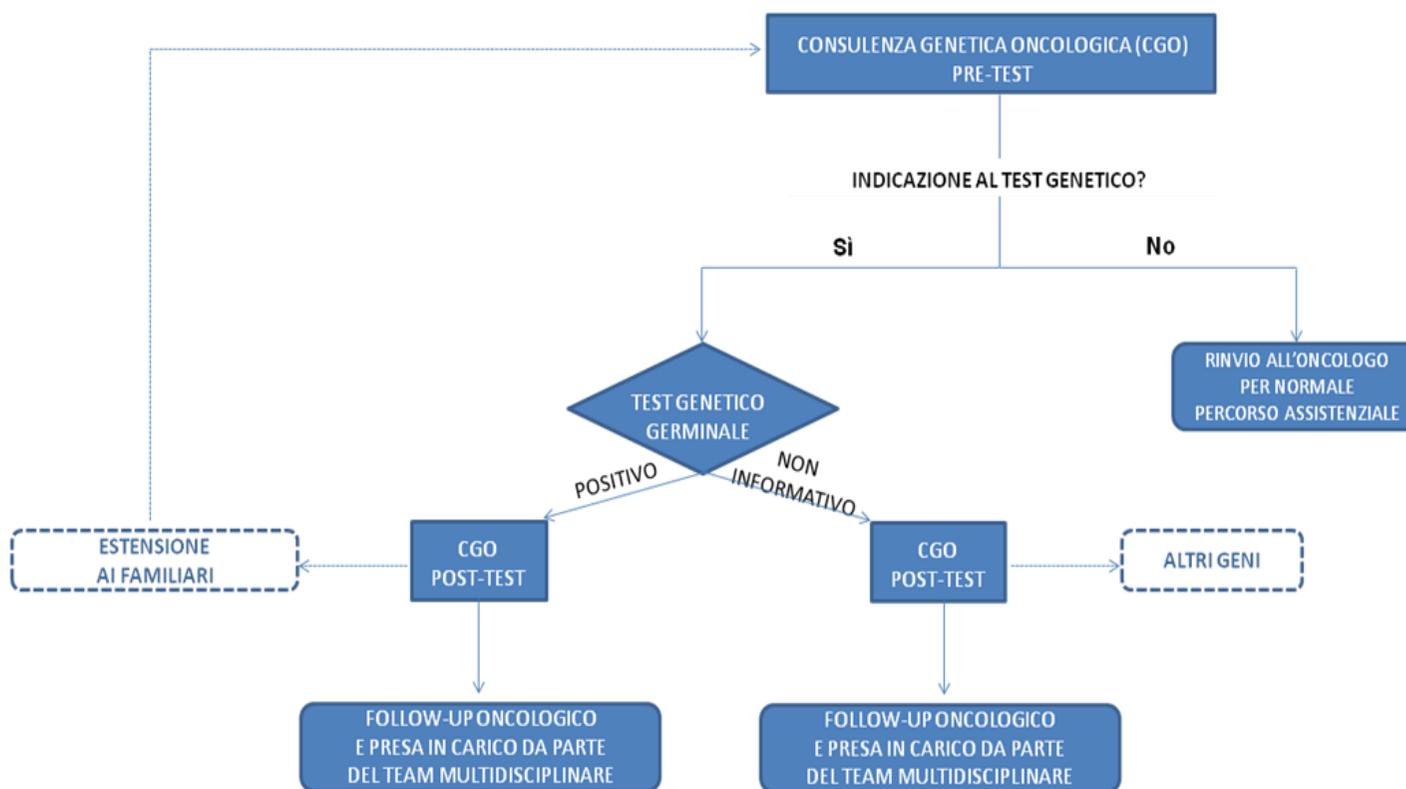
1.3.3 Percorso diagnosi di Poliposi Adenomatose Familiari (FAP)



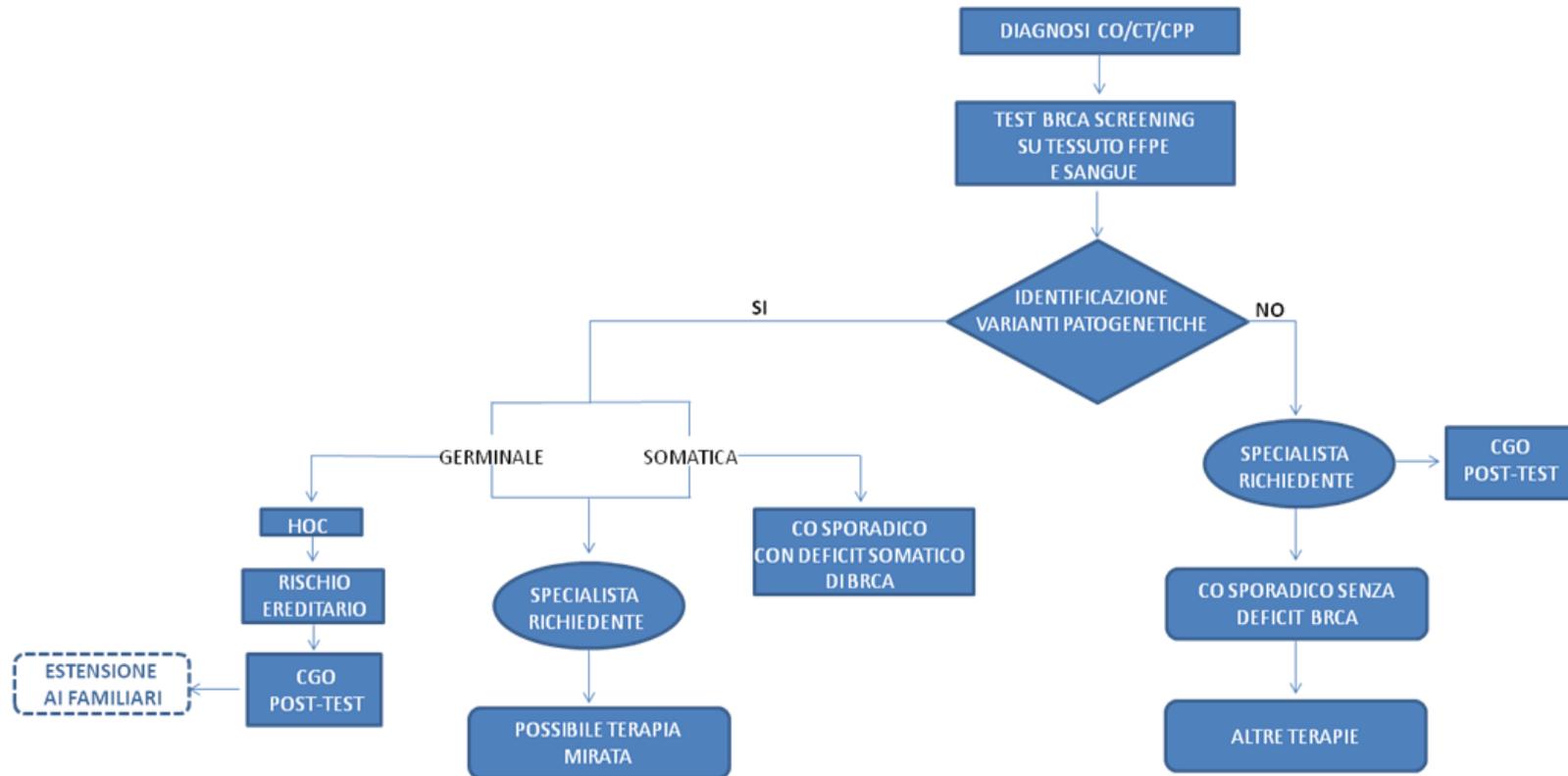
1.3.4 Percorso diagnosi di Sindromi Amartomatose



1.3.5 Percorso diagnosi carcinoma mammario eredo-familiare BRCA mutato



1.3.6 Percorso diagnosi carcinoma ovarico eredo-familiare BRCA mutato



2. LA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CON SINDROME NEOPLASTICA EREDO- FAMILIARE: ASPETTI PSICOLOGICI

In considerazione della complessità della problematica oncologica eredo-familiare per gli aspetti oncologici e psicosociali, il Counseling oncogenetico (CGO) multidisciplinare rappresenta l'intervento specialistico più idoneo per la presa in carico dei soggetti a rischio, per la gestione delle fasi pre- e post-test genetico e per il management del rischio oncologico. Il "carattere familiare" dei tumori ereditari implica necessariamente il coinvolgimento reale o fantasmatico della famiglia, con un significativo impatto psicologico della "trasmissione transgenerazionale" di una mutazione genetica. Il counseling, a differenza della consulenza che fornisce pareri tecnici, è una pratica professionale atta ad accompagnare un individuo verso una migliore comprensione dei suoi problemi e ad individuare le sue potenzialità.

