

**Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
(PDTA) per i Tumori Eredo-familiari: colon, endometrio,
mammella, melanoma, ovaio, pancreas, prostata**

Edizione 2023



In **tabella 1** sono riportate le figure professionali e le 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	Case Manager	Identificato nell'Ambito del GOM
	Medico	Medico specialista di una delle unità afferenti al GOM
		Servizio civile
		Associazioni volontariato
PRESA IN CARICO (Core Team)	Oncologi	UOC Oncologia Medica
	Chirurghi Oncologici	UOC Chirurgia
ASSISTENZA (Extended Team)	Oncologi Molecolari	UOC Biologia Cellulare e Bioterapie
	Oncologi uro-ginecologici	UOC Oncologia Uro-ginecologia
	Oncologi senologi	UOC Oncologia Senologia
	Chirurghi senologi	UOC Chirurgia Senologica
	Chirurghi plastici	UOC Chirurgia Plastica Ricostruttiva
	Ginecologi Oncologi	UOC Ginecologia Oncologica
	Ginecologi esperti in Oncofertilità	UOC Ginecologia
	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
	Medici del dolore	UO Terapie Palliative
	Dermatologi	UOC Dermatologia
	Cardiologi	UO Cardiologia
	Psicologi	UO Psicologia
	Nutrizionisti	UO Nutrizione
	Personale infermieristico	
	Farmacisti	UO Farmacia
	Personale Infermieristico e/o Tecnici di laboratorio medico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)

TUMORI EREDO-FAMILIARI

1. INTRODUZIONE

1.1 Individuazione dei bisogni

Il presente documento affronta la problematica delle neoplasie eredo-familiari, con particolare riguardo ai tumori del colon-retto (CCR), dell'ovaio (CO), della mammella (CM), della prostata (CPr) e del pancreas (CPa), in modo da offrire uno strumento operativo per l'individuazione e la gestione clinica dei pazienti con tumori di origine ereditaria e dei loro familiari a rischio. In questa edizione, vengono trattati anche il tumore dell'endometrio ereditario ed il melanoma cutaneo eredo-familiare. Sebbene 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 l'incidenza dei tumori associati alle sindromi tumorali ereditarie 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 percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale (PDTA) specifico per i tumori eredo-familiari mira, nelle Aziende Sanitarie coinvolte nella Rete Oncologica Campana, a: 1) garantire la diagnosi capillare e tempestiva dei tumori del colon, dell'endometrio, della mammella, dell'ovaio, del pancreas e della prostata e del melanoma a carattere ereditario, 2) implementare i servizi di counseling oncogenetico, 3) assicurare l'esecuzione dei test genetici secondo alti standard qualitativi, 4) mettere in atto adeguate strategie di prevenzione oncologica; 5) favorire il riconoscimento tempestivo di pazienti portatori di varianti patogenetiche ai quali è oggi possibile offrire trattamenti oncologici mirati; 6) definire dei percorsi di planning familiare adeguato allo stato di predisposizione genetica ai tumori; 7) favorire l'identificazione dei familiari sani carrier a rischio oncologico; 8) favorire la cultura della prevenzione e del decision-making per i carrier; 9) favorire e sostenere nel tempo lo stato di salute generale dei soggetti sani a rischio oncologico sulla base della predisposizione genetica.

Il tumore del colon, della mammella e della prostata sono neoplasie a maggiore incidenza nella popolazione italiana, dunque anche la frequenza delle forme ereditarie ha una rilevanza in termini di incidenza e di impatto sulla prevenzione; mentre, i tumori dell'ovaio, del pancreas, dell'endometrio ed il melanoma ereditario hanno rilevanza soprattutto per le implicazioni in termini preventivi.

Nell'edizione 2022 del PDTA, sono stati aggiunti alla trattazione i tumori della prostata e del

pancreas con predisposizione genetica, sia perché essi rappresentano neoplasie associate allo spettro tumorale della sindrome ereditaria della mammella e dell'ovaio sia per i recenti avanzamenti in ambito terapeutico per le forme con predisposizione genetica.

L'edizione 2023 del PDTA dei tumori eredo-familiari verrà implementata con la trattazione del melanoma cutaneo familiare e/o multiplo e il tumore dell'endometrio ereditario, anch'essi per la rilevanza in ambito preventivo.