Il CGO è un percorso multidisciplinare, che nasce dalla sinergia di diversi professionisti ad esso dedicati (oncologo, psiconcologo, genetista, biologo etc.). E' un processo articolato e personalizzato di comunicazione ed informazione, estremamente importante sul piano clinico ma altrettanto delicato e complesso su quello personale per le implicazioni psicologiche ed emotive.

L'Osservatorio Nazionale sulla Salute della Donna – Onda (Settembre 2017)²⁰, il documento della Commissione SIGU-NGS (Gennaio 2016)²¹, le linee-guida del National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2013)²² sottolineano che l'accesso al supporto psicologico è un aspetto rilevante nella presa in carico di coloro che si sottopongono ad un test genetico, per facilitare e garantire lo sviluppo di una decisione autonoma, consapevole ed autodeterminata. Le Raccomandazioni del Gruppo di Lavoro AIOM-SIGU-SIBIOC-SIAPEC-IAP (luglio 2015)²³ pongono l'attenzione sul rispetto dei tempi e dell'autonomia decisionale di ciascuna paziente nell'acquisizione del consenso informato circa l'esecuzione del test genetico.

Sono diversi gli studi che sottolineano la necessità di identificare i soggetti a rischio con alti livelli di distress psicologico in fase pre-test, attraverso l'attenzione al profilo di funzionamento psicologico e la presa in carico multidisciplinare²⁴⁻²⁶.

Esistono degli aspetti prettamente psicologici che devono essere valutati in quanto potrebbero influire sia sugli aspetti decisionali sia sull'impatto psicologico dell'aumentato rischio oncologico. Tali aspetti di vulnerabilità psicologica sono: presenza di tratti psicopatologici; elevata percezione del rischio di malattia; perdita di parenti di primo grado a causa della malattia; presenza di lutti non elaborati; un disturbo dell'adattamento legato alla storia personale di

malattia e uno scarso supporto familiare^{27,28}.

Una recente revisione della letteratura conclude che il Counseling Genetico deve proporsi i seguenti obiettivi²⁸:

1. valutare il desiderio e la motivazione di conoscere o non conoscere il proprio rischio oncologico, senza causare distress nel lungo periodo²⁹⁻³²;
2. comprendere le dinamiche familiari del consultante al fine di valutare come meglio condividere le informazioni del rischio ereditario con i diversi membri;
3. sostenere l'autonomia decisionale e supportare il paziente a gestire al meglio il management del rischio oncologico;
4. supportare i familiari a rischio.

Attraverso una presa in carico multidisciplinare e la disponibilità del supporto psicologico nella fase pre- e post-test genetico, il counseling oncogenetico rappresenta inderogabilmente un'efficace strategia per fronteggiare (strategia di coping) la storia familiare di cancro, riducendo incertezze e consentendo un'efficace gestione del rischio³³⁻³⁶.

3. IL COUNSELING ONCOGENETICO PRE-TEST

Definizione di rischio e prescrizione del test genetico: colon, mammella e ovaio

Nella fase di *counseling* oncogenetico pre-test sono previsti:

- informazione al paziente circa la probabile origine genetica della neoplasia;
- raccolta dell'anamnesi personale e familiare oncologica (**Tabella 2. Scheda anamnesi familiare oncologica**);
- inquadramento clinico di sindromi tumorali ereditarie, mediante criteri clinici validati;
- stima della probabilità *a priori* di mutazioni, attraverso l'impiego di modelli probabilistici;
- informazione circa i possibili risultati del test genetico, discussione delle implicazioni del risultato del test genetico sul piano clinico preventivo e/o terapeutico, discussione dei vantaggi e limiti del test genetico;
- discussione circa le diverse implicazioni del test genetico per i familiari sani.

I soggetti da inviare al counseling pre-test vanno individuati in base ai seguenti criteri.

Nel CCR, per individuare tutte le possibili sindromi di Lynch, l'indagine immunohistochimica relativa all'espressione delle proteine codificate dai geni del MMR dovrà essere effettuata di routine per tutti i pazienti di nuova diagnosi. Qualora questa fosse positiva ed in assenza di mutazioni di BRAF, il paziente dovrà essere avviato alla consulenza pre-test che valuterà la opportunità del test genetico. Analogamente, in assenza del dato immunohistochimico, alla consulenza genetica dovranno essere inviati tutti i soggetti che presentano una anamnesi familiare suggestiva di neoplasia eredo-familiare. La consulenza oncogenetica pre-test prescriverà il test genetico per i soggetti che presentino un pedigree corrispondente ai criteri di Amsterdam. Per i casi di poliposi sarà il fenotipo nei familiari o nel paziente a orientare test e consulenza.

Per il CM, in linea con le Raccomandazioni nazionali delle società scientifiche AIOM-SIGU-SIBIOC-SIAPEC (ottobre 2019), dovranno essere avviate/i alla consulenza oncogenetica le/i pazienti con le seguenti caratteristiche:

- casi di tumori della mammella <35 anni;
- casi di tumori della mammella maschile;
- casi di tumore della mammella e ovaio;

- casi di tumore della mammella triplo negativo <60 anni;
- casi di tumore mammario bilaterale <50 anni;
- casi di CM <50 anni, con almeno un parente di primo grado affetto da: tumore della mammella femminile < 50 anni, tumore della mammella bilaterale, tumore della mammella triplo negativa, tumore dell'ovaio, tumore della mammella maschile;
- almeno tre parenti affetti da tumore della mammella, a qualsiasi età.

Criteri per una ulteriore valutazione genetica sono rappresentati dall'aggregazione familiare di casi con tumori della mammella, tumori della prostata (soprattutto se con Gleason score ≥ 7), tumori del pancreas e/o melanoma.

In accordo con quanto definito nel documento attuativo del PDTA Tumori Eredo-familiari della Regione Campania (decreto n. 100 del 5 dicembre 2019), nell'ambito della consulenza oncogenetica pre-test il test BRCA verrà prescritto a tutte le pazienti che presentino una probabilità di mutazione superiore al 10% impiegando modelli probabilistici informatici (es. BRCAPro, BOADICEA, Cuzick-Tyrer ecc.) e/o che rispettino i criteri clinici elencati.

Per il CO, in considerazione del fatto che le mutazioni BRCA si siano rivelate più frequenti di quanto precedentemente ritenuto a prescindere dalla storia familiare e della disponibilità di farmaci specifici per il trattamento del CO BRCA mutato, i criteri di eleggibilità al test in queste pazienti sono stati recentemente rivisti in termini estensivi, con indicazione ad un più snello percorso di counseling (c.d. minicounseling) sia come tempistica che come professionalità coinvolte. I nuovi orientamenti di semplificazione e velocizzazione del percorso prevedono, quindi, l'iniziale coinvolgimento (consulenza pre-test) del solo oncologo curante (medico e/o chirurgo) e l'affiancamento del genetista solo successivamente all'esito del test genetico (consulenza post-test). In sintesi, quindi, l'offerta del test è oggi estesa a tutte le pazienti con CO/CT/CTPP invasivo non mucinoso a prescindere dall'età di insorgenza e storia familiare oncologica, alla diagnosi.

Nei casi di test positivi, il counseling pre-test sarà offerto ai familiari consanguinei per la identificazione dei familiari a rischio.

Tabella 2. Scheda per la raccolta dell'anamnesi familiare oncologica

SCHEDA ANAMNESI FAMILIARE ONCOLOGICA			
	M/F	Sede tumore/età alla diagnosi	Vivente/Deceduto
PARENTELA DI PRIMO GRADO			
Madre/Padre			
Sorelle/Fratelli			
Figli			
PARENTELA DI SECONDO GRADO			
Nipoti (figli dei figli o dei fratelli/sorelle)			
<i>Parentela materna</i>			
Nonni			
Zii			
<i>Parentela paterna</i>			
Nonni			
Zii			
ALTRI PARENTI CON TUMORE E/O CON MALATTIE GRAVI (SPECIFICARE LA PARENTELA)			

4. TEST DI LABORATORIO

Il test genetico sarà eseguito dopo aver effettuato la consulenza oncogenetica e sottoscritto il consenso informato.

I pazienti potranno effettuare il test genetico, mediante prescrizione del medico di Medicina Generale, su indicazione degli specialisti afferenti al Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specifico per i tumori eredo-familiari identificati dai Direttori Generali dei CORP/CORPUS della Rete Oncologica Campana. Il GOM garantisce l'appropriatezza prescrittiva dei test genetici nell'ambito del suo ruolo di accoglienza e di presa in carico della gestione del rischio oncologico su base eredo-familiare. Il medico di Medicina Generale dovrà emettere le impegnative, secondo quanto meglio dettagliato nel decreto n. 100 del 5/12/2019, con indicazione del codice di esenzione D99 per la sindrome ereditaria della mammella e/o dell'ovaio e R99 per le sindromi ereditarie del colon. Il medico di Medicina Generale potrà richiedere su di una stessa ricetta il prelievo, l'estrazione di DNA/RNA e i diversi sequenziamenti previsti in tabella 3 del decreto n.100 del 05/12/2019, includendo fino ad un massimo di 8 prestazioni per impegnativa, in modo da corrispondere un rimborso uniforme ai laboratori in tutta la Regione Campania.

Il paziente, che risulta essere portatore di una mutazione patogenetica a carico di uno dei geni previsti nel DCA 100/2019, deve essere informato adeguatamente dal Medico del GOM della necessità che i propri familiari si rivolgano alla struttura GOM per effettuare una consulenza oncogenetica *ad hoc* al fine di effettuare il test genetico e mettere in atto adeguate misure di prevenzione oncologica sulla base dell'esito del test genetico.

I familiari sani dei pazienti con variante patogenetica germinale dovranno rivolgersi alla struttura "GOM Tumori ereditari" per effettuare la consulenza oncogenetica pre-test e in quel contesto ricevere la prescrizione del test genetico. I familiari sani sono esenti dal pagamento del ticket per l'esecuzione del test genetico:

- il medico di Medicina Generale, su indicazione dello specialista del "GOM tumori eredo-familiari", dovrà emettere una impegnativa per il familiare sano che dovrà sottoporsi a test genetico mirato per la specifica variante patogenetica identificata in famiglia (in accordo alla tabella 3 del decreto n.100 del 05/12/2019 per quel che concerne il "test genetico mirato per mutazione nota in famiglia");
- sulla richiesta deve essere inserito il codice di esenzione per la specifica sindrome tumorale ereditaria (codice R99 corrispondente al sospetto di malattia rara del colon-retto oppure D99 per la sindrome tumorale ereditaria della mammella e/o dell'ovaio).

- le indagini di laboratorio potranno essere effettuate in uno dei centri previsti dal Decreto o in altri centri convenzionati autorizzati.

Qualora sia deceduto o non disponibile ad effettuare alcun approfondimento diagnostico il soggetto con diagnosi oncologica per cui si sospetti una forma tumorale ereditaria, il soggetto sano può rivolgersi al GOM e, se verificati i criteri di eleggibilità al test genetico, verrà prescritta l'indagine molecolare adeguata.

Le denominazioni ed i costi dei test di laboratorio per le sindromi genetiche associate al tumore sono dettagliati nel documento attuativo del PDTA Tumori ereditari con decreto n. 100 del 5/12/2019.

Se il medico di Medicina Generale viene a conoscenza che un suo assistito è portatore di una mutazione patogenetica tra quelle incluse nel DCA 100/2019, può inviare il paziente al “GOM tumori eredo-familiari” con una prescrizione di visita per “consulenza di genetica” (codice regionale 89010.001 secondo il Catalogo Regionale versione 2.1 - Decreto 81 del 19/07/2017) apponendo l'esenzione D99 per la sindrome tumorale ereditaria della mammella e/o dell'ovaio e R99 per le sindromi tumorali ereditarie del colon.

4.1 CARCINOMA DEL COLON-RETTO

4.1.1 Sindrome di Lynch

Test di determinazione immunoistochimica per proteine del MisMatch Repair (MMR)

Si raccomanda la determinazione immunoistochimica dell'espressione delle proteine codificate dai geni del MisMatch Repair (MMR) su tutti i carcinomi del colon-retto invasivi, come test di screening per l'identificazione dei pazienti con sindrome di Lynch.

L'analisi prevede l'utilizzo, su sezioni di campioni tumorali fissati in formalina ed inclusi in paraffina, di un pannello composto da quattro anticorpi (anti-MLH1, anti- MSH2, anti-MSH6 e anti-PMS2) diretti contro le proteine codificate dai geni MMR.

La determinazione immunoistochimica per MMR deve essere effettuata e refertata in non più di 48 ore, e comunque integrata nel referto istologico complessivo (turnaround time: 10 giorni lavorativi). Sulla base del risultato della determinazione immunoistochimica per proteine MMR si procederà all'esecuzione di ulteriori test diagnostici:

- in caso di espressione delle proteine codificate dai geni del MMR, non sono richiesti test aggiuntivi;

- la mancata espressione di MSH2, MSH6 o PMS2 è considerata sospetta per diagnosi di sindrome di Lynch e rende necessaria la consulenza genetica e il test per l'analisi di varianti patogenetiche germinali nei geni del MMR;
- la mancata espressione di MLH1 (+/- PMS2-) può caratterizzare sia la sindrome di Lynch che i carcinomi del colon-retto sporadici e rende necessaria l'analisi della ipermetilazione di MLH1 e la ricerca della mutazione V600E di BRAF;
- in caso di espressione immunohistochimica dubbia (eterogeneità di espressione, perdita focale di espressione) si raccomanda il test di determinazione dell'instabilità dei microsatelliti (MSI). In caso di perdita focale di espressione delle proteine codificate dai geni MMR, può essere indicata la microdissezione di tali aree per l'analisi MSI.

Test MSI

L'analisi MSI si basa sul confronto tra tessuto sano e tessuto tumorale dello stesso paziente ed è effettuata mediante una reazione polimerasica a catena (PCR), e successiva elettroforesi capillare o microfluidica, di diversi loci contenenti ripetizioni nucleotidiche altamente instabili.

Tumori con instabilità in due o più microsatelliti sono definiti ad alta instabilità (MSI-H); quelli con un solo microsatellite instabile sono classificati a bassa instabilità (MSI-L); tumori senza alterazioni sono stabili (MSI-S).

L'analisi richiederà una settimana lavorativa.

Test della mutazione p.V600E del gene BRAF e della ipermetilazione del promotore di MLH1 La instabilità dei microsatelliti, seppure presente in circa il 90-95% dei tumori correlati alla Sindrome di Lynch, è anche riscontrata nel 15% dei CCR sporadici. In questi ultimi casi, l'MSI è associata ad ipermetilazione del promotore del gene MLH1 e alla mutazione p.V600E di BRAF, la cui analisi consente la diagnosi differenziale.

L'analisi della mutazione p.V600E del gene BRAF sarà eseguita a partire da DNA estratto da tessuto tumorale mediante l'utilizzo di metodiche quali PCR/sequenziamento di Sanger; pirosequenziamento; Real Time PCR mediante l'utilizzo di sonde fluorescenti per discriminazione allelica; pannelli per targeted sequencing (next generations sequencing); droplet digital PCR. L'analisi della ipermetilazione del promotore del gene MLH1 sarà eseguita a partire da DNA estratto da tessuto tumorale mediante l'utilizzo di una delle seguenti metodiche: MLPA, methylation-specific PCR (MSP), Real-Time quantitativa dopo trattamento con bisolfito o altri kit commerciali validati per IVD.

L'analisi richiederà al massimo 1 settimana lavorativa.

Test MMR Screening

Per richiedere l'analisi delle alterazioni dei geni del MMR sul probando si utilizzerà la voce "Test MMR Screening", mentre per richiedere l'analisi dei familiari dei pazienti con variante patogenetica si utilizzerà la voce "Test MMR per il familiare".

Il "test MMR Screening" verrà eseguito su DNA estratto da sangue periferico e consisterà nell'analisi mediante sequenziamento della regione codificante (incluse le giunzioni introne/esone) di un pannello di geni che include i geni MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 (Pannello Lynch).

Tale test permetterà di individuare le mutazioni puntiformi e piccole inserzioni e delezioni che comprendono la maggior parte delle varianti patogenetiche nei geni analizzati. Gli ampi riarrangiamenti genici saranno identificati mediante l'uso della tecnica MLPA per i geni MLH1, MSH2, EPCAM. Qualora i risultati del suddetto screening fossero non informativi, si potrà decidere di effettuare la ricerca degli ampi riarrangiamenti sui geni PMS2 e MSH6 (Fig.1)

Il test MMR Screening eseguito sul DNA del probando richiederà 4-6 settimane lavorative dalla richiesta al rilascio del referto.

Nei casi negativi, su richiesta del clinico di riferimento potranno essere esplorate eventuali alterazioni nei geni MLH3 e MSH3.