1.2.1 Epidemiologia in Italia¹

Secondo i dati AIRTUM 2022, sono stimate circa 48.100 nuove diagnosi di carcinoma del colon-retto/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 dal tumore della 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 è il tumore maligno più frequente nel sesso femminile, con una incidenza stimata in Italia di 55.700 nuovi casi/anno (dati AIRTUM 2022). 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 risalire 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 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. Nel 2020 (ultimi dati disponibili 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%.

Il carcinoma endometriale è tra i più frequenti tumori femminili, con un'incidenza stimata in Italia di 10.200 nuovi casi/anno (dati ARTUM 2022) e una sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi di circa il 79%.

Nel 2022, sono state stimate in Italia circa 14.500 nuove diagnosi di tumore del pancreas (uomini=5.500, donne=7.900), con una bassa percentuale di sopravvivenza a 5 anni.

Il melanoma cutaneo è tra le neoplasie a maggiore incidenza in giovane età; in termini d'incidenza, nella popolazione italiana costituisce il secondo tumore più frequente nei maschi sotto i 50 anni e il terzo più frequente nelle femmine sotto i 50 anni. Nel 2022, secondo i dati AIRTUM, sono stimate circa 12.700 nuove diagnosi di melanoma della cute (7.000 negli

uomini e 5.700 nelle donne). La sopravvivenza a 5 anni è del 88% negli uomini e del 91% nelle donne. Il rischio cumulativo stimato in Italia al 2020 per melanoma della cute (possibilità di sviluppare un melanoma da 0 a 84 anni) è pari a 2.2 nei maschi e 1.5 nelle donne. Sia in Italia, periodo 2003/2014, che in Campania, periodo 2008/2021, l'andamento temporale è in incremento sia negli uomini che nelle donne, con un aumento annuo di + 3,4 % negli uomini e di + 2,8 % nelle donne in Italia e di + 6.1% negli uomini e del 5% nelle donne in Campania. La stima in Campania al 2021 indica un tasso di mortalità standardizzato per età di 2,1 per 100.000 negli uomini e 0,8 per 100.000 nelle donne, con un numero stimato di 153 decessi (89 uomini e 64 donne).

1.2.2 Epidemiologia in Campania

La stima all'anno 2020 dei casi attesi in Regione Campania è di circa 2.246 casi/anno negli uomini e 1.700 casi/anno nelle donne per i tumori maligni del colon-retto; 4.261 casi/anno per i tumori maligni della mammella; 424 casi/anno per i tumori maligni dell'ovaio; 698 nuovi casi/anno (stima anno 2021) per i tumori maligni dell'endometrio; 2588 casi/anno per i tumori della prostata; 833 casi/anno per i tumori del pancreas; 903 casi/anno per il melanoma cutaneo. Tali stime sono state derivate dai dati di incidenza osservati dal Registro Tumori della Regione Campania (Rete di Registrazione Oncologica Regionale) nel triennio 2016/2018, proiettati alla popolazione regionale al primo gennaio 2020; 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 2017/2019.

1.3 Tumori eredo-familiari del colon-retto e dell'endometrio nell'ambito della sindrome di Lynch

In regione Campania, l'incidenza dei tumori del colon-retto è di 3946 casi/anno (Registri Tumori Regionali 2016/2018 e Schede di Dimissione Ospedaliere della Regione Campania 2017/2019), di cui circa il 5-10% sono stimati essere forme ereditarie.

Il 10-20 % dei CCR diagnosticati in età inferiore ai 50 anni si sviluppa in pazienti che hanno un alto rischio su base genetica.

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.

1.3.1 *Sindrome di Lynch e tumore dell'endometrio ereditario*

La Sindrome di Lynch, nota anche come “cancro ereditario del colon-retto non-poliposico” (HNPCC), è associata a varianti patogenetiche germinali nei geni del riparo del DNA, definiti geni del mismatch repair (MMR)^{2,3}.

Il fenotipo correlato al deficit del sistema MMR (dMMR) è presente in circa il 10-15% dei CCR. Di questi il 20-30 % circa sono correlati alla Sindrome di Lynch.

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^{4,5,6}. 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 genici.

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%); inoltre, è associata ad un rischio di sviluppare tumori in sedi extracoloniche, quali il tumore dell'endometrio (15-70%), del rene, dell'uretere, delle vie biliari e del piccolo intestino (circa il 15%)⁷. 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 ovarici^{8,9}. Il tumore dell'endometrio è correlato alla sindrome di Lynch nel 2-5% dei casi, con un'età di insorgenza tra i 53-55 anni.