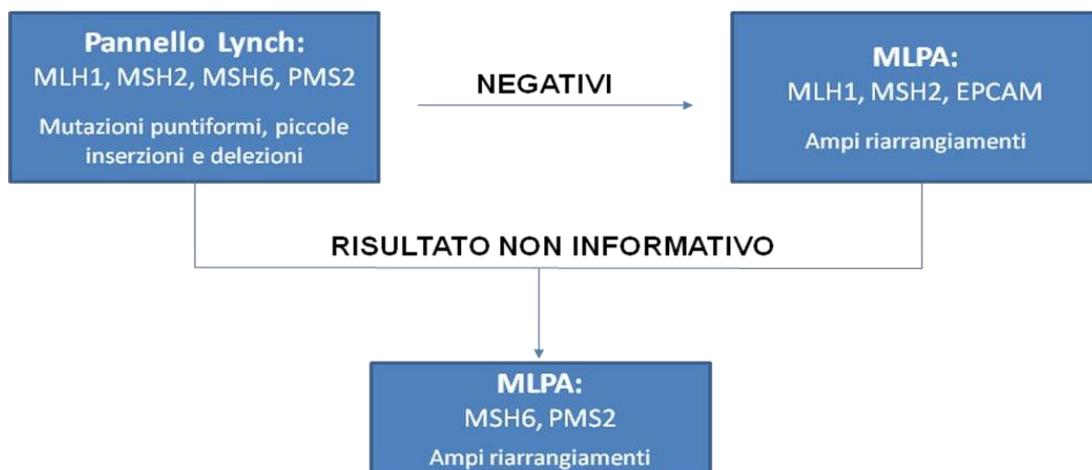


Figura 1 Test MMR Screening

4.1.2 Poliposi Adenomatose Familiari (FAP)

Per richiedere l'analisi di alterazioni dei geni responsabili per le poliposi adenomatose familiari sul probando si utilizzerà la voce “Test Poliposi Adenomatose Screening”, mentre, per richiedere l'analisi dei familiari dei pazienti nei quali è stata identificata e caratterizzata la specifica variante patogenetica, si utilizzerà la voce “Test Poliposi Adenomatose per il familiare”.

Il test verrà eseguito su DNA estratto da sangue periferico e consisterà nell'analisi mediante sequenziamento (NGS e/o Sanger) delle regioni codificanti e delle adiacenti regioni introniche dei geni APC, MUTYH. Riarrangiamenti genici relativi ai geni APC e MUTYH saranno identificati mediante la tecnica MLPA (Fig.2).

Il Test POLIPOSIO ADENOMATOSE Screening richiederà circa 4-6 settimane lavorative dalla richiesta al rilascio del referto.

Nei casi negativi, su richiesta del clinico di riferimento, potranno essere esplorate eventuali alterazioni nei geni POLD1, POLE e NTHL1 o MSH3.



Figura 2 Test Poliposi Adenomatose Screening

4.1.3 Poliposi Amartomatose Familiari

Per richiedere l'analisi di mutazioni dei geni responsabili per le poliposi amartomatose familiari sul probando si utilizzerà la voce “Test Poliposi Amartomatose Screening”, mentre, per richiedere l'analisi dei familiari dei pazienti nei quali è stata identificata e caratterizzata la specifica variante patogenetica, si utilizzerà la voce “Test Poliposi Amartomatose per il familiare”.

Il test verrà eseguito su DNA estratto da sangue periferico e consisterà nell'analisi mediante sequenziamento (NGS e/o Sanger) delle regioni codificanti e delle adiacenti regioni introniche dei geni PTEN, STK11, mentre per i riarrangiamenti genici sarà utilizzata la tecnica MLPA (Fig.3).

L'analisi richiederà circa 4-6 settimane lavorative dalla richiesta al rilascio del referto.



Figura 3. Test Poliposi Amartomatose Screening

4.1.4 Test per il familiare

Nei casi di Sindrome di Lynch che di FAP e poliposi amartomatose, l'analisi della specifica alterazione individuata nel probando sarà effettuata nei familiari, a partire da un prelievo di sangue, mediante sequenziamento di Sanger, per mutazioni puntiformi o INDEL, o mediante MLPA se si tratti, invece, di un grosso riarrangiamento del DNA.

L'analisi richiederà al massimo 3 settimane lavorative dalla richiesta al rilascio del referto.

4.2 CARCINOMA DELLA MAMMELLA E DELL’OVAIO (VEDI MAPPE 1.3.5 E 1.3.6)

Al fine di snellire i modelli prescrittivi per i probandi e per i familiari di donne con variante patogenetica nota di BRCA, viene proposto l’utilizzo di una sola voce descrittiva che includa l’intera prestazione relativa al test genetico. Si utilizzerà la voce “Test BRCA Screening” per richiedere l’analisi genetica delle alterazioni di BRCA nel probando, mentre la dicitura “Test BRCA per il familiare” sarà impiegata per l’analisi dei familiari di portatrici di varianti patogenetiche in BRCA.

Nel CM trova ad oggi indicazione il solo test germinale su sangue. Nel CO Il test BRCA sarà eseguito sia sul prelievo di sangue che sul tessuto tumorale del probando per individuare anche la presenza di mutazioni somatiche.

4.2.1 Test BRCA screening su sangue per l’individuazione di varianti patogenetiche germinali (mammella e ovaio)

Il Test BRCA per l’individuazione di varianti patogenetiche germinali nel probando sarà eseguito a partire da un prelievo di sangue e consisterà nell’analisi mediante sequenziamento (Sanger o NGS) delle intere regioni codificanti dei geni BRCA1 e BRCA2, comprese le giunzioni esoni/introni. Il test permetterà di individuare variazioni della sequenza del DNA come mutazioni puntiformi e piccole inserzioni/delezioni che comprendono circa il 90% delle varianti patogenetiche. Il restante 10% è costituito da ampi riarrangiamenti genici (es. delezioni di uno o più esoni o dell’intero gene) che saranno identificati mediante MLPA (Fig.4).

L’analisi richiederà al massimo 3 settimane lavorative dalla richiesta al rilascio del referto.

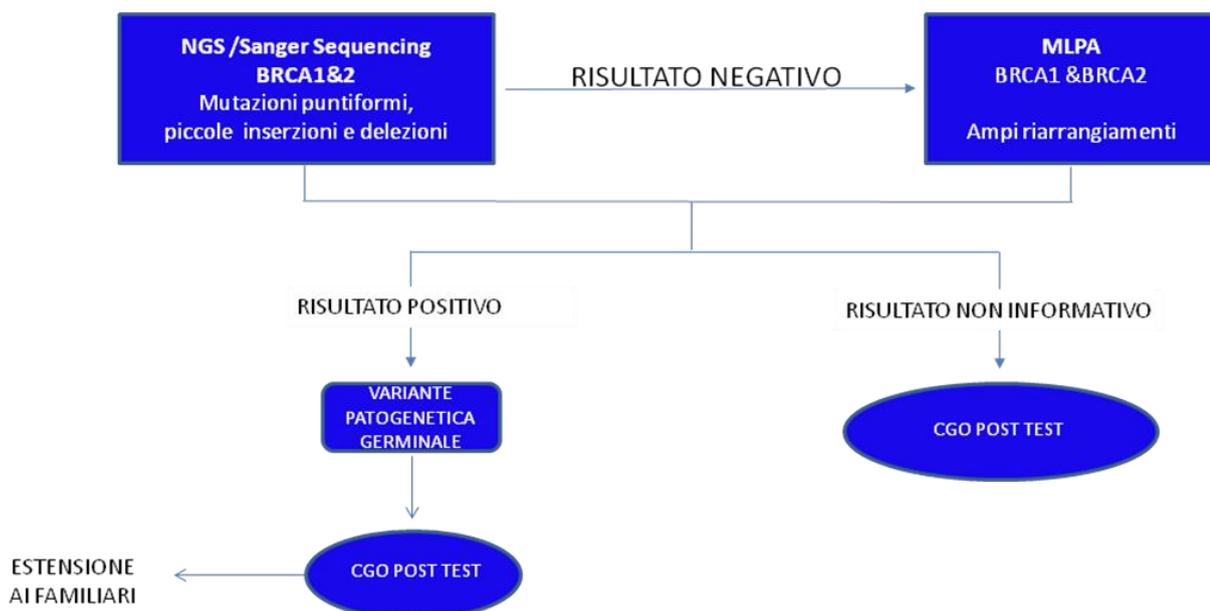


Figura 4. Test BRCA screening germinale

4.2.2 Test BRCA screening su tumore per l'individuazione di varianti patogenetiche somatiche e germinali

Nel CO, il Test BRCA per l'individuazione di varianti patogenetiche somatiche e/o germinali nel probando sarà eseguito anche su tessuto tumorale fissato in formalina ed incluso in paraffina (FFPE) e consisterà nell'analisi mediante sequenziamento (NGS) delle regioni codificanti dei geni BRCA1 e BRCA2, comprese le giunzioni esoni/entroni, come già descritto per l'analisi su sangue.

Le varianti identificate saranno confermate mediante Sanger Sequencing oppure, soprattutto nel caso di mutazioni somatiche rilevate con bassa frequenza allelica, sarà ripetuta l'analisi NGS (Fig. 5).

L'analisi richiederà al massimo 3 settimane lavorative dalla richiesta al rilascio del referto.

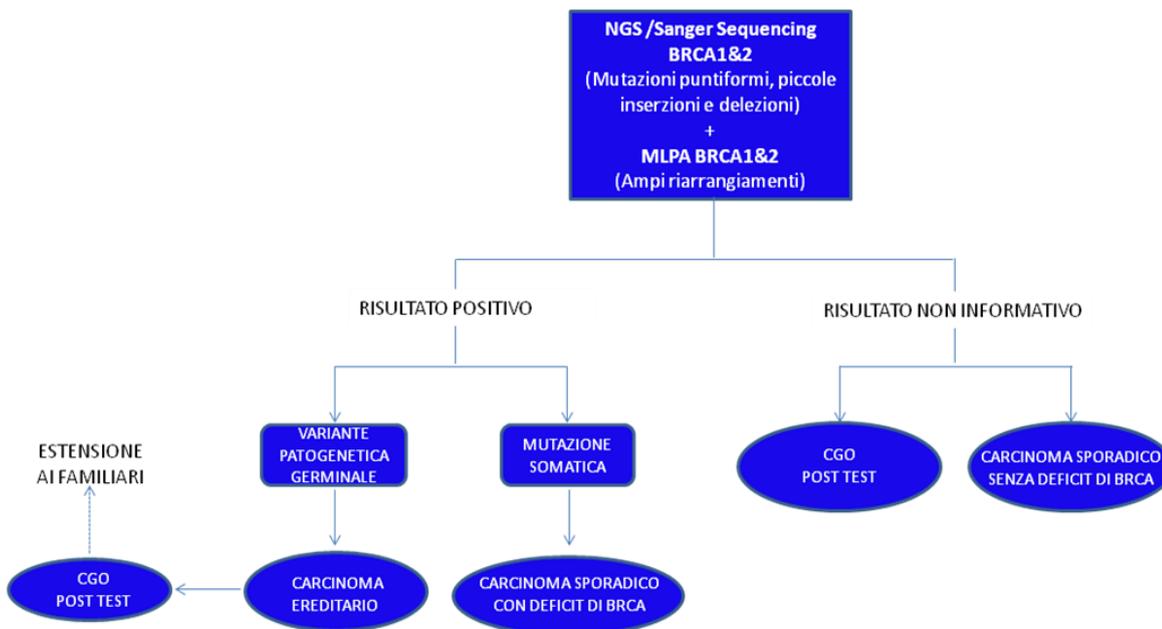


Figura 5. Test BRCA screening somatico e germinale

4.2.3 Test per il familiare

Sia nei casi di carcinoma della mammella sia in quelli di carcinoma dell'ovaio, al fine di identificare gli individui mutati a rischio di malattia, il test BRCA sarà esteso ai familiari del probando risultato positivo al test di screening per le varianti patogenetiche germinali. L'analisi della specifica alterazione individuata nel probando sarà effettuata, a partire da un prelievo di sangue, mediante sequenziamento di Sanger, nel caso l'alterazione consista in una mutazione

puntiforme o una INDEL, o mediante MLPA nel caso si tratti, invece, di un grosso riarrangiamento del DNA. L'analisi richiederà al massimo 4 settimane lavorative dalla richiesta al rilascio del referto.

4.2.4 Interpretazione delle varianti

Lo spettro mutazionale dei geni BRCA è molto ampio, pertanto il problema della classificazione delle varianti geniche identificate è di grande rilevanza, in quanto possono essere rilevate differenti alterazioni alle quali attribuire un significato clinico.

L'interpretazione del significato clinico delle varianti identificate e la loro classificazione saranno effettuate seguendo le linee guida dell'Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles (ENIGMA) disponibili sul sito internet del consorzio (<http://enigmaconsortium.org>). Il consorzio ENIGMA si propone di effettuare una raccolta sistematica e centralizzata delle varianti BRCA osservate, al fine di contribuire alla miglior classificazione delle stesse nei diversi laboratori che effettuano il test BRCA.

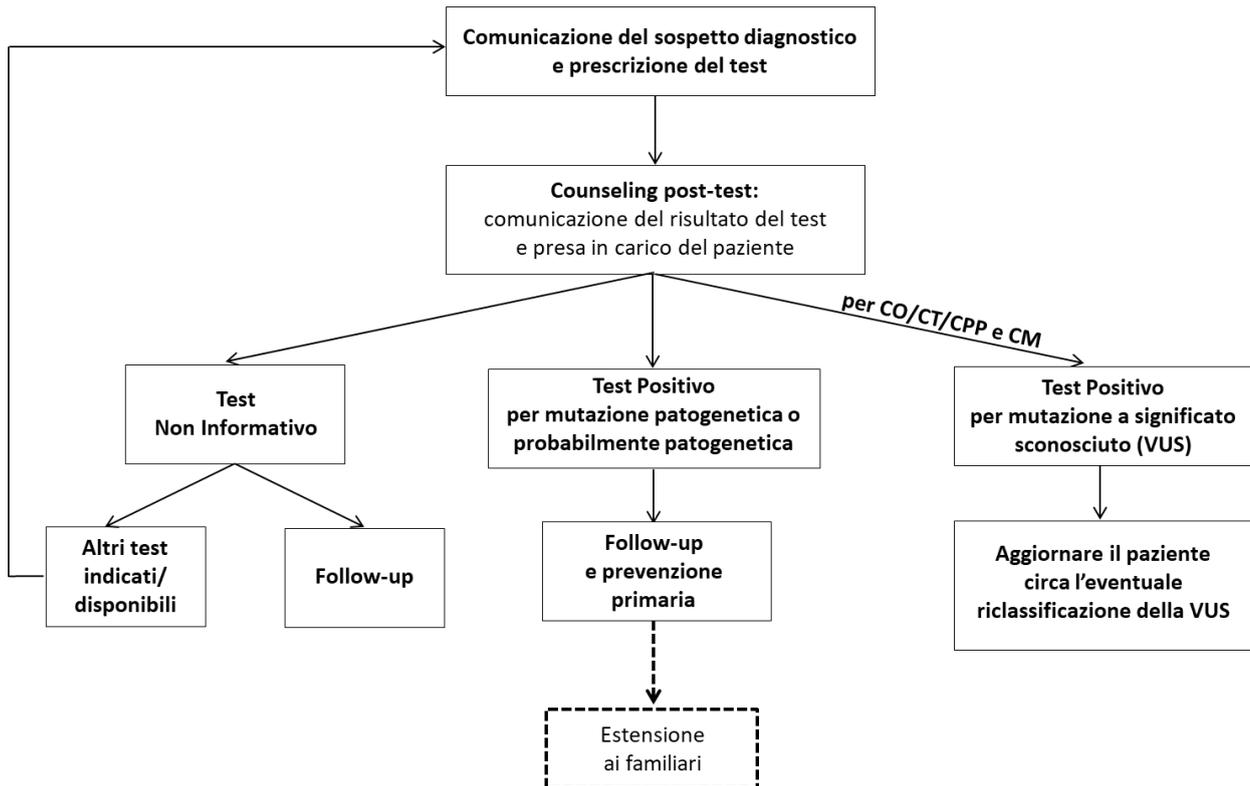
L'esito del test darà due possibili risultati:

- a) test informativo o positivo che identifica una mutazione a chiaro significato patogenetico
- b) test non informativo che porta a mancata identificazione di mutazioni oppure identifica varianti di sequenza alle quali non è al momento possibile attribuire un significato clinico certo (VUS); il laboratorio dovrà periodicamente verificare il cambio di stato di classificazione delle VUS e, in caso di revisione come variante patogenetica o probabilmente patogenetica, comunicarla al clinico di riferimento per rivalutare la paziente e riconsiderare il percorso dei familiari.