Il tessuto tumorale di pazienti con CCR o CE, all'immunoistochimica (IHC), può presentare mancata espressione delle proteine codificate dai geni MMR oppure instabilità dei microsatelliti (MSI), suggerendo la presenza di mutazioni germinali in uno dei geni del MMR associati alla Sindrome di Lynch.

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 internazionali^{10,11}.

1.3.2 *Poliposi Adenomatose Familiari (FAP)*

Le Poliposi adenomatose familiari (FAP) 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 circa 3.000 varianti patogenetiche germinali nel gene APC distribuite 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 genici, mentre varianti missenso e/o mutazioni dei siti di “splicing” costituiscono circa il 2% dei casi di FAP^{12,13}. Il 10-30% dei pazienti con FAP sviluppa tumori desmoidi, il 4-12% carcinoma duodenale e lo 0,4-12% carcinoma papillare tiroideo. Nell’età pediatrica è aumentato il rischio di epatoblastoma e medulloblastoma¹⁴.

1.3.3 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^{15,16} sono: STK11/LKB1 (PJS), PTEN nelle sindromi da alterazione di questo gene, SMAD4 e BMPR1 (JPS), sebbene queste ultime risultino 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 genici, 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 patogenetiche germinali del gene PTEN ed in circa l’11% dei casi la presenza di ampi riarrangiamenti¹⁶⁻¹⁹.

Nella PJS, i polipi sono prevalentemente localizzati nel tratto gastrointestinale ma anche in altri distretti (colecisti, polmoni, vie nasali, vie urinarie). Possono essere presenti neoplasie rare, quali il tumore ovarico tipo SCTAT (tumore dei cordoni sessuali con tubuli anulari) e

l'adenocarcinoma della cervice mucinoso di tipo gastrico.

Nella JPS si può trovare associazione con la teleangectasia emorragica ereditaria (HHT) e con l'aneurisma dell'aorta toracica, poiché il pathway molecolare alterato è coinvolto anche nello sviluppo dell'apparato vascolare.

1.4 Tumori eredo-familiari della mammella, dell'ovaio, della prostata e del pancreas

In Campania, l'incidenza del tumore mammario è pari a 4261 casi/anno (Registri Tumori Regionali 2016/2018 e Schede di Dimissione Ospedaliera della Regione Campania 2017/2019). Le varianti patogenetiche germinali di BRCA1 e BRCA2 (di seguito indicati come geni BRCA) sono fattori predisponenti al carcinoma della mammella e a quello dell'ovaio. 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 di CM del 45-75%²⁰.

Recentemente, l'olaparib è stato approvato nell'Unione Europea come monoterapia o in combinazione ad una terapia endocrina per il trattamento adiuvante di pazienti adulte con varianti germinali patogeniche o verosimilmente patogeniche dei geni BRCA1 o BRCA2, affette da carcinoma mammario precoce HER2-negativo ad alto rischio, precedentemente trattate con chemioterapia neoadiuvante o adiuvante. I criteri di eleggibilità al trattamento, e di conseguenza alla esecuzione del test genetico per la rilevazione delle varianti patogenetiche o verosimilmente patogenetiche di BRCA1/2 sono: aver ricevuto almeno 6 cicli di chemioterapia neoadiuvante o adiuvante contenente taxani, antracicline o entrambi, aver effettuato la chirurgia e aver completato da almeno due settimane il trattamento radiante complementare, se indicato. Nelle pazienti affette da carcinoma mammario triplo-negativo l'eleggibilità prevede un residuo di malattia mammaria o ascellare dopo chemioterapia neoadiuvante oppure, in pazienti trattate con chemioterapia adiuvante, la presenza di linfonodi locoregionali positivi e/o un tumore primitivo T2-T4. Nelle pazienti affette da carcinoma mammario recettori ormonali-positivo, l'eleggibilità a terapia con olaparib prevede la presenza di un clinical/pathological stage + estrogen-receptor/nuclear grade (CPS + EG) score ≥ 3 dopo chemioterapia neoadiuvante o la presenza di almeno 4 linfonodi positivi se il trattamento chirurgico viene eseguito upfront^{21, 22}.