5. IL COUNSELING ONCOGENETICO POST-TEST

5.1 Programmi di riduzione del rischio oncologico

Nella fase di *counseling* oncogenetico post-test sono previste la comunicazione del risultato del test genetico e la discussione dell'utilizzo clinico in base all'esito del test, come riassunto nella seguente flow-chart:



5.2 Modalità di attribuzione del codice di esenzione ticket

Nei soggetti individuati a rischio, dovranno essere attuati programmi ed interventi di prevenzione come di seguito dettagliato. Come esplicitato dal decreto n. 100 del 5 dicembre 2019, è prevista l'attribuzione dell'apposito **codice di esenzione ticket D97 "Sorveglianza dei soggetti con mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2"**, valido sia per la sorveglianza clinico-strumentale intensiva che per gli interventi di chirurgia profilattica. Per i pazienti con tumori ereditari del colon-retto e per i familiari sani a rischio è previsto a livello ministeriale l'esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie mediante l'attribuzione di un **codice di esenzione ticket specifico nell'elenco delle malattie rare**: Sindrome di Lynch (RBG021), Poliposi Familiare (RB0050), Sindrome di Gardner ((RB0040), Amartomatosi multiple (RNG200), Sindrome di Peutz-Jeghers (RN0760), Sindrome di Cowden e Sindrome di Bannayan-Zonana (oggi definite PHTS, RNG200) (Decreto del Presidente del Consiglio

dei Ministri 12 gennaio 2017 sulla “Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza” e Allegato 7 “Elenco Malattie Rare Esentate dal costo”).

I codici di esenzione ticket verranno attribuiti ai cittadini residenti in Campania per i quali il test genetico ha rilevato la presenza di una mutazione patogenetica. Tale codice vale anche per i soggetti con test genetico negativo non informativo con alta familiarità, sebbene non siano state rilevate mutazioni genetiche con le attuali metodiche di laboratorio previa opportuna certificazione del GOM.

Per i soggetti, pazienti o familiari, con mutazione patogenetica accertata, il “GOM tumori eredo-familiari” rilascia una relazione clinica, finalizzata all’ottenimento del codice di esenzione ticket esplicitando le indicazioni delle prestazioni assistenziali previste per la prevenzione e definendo la tempistica di esecuzione secondo quanto stabilito nella tabella 6 del DCA 100/2019.

Il soggetto con la relazione clinica rilasciata dal GOM, valida per la certificazione di esenzione D97 o dei codici di esenzione per le malattie ereditarie predisponenti al tumore del colon:

- si reca al Distretto Sanitario per la registrazione dell’esenzione in anagrafe;
- si reca dal suo MMG per consegnargli l’elenco delle prestazioni a cui sottoporsi e la tempistica prevista.

Il MMG, con la periodicità indicata nel DCA 100/2019, provvederà alla prescrizione delle indagini strumentali e/o di laboratorio, apponendo sulle ricette il codice di esenzione per la sindrome ereditaria mammella/ovaio (D97) o per la Sindrome di Lynch (RBG021), o per la Poliposi Familiare (RB0050), o per la Sindrome di Gardner ((RB0040), o per l’Amartomatosi multiple (RNG200), o per la Sindrome di Peutz-Jeghers (RN0760), o per la Sindrome di Cowden o per la Sindrome di Bannayan-Zonana (oggi definite PHTS, RNG200).

5.3 Programma preventivo per paziente con CO/CT/CP o CM e soggetto sano portatore di varianti patogenetiche in BRCA 1/2

Per le pazienti, portatrici di varianti patogenetiche nei geni *BRCA1/2*, sono raccomandate specifiche misure di prevenzione oncologica, quali la sorveglianza clinico-strumentale e/o la chirurgia profilattica, in base allo stadio di malattia al momento del *counseling* oncogenetico post-test³³⁻³⁶.

Per i familiari sani, portatori di varianti patogenetiche, sono previste, invece, possibili misure di prevenzione oncologica quali: modificazione dello stile di vita, farmacoprevenzione, sorveglianza clinico-strumentale e chirurgia profilattica.

Nella tabella seguente (**Tabella 3**) sono descritte le misure preventive e le prestazioni coperte dal **codice di esenzione D97 per la sorveglianza clinico-strumentale e/o la chirurgia preventiva dei**

soggetti sani ad alto rischio oncologico sulla base della predisposizione genetica BRCA-correlata.

Tabella 3. Frequenza e tipo di prestazioni assistenziali coperte dal codice di esenzione D97 per la sorveglianza clinico-strumentale e/o la chirurgia preventiva per i soggetti ad alto rischio oncologico sulla base della predisposizione genetica BRCA-correlata

Genere	Stato Mutazionale	Sede	Esame	Frequenza
Donne (dai 25 anni o dai 10 anni precedenti alla diagnosi più precoce in famiglia)	Carrier BRCA1/2 o Test negativo non informativo (con alta familiarità)	Mammella	Esame clinico senologico*	Semestrale
			Ecografia mammaria	Semestrale
			Mammografia**	Annuale
			RMN mammelle + mdc	Annuale
	Carrier BRCA1/2	Tube/ovaie	Visita Ginecologica Eco pelvica transvaginale Ca125	Semestrale Semestrale Semestrale
Carrier BRCA1	Colon-retto (individualizzato sulla base del pedigree)	SOF Colonscopia	Annuale Annuale	
Carrier BRCA2	Cute	Visita dermatologica (prevenzione melanoma)	Annuale	
Carrier BRCA2	Occhio	Visita Oculistica con esame fondo oculare (prevenzione melanoma coroide)	Annuale	
Uomini (dai 40 anni)	Carrier BRCA1/2	Mammella	Esame clinico senologico* Ecografia mammaria Mammografia	Annuali
	Carrier BRCA1/2	Prostata	PSA sierico Visita urologica	Annuale Annuale
	Carrier BRCA1	Colon-retto (individualizzato sulla base del pedigree)	SOF Colonscopia	Annuale Annuale
	Carrier BRCA2	Cute	Visita dermatologica (prevenzione melanoma)	Annuale
	Carrier BRCA2	Occhio	Visita Oculistica con esame fondo oculare (prevenzione melanoma coroide)	Annuale

CHIRURGIA PROFILATTICA (SOLO PER LE DONNE)

Carrier BRCA1/2	Mastectomia profilattica bilaterale con ricostruzione contestuale (offerta in casi selezionati dal SSN e/o SSR)	DRG 461***
Carrier BRCA1/2	Salpingo-ooforectomia profilattica (offerta a partire dai 35-40 anni dal SSN e/o SSR; raccomandata entro i 40 anni per le carrier BRCA1 ed entro i 45-50 anni per le carrier BRCA2)	DRG 461***

*esame clinico senologico oppure visita oncologica a seconda dell'offerta delle Strutture Sanitarie; **nelle donne giovani il radiologo può scegliere di effettuare la tomosintesi; ***ICD 7th 2007; SOF=Sangue Occulto Feci

5.4 Programma preventivo per paziente Lynch

L'esito del test genetico per i pazienti portatori di malattia oncologica non cambia il programma clinico ma può essere utile per i familiari.

In **tabella 4** sono indicate le misure preventive raccomandate, incluse nelle prestazioni coperte dal codice di esenzione per le malattie rare RBG021.

Tabella 4. Frequenza e tipo di prestazioni assistenziali coperte dal codice di esenzione RBG021 per la sorveglianza clinico-strumentale e/o la chirurgia preventiva per i soggetti ad alto rischio oncologico sulla base della predisposizione genetica correlata ai geni del riparo MMR

Genere	Stato mutazionale	Sede	Esame	Frequenza
Uomini/donne	Carrier hMSH2/hMLH1 o Test non informativo (con alta familiarità)	Colon-retto	Colonscopia (dai 40 anni)	Annuale
			Colonscopia (dai 20 anni o da un'età inferiore di 5 anni al caso più precoce nella famiglia)	Biennale
			Sorveglianza endoscopica colon residuo (paziente che ha già subito intervento di colectomia parziale)	Annuale
		Altri organi (stomaco, tenue, vie urinarie, cute)	Discutere col paziente sulla possibilità di controlli (citologia urinaria, videocapsula), con scarsa evidenza di efficacia (raccomandabile l'EGDscopia con valutazione di fattori di rischio dai 40 anni) Visita dermatologica (carcinomi sebacei)	Annuale
Donne	Carrier hMSH2/hMLH1 o Test non informativo (con alta familiarità)	Utero/(ovaie)	Eco pelvica transvaginale	Annuale
		Mammella	Screening come per popolazione generale	
Uomini	Carrier hMSH2/hMLH1 o Test non informativo (con alta familiarità)	Prostata	Screening come per popolazione generale	
Uomini/donne	Carrier hMSH6/PMS2	Colon-retto	Considerare colonscopia a intervalli più lunghi	
CHIRURGIA PROFILATTICA				
Carrier hMSH2/hMLH 1	L'ipotesi di colectomia profilattica va discussa (evidenza di scarsa qualità) Modesto allungamento dell'aspettativa di vita, non significativo se corretto per QOL Proporre isteroannessiectomia profilattica opportunistica in caso di chirurgia nelle donne che abbiano completato il piano familiare			

5.5 Programma preventivo per paziente FAP

L'esito del test genetico, per il paziente portatore di malattia oncologica, anche in questo caso non cambia il programma clinico ma può essere utile per i familiari.