Per quanto riguarda il CO, l'incidenza a livello regionale è pari a 424 casi/anno (Registri Tumori Regionali 2016/2018 e Schede di Dimissione Ospedaliera della Regione Campania 2017/2019). La prevalenza di varianti patogenetiche costituzionali dei geni BRCA1 o BRCA2 per le pazienti con CO è superiore al 10%. Nelle pazienti con CO sieroso l'incidenza di tali varianti patogenetiche è del 17-20%, nelle pazienti con CO sieroso di alto grado raggiunge il

23-25% e in quelle platino-sensibili aumenta fino al 30-40%. In circa il 6% dei CO sierosi sono state identificate varianti patogenetiche dei geni BRCA esclusivamente a livello somatico²³⁻²⁷. La presenza di una variante patogenetica nei geni BRCA in un soggetto sano aumenta il rischio di sviluppare il CO del 20-40%^{20, 23}.

Le varianti patogenetiche germinali o le varianti somatiche dei geni BRCA rappresentano anche un biomcatore predittivo di sensibilità al trattamento con inibitori dell'enzima Poli (ADP-ribosio) Polymerasi (PARP) nelle pazienti affette da CO in fase avanzata^{28,29}. 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, tranne per il CO mucinoso e borderline, di carcinoma delle tube di Falloppio (CT) e di carcinoma primitivo del peritoneo (CPP)^{23, 30}.

Nell'ambito della sindrome tumorale ereditaria della mammella e/o dell'ovaio (Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer Syndrome – HBOC Syndrome), è riportato un rischio oncologico correlato a varianti patogenetiche del gene BRCA1 per tumori della prostata e un rischio moderato per tumore del colon-retto, e un rischio oncologico correlato a varianti patogenetiche del gene BRCA2 per tumori della prostata, del pancreas e per il melanoma cutaneo e, raramente, per il melanoma della corioide^{23, 30}.

In Campania, l'incidenza di carcinoma del pancreas è pari a 833 casi/anno (420 uomini e 413 donne) (Registri Tumori Regionali 2016/2018 e Schede di Dimissione Ospedaliera della Regione Campania 2017/2019). Si stima che circa il 10-20% presenta una storia familiare positiva e si ritiene che il 10-20% dei casi sia dovuto a cause ereditarie. Tra i casi selezionati per anamnesi familiare positiva, sono state riscontrate varianti patogenetiche in BRCA1 e BRCA2 nel 2% ed 1% dei casi, rispettivamente. Selezionando per storia familiare positiva, i casi di tumore del pancreas eleggibili al test genetico risulterebbero ogni anno circa 83 casi/anno (pari al 10% dei casi incidenti). Pertanto, il counseling oncogenetico, finalizzato al test genetico per sospetta predisposizione genetica BRCA-correlata, va proposto ai pazienti con nuova diagnosi di tumore del pancreas con anamnesi familiare oncologica positiva. La familiarità per tumore pancreatico è definita come la presenza di almeno due parenti sulla stessa linea parentale, di cui almeno uno di primo grado, e fino al III grado. In assenza di una diagnosi molecolare già presente in un familiare, il test genetico dovrebbe essere basato su un pannello composto almeno dai seguenti geni: APC, ATM, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, MLH1, MSH6, MSH2, PMS2, EPCAM, PALB2, STK11, TP53³⁰⁻³⁷.

In Campania, l'incidenza del tumore della prostata è pari a 2.588 casi/anno. Di questi, il 15% dei casi (pari a 388 casi stimati in regione Campania) riconosce una causa ereditaria. Pertanto, il counseling oncogenetico, finalizzato al test genetico per sospetta predisposizione ereditaria, andrà proposto ai pazienti con anamnesi personale di carcinoma prostatico e aggregazione familiare con almeno un parente di primo grado con carcinoma prostatico non Grade Group 1, secondo ISUP, in età < 60 anni; almeno 2 membri della famiglia con carcinoma prostatico non Grade Group 1; secondo ISUP, in età < 50 anni. Sono validi i criteri di familiarità per altri tumori, quali il tumore dell'ovaio, il tumore della mammella e del pancreas, dettagliati di seguito per l'indicazione al test genetico^{30, 38, 39}.