Le misure preventive raccomandate, incluse nelle prestazioni coperte dal codice di esenzione per le malattie rare RB0050, sono descritte in **tabella 5**:

Tabella 5. Frequenza e tipo di prestazioni assistenziali coperte dal codice di esenzione RB0050 per la sorveglianza clinico-strumentale e/o la chirurgia preventiva per i soggetti ad alto rischio oncologico sulla base della predisposizione genetica correlata al gene APC

Genere	Stato mutazionale	Sede	Esame	Frequenza
Uomini/donne	Carrier APC o test non informativo (con fenotipo presente)	Colon-retto	Colonscopia (dai 12 anni)	Annuale
			Sorveglianza endoscopica colon residuo (paziente che ha già subito intervento di colectomia parziale)	Annuale
		Altri organi (digerente superiore)	EGDscopia (dai 30 anni o prima dell'intervento di colectomia)	
		Altri organi (encefalo, tenue, fegato per epatoblastoma)	Mancano evidenze (videocapsula tenue in casi da valutare)	
		Altri organi (tiroide)	Ecografia dai 15 anni	Annuale
CHIRURGIA PROFILATTICA				
Carrier APC	Colectomia in base al fenotipo (numero dei polipi, displasia) o comunque attorno ai 20 anni. IRA o IPAA secondo compromissione del retto e/o, mutazione.			

5.4 Chirurgia profilattica: modalità di compilazione della SDO

In accordo con le linee guida internazionali e nazionali, per ciascuna sindrome tumorale ereditaria è prevista la chirurgia di riduzione del rischio nell'ambito della strategia di prevenzione oncologica. I GOM della rete oncologica che effettueranno interventi di chirurgia di riduzione del rischio adotteranno il codice DRG 461 (Intervento con diagnosi di altro contatto con i servizi sanitari), in accordo con l'International Classification of Disease - ICD 9 CM versione 9 th del 2007 e secondo il tariffario specifico per la Regione Campania. Nella compilazione della SDO per la diagnosi principale andrà compilato il campo V84.0 relativo a "Susceptibilità genetica ai tumori maligni" con specifica per la sede (es. mammella V84.01), associato alla diagnosi secondaria V16 "Anamnesi familiare di tumore maligno". Per le procedure dovrà essere considerata la seguente codifica:

- colectomia (45.79 e le diverse varianti eventualmente correlate alla procedura chirurgica);

- mastectomia radicale profilattica monolaterale (85.41) oppure bilaterale (85.42); per la mastectomia bilaterale il DRG include il rimborso delle protesi mammarie;
- salpingo-ovariectomia bilaterale (65.61 e le diverse varianti a seconda della tecnica laparotomica o laparoscopica utilizzata);
- isterectomia (68.9, 68.49, 68.41 e le diverse varianti eventualmente correlate alla procedura chirurgica).

6. Organizzazione della rete regionale per le neoplasie eredo-familiari

La gestione dei pazienti con sindrome neoplastica eredo-familiare e delle loro famiglie è estremamente complessa, come rappresentato nei paragrafi precedenti. La presa in carico dei pazienti e delle loro famiglie, il counseling genetico pre- e post-test, la esecuzione ed interpretazione di indagini complesse di biologia molecolare, la adozione di programmi dedicati di sorveglianza sanitaria, richiedono un elevato livello di specializzazione ed organizzazione delle strutture coinvolte. L'approccio al paziente con sospetta sindrome neoplastica eredo-familiare necessita infatti di un approccio multidisciplinare con competenza non presenti in presidi di dimensione limitata. Data la complessità di questi casi e la rilevanza ai fini della prevenzione della individuazione e della stima del rischio, un percorso dedicato a questi pazienti e dei loro familiari dovrebbe essere attivato esclusivamente presso i CORP ed i CORPUS della Regione. Le figure professionali preposte alla prescrizione dei test genetici saranno identificate da ciascun Direttore Generale della Struttura Sanitaria di afferenza. In particolare, l'abilitazione alla prescrizione del test genetico per ciascuna sindrome tumorale ereditaria terrà conto di quanto già definito nel PDTA Tumori Eredo-familiari approvato dalla Regione Campania (decreto n. 89 del 5/11/2018; decreto n. 100 del 5/11/2019). In ogni CORP/CORPUS, i prescrittori autorizzati (oncologo medico, genetista, ginecologo, gastroenterologo, patologo clinico con documentata esperienza nel settore dei tumori eredo-familiari) vanno definiti al momento dell'attivazione del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM). Il GOM garantisce l'appropriatezza prescrittiva dei test genetici, in linea con i criteri definiti nel PDTA. Per quanto riguarda poi la organizzazione della rete laboratoristica della Regione Campania per la esecuzione dei test genetici somatici e germinali, questi saranno eseguiti presso i laboratori indicati nel GOM di ciascun centro afferente alla rete e nel Decreto del Commissario ad Acta n.58 del 05/07/2018.

Tempi di presa in carico (in giorni lavorativi)

- Il primo accesso al GOM per tumore sospetto ereditario della mammella, dell'ovaio e del colon-retto avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o di altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campana.
- La prima visita da parte del GOM dei tumori eredo-familiari sarà erogata entro **7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**.
- Il Case Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione dei test genetici specifici per la sindrome tumorale ereditaria, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il paziente presso altre Istituzioni accreditate afferenti alla Rete Oncologica Campana.
- **Entro 4-6 settimane** dalla prima visita dovrà essere completata la caratterizzazione molecolare mediante i test genetici specifici per la sindrome tumorale ereditaria della mammella e/o dell'ovaio e per le sindromi tumorali ereditarie del colon-retto (per la determinazione immunohistochimica per MMR sono previsti **10 giorni** e il referto viene integrato nell'esame istologico indicativo di diagnosi di tumore del colon retto per tutti i casi di nuova diagnosi; per MSI **una settimana lavorativa**; per la determinazione della mutazione p.V600E del gene BRAF e della ipermetilazione del promotore di MLH1 **una settimana lavorativa**).
- Se l'analisi molecolare è condotta internamente al CORP/CORPUS, sarà cura del Case Manager recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto del test genetico una nuova visita.
- Nel caso in cui l'analisi molecolare sia condotta in un centro esterno, sarà cura del paziente o del MMG o di altro specialista di riferimento prenotare una nuova visita, che sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**, contattando il servizio di call-center del CORP/CORPUS.
- Al completamento della fase diagnostico-molecolare il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso preventivo; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- Il Case Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o cito/istologici necessari per la prevenzione oncologica nei soggetti con mutazione patogenetica già nota sia mediante sorveglianza clinico-strumentale che eventualmente procedure di chirurgia profilattica, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il paziente presso altre Istituzioni accreditate afferenti alla Rete Oncologica Campana.

- Nei casi in cui il GOM indica l'intervento chirurgico di profilassi, questo sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** al completamento della fase diagnostico-stadiativa presso la Chirurgia dedicata. In caso di impossibilità a rispettare la suddetta tempistica, il paziente sarà indirizzato presso altro centro abilitato con opportuna documentazione che attesti la sua condizione clinica e l'indicazione terapeutica fornita dagli Specialisti del GOM.

Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ESMO, NCCN).

A cura di:

INT Fondazione “G. Pascale”, Napoli

Nicola Normanno
Sandro Pignata
Stefano Greggi
Giovanni Battista Rossi
Sabrina Chiara Cecere
Cristin Roma
Anna Maria Rachiglio
Fabiana Tatangelo
Daniela Barberio
Valentina Abate
Gerardo Botti
Francesco De Falco
Michelino De Laurentiis
Maurizio Montella
Matilde Pensabene

Università degli Studi di Napoli - Federico II/CEINGE, Napoli

Sabino De Placido
Caterina Condello
Francesco Schettini
Giuseppe Buono
Giancarlo Troncone
Caterina De Luca
Elena Vigliar
Paola Izzo
Marina De Rosa
Francesca Duraturo
Franco Salvatore
Lucio Pastore
Valeria D’Argenio
Giuseppe Castaldo
Ettore Capoluongo

Università degli Studi della Campania - “L. Vanvitelli”, Napoli e Caserta

Maria Teresa Vietri
Fortunato Ciardiello
Gabriele Riegler

A.O.R.N. “A. Cardarelli”, Napoli

Giacomo Carteni Matteo Della Monica

AORN “San Giuseppe Moscati”, Avellino

Maria Luisa Ventruto
Cesare Gridelli
Emanuela Rossi
Sara Serrao
Annalisa Stanco

Università degli Studi di Salerno

Stefano Pepe
Alessandro Weisz
Sabina D'Amato
Roberta Tarallo
Giovanni Nassa
Francesca Rizzo

Ospedal del Mare, Napoli

Bruno Daniele

A.O. R.N. Ospedale dei Colli, Napoli

Vincenzo Montesarchio

A.O. Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta

Giovanni Pietro Ianniello

Referenze

1. Liccardo R, De Rosa M, Rossi GB, et al. Incomplete Segregation of MSH6 Frameshift Variants with Phenotype of Lynch Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(5).
2. Duraturo F, Liccardo R, Izzo P. Coexistence of MLH3 germline variants in colon cancer patients belonging to families with Lynch syndrome-associated brain tumors. *J Neurooncol* 2016;129: 577-8.
3. Duraturo F, Liccardo R, Cavallo A, et al. Association of low-risk MSH3 and MSH2 variant alleles with Lynch syndrome: probability of synergistic effects. *Int J Cancer* 2011; 129: 1643-50.
4. Liccardo R, De Rosa M, Izzo P, et al. Novel Implications in Molecular Diagnosis of Lynch Syndrome. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:2595098.
5. Giardiello FM, Allen JJ, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-society Task Force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(8):1159-79.
6. Pensabene M, Condello C, Carlomagno C, De Placido S, Liccardo R, Duraturo F. Two novel sequence variants in MSH2 gene in a patient who underwent cancer genetic counseling for a very early-onset epithelial ovarian cancer. *Hered Cancer Clin Pract.* 2016 Sep 6;14(1):18.
7. Rubenstein, J.H.; Enns, R.; Heidelbaugh, J.; Barkun, A.; Clinical Guidelines Committee. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of Lynch Syndrome. *Gastroenterology* 2015, 149, 777–782.
8. Fernhead NS. et al. The ABC of APC. *Hum Mol Genet.* 2001 Apr;10 (7):721-33.
9. Valle L. Recent Discoveries in the Genetics of Familial Colorectal Cancer and Polyposis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2017;15:809–819.
10. Lucci-Cordisco E. The growing complexity of the intestinal polyposis syndromes. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(11):2777-87.
11. Malattie rare: guida alle nuove esenzioni. L'aggiornamento dei LEA e l'entrata in vigore del DPCM 12 gennaio 2017
([//www.salute.gov.it/portale/esenzioni/dettaglioContenutiEsenzioni.jsp?lingua=italiano&id=4773&area=esenzioni&menu=vuoto](http://www.salute.gov.it/portale/esenzioni/dettaglioContenutiEsenzioni.jsp?lingua=italiano&id=4773&area=esenzioni&menu=vuoto))
12. Pilarski R. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(21):1607-16.
13. Zhou XP et al., Germline PTEN promoter mutations and deletions in Cowden/Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome result in aberrant PTEN protein and dysregulation of the

- phosphoinositol-3-kinase/Akt pathway. *Am J Hum Genet* 2003 73: 404–411.
14. Paul A, Paul S. The breast cancer susceptibility genes (BRCA) in breast and ovarian cancers. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2014 Jan 1;19:605-18.
 15. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised Phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 15(8), 852–861 (2014).
 16. Tcga: Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 474(7353), 609–615 (2011).
 17. George J, Alsop K, Etemadmoghadam D et al. Nonequivalent gene expression and copy number alterations in high-grade serous ovarian cancers with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Clin. Cancer Res*. 19(13), 3474–3484 (2013).
 18. Alsop K, Fereday S, Meldrum C et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol*. 30(21), 2654–2663 (2012).
 19. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA* 307(4), 382–390 (2012).
 20. Osservatorio Nazionale sulla Salute della Donna – Onda - Test BRCA: Call to Action per la Prevenzione e Cura del Carcinoma Ovarico e della Mammella. Settembre 2017.
 21. Commissione SIGU-NGS - Sequenziamento del DNA di nuova generazione: indicazioni per l'impiego clinico. Gennaio 2016.
 22. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. Clinical guideline: 25 June 2013.
 23. Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nei percorsi assistenziali e terapeutici delle pazienti con carcinoma ovarico. A cura del Gruppo di Lavoro AIOM - SIGU - SIBIOC - SIAPEC-IAP – Luglio 2015.
 24. Meiser B (2005) Psychological impact of genetic testing for cancer susceptibility: An update of the literature. *Psychooncology*, 14, 1060–1074.
 25. Reichelt JG, Heimdal K, Moller P, Dahl AA (2004) BRCA1 testing with definitive results: A prospective study of psychological distress in a large clinic-based sample. *Fam Cancer* 3: 21–28.
 26. Schwartz M, Peshkin B, Hughs C, Main D, Isaacs C, Lerman C. (2002) Impact of

- BRCA1/BRCA2 mutation testing on psychological distress in a clinic-based sample. *J Clin Oncol* 20: 514–520.
27. Van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Lodder LN et al. (2003). Long-term psychological impact of carrying a BRCA1/2 mutation and prophylactic surgery: A 5-year follow-up study. *J Clin Oncol* 21: 3867–3874.
 28. Willis AM, Smith SK, Meiser B et al. (2017) Sociodemographic, psychosocial and clinical factors associated with uptake of genetic counselling for hereditary cancer: a systematic review. *Clin Genet* 92: 121–133.
 29. Beran TM, Stanton MA, Kwan L, et al. (2008) The Trajectory of Psychological Impact in BRCA1/2 Genetic Testing: Does Time Heal? *Ann. behav. med.*, 36:107–116.
 30. Riley BD, Culver JO, Skrzynia C et al. (2012) Essential Elements of Genetic Cancer Risk Assessment, Counseling, and Testing: Updated Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Counsel* 21:151–161.
 31. Hartmann JE, McCarthy Veach P, MacFarlane IM, LeRoy BS (2015) Genetic Counselor Perceptions of Genetic Counseling Session Goals: A Validation Study of the Reciprocal-Engagement Model. *J Genet Counsel* (2015) 24:225–237.
 32. McCarthy Veach P, Bartels DM, LeRoy BS. (2007). Coming Full Circle: A Reciprocal-Engagement Model of Genetic Counseling Practice. *Journal of Genetic Counseling*, 16:713- 728.
 33. Colombo N, Huang G, Scambia G, Chalas E, Pignata S, Fiorica J, Van Le L, Ghamande S, González-Santiago S, Bover I, Graña Suárez B, Green A, Huot-Marchand P, Bourhis Y, Karve S, Blakeley C. Evaluation of a Streamlined Oncologist-Led BRCA Mutation Testing and Counseling Model for Patients With Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 May 1;36(13):1300-1307. doi: 10.1200/JCO.2017.76.2781. Epub 2018 Mar 20.
 34. <http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/linee-guida>: Linee guida AIOM - Neoplasie della mammella (aggiornamento del 16/11/2017)
 35. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, et al and the BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* 2017;317(23):2402-2416. doi:10.1001/jama.2017.7112
 36. Hartmann LC, Lindor NM. The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2016 Feb 4;374(5):454-68. doi: 10.1056/NEJMra1503523.

Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	Gruppo di lavoro tumori ereditari
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL
Terza valutazione	Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC
Note Epidemiologiche a cura:	M. Fusco: Coordinamento registri Tumori della Campania
Associazioni pazienti	FAVO
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM, CIPOMO con coordinamento della revisione da parte di C Savastano, G Colantuoni

Percorsi suggeriti dalle Associazioni Pazienti aderenti a FAVO Campania da sviluppare nella ROC prima della prossima revisione annuale del PDTA

PDTA Tumori eredo-familiari	<p>-si suggerisce di prevedere l'accesso ai percorsi di sorveglianza/riduzione del rischio anche per i soggetti sani con storia familiare suggestiva di tumore mammario/ovarico anche in assenza di familiari oncologici in vita e/o per rifiuto del parente ammalato;</p> <p>- si auspica l'adozione di griglia di indicatori dalla quale emergano "parametri di allarme" e che possa essere utilizzata dai medici di base nell'ambito della pratica medica corrente con la raccolta dell'anamnesi familiare</p> <p>-si suggerisce l'Affidamento al Case Manager dei soggetti ad alto rischio genetico accertato con presa in carico completa dalla équipe multidisciplinare che ha eseguito la CGO, garantendo il follow-up a chi ne fa richiesta.</p>
-----------------------------	--