1.5 Melanoma Cutaneo Familiare e/o Multiplo⁴⁰⁻⁴⁶

In Campania, l'incidenza del melanoma cutaneo è pari a 903 casi/anno (471 uomini e 432 donne). I più bassi tassi di incidenza in Campania rispetto alla media italiana confermano la presenza, tutt'ora, di una variabilità geografica nel nostro Paese con un *trend* decrescente Nord-Sud. Circa il 10% (8-12%) dei pazienti affetti da melanoma presentano almeno 1 familiare di primo grado affetto da tale patologia; di questi casi familiari, in media il 20% (15-40%) sono portatori di una variante patogenetica germinale in geni di suscettibilità al melanoma, tra cui il gene CDKN2A che codifica per 2 proteine deputate al controllo del ciclo cellulare, quali p16 e p14. In rare famiglie con soggetti affetti da melanoma è stato descritto il coinvolgimento del gene CDK4, che altera il sito d'interazione con la proteina p16, con conseguente deregolazione del ciclo cellulare. **In definitiva, circa il 2% dei melanomi risultano attribuibili a un difetto genetico ereditato a carico dei suddetti geni noti di suscettibilità.** Inoltre, la probabilità di riscontrare una variante patogenetica in CDKN2A aumenta in base al numero di affetti in famiglia (fino al 72% in famiglie con più di 4 affetti) e al numero di melanomi sviluppati per singolo paziente, per cui anche in caso di melanoma multiplo dovrebbe essere proposto il test genetico per la valutazione dello stato mutazionale di CDKN2A indipendentemente dalla storia familiare. In questi casi il **tasso di mutazione varia nella popolazione italiana e si attesta in media intorno al 18% in pazienti che hanno sviluppato più di tre melanomi.**

L'identificazione di pazienti con variante patogenetica germinale in CDKN2A indirizza a percorsi di prevenzione primaria e secondaria i componenti della famiglia ad alto rischio, sia quelli già affetti da melanoma per il rischio di sviluppare un secondo melanoma sia i soggetti sani portatori di varianti patogenetiche per il rischio cumulativo di sviluppare almeno un melanoma nel corso della vita.

Negli ultimi anni, inoltre, sono stati identificati nuovi geni di suscettibilità al melanoma e a

sindromi tumorali ad esso correlate (POT1, BAP1, MITF, ACD, TER2IP) - in quasi il 10% dei casi (**Tabella 2**). Sebbene attualmente i test genetici, con l'identificazione di varianti patogenetiche predisponenti al melanoma, abbiano un impatto esclusivamente sulla prevenzione del melanoma e dei tumori ad esso correlati per il paziente e gli altri membri della famiglia, in futuro potrebbero avere nuovi risvolti clinici. Infatti, sono stati recentemente pubblicati i primi dati che mostrano come la variante patogenetica germinale in CDKN2A potrebbe influenzare anche la risposta all'immunoterapia.

Pertanto, il counseling oncogenetico, finalizzato al test genetico per sospetta predisposizione ereditaria, andrà proposto a:

- pazienti affetti da melanoma cutaneo con storia familiare positiva per melanoma cutaneo (cioè presenza di almeno due membri tra parenti di primo/secondo grado affetti nello stesso ramo della famiglia, di cui almeno uno con età di diagnosi entro i 60 anni);
- pazienti con storia personale di melanoma cutaneo multiplo: diagnosi di almeno 2 melanomi cutanei, di cui la prima entro i 60 anni;
- pazienti con storia personale/familiare di melanoma cutaneo e adenocarcinoma pancreatico, melanoma uveale, mesotelioma pleurico o peritoneale, neoplasie renali, melanocitoma con inattivazione di BAP1, per un totale di almeno due diagnosi oncologiche.

L'analisi molecolare con test multigenico dovrebbe includere la valutazione di diversi geni, inclusi CDKN2A, CDK4, BAP1, POT1, TERF2IP, ACD, TERT, MITF, MC1R, ATM, PALB2.

Tabella 2. Geni di suscettibilità al melanoma cutaneo familiare e/o multiplo

Gene	Penetranza	Proteina	Ruolo	Prevalenza della mutazione	Bibliografia
CDKN2A	Alta Penetranza	p16INK4a p14ARF	Regola il ciclo cellulare Regola il ciclo cellulare	~20%–40% delle famiglie ~1% delle famiglie	1. Hussussian CJ, Struwing JP, Goldstein AM, et al. Germline p16 mutations in familial melanoma. Nat Genet. 1994 2. Kamb A, Shattuck-Eidens D, Eeles R, et al. Analysis of the p16 gene (CDKN2) as a candidate for the chromosome 9p melanoma susceptibility locus. Nat Genet. 1994 3. Goldstein AM, Chan M, Harland M, et al. High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. Cancer Res. 2006 4. Goldstein A, Chan M, Harland M, et al. Features associated with germline CDKN2A mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents. J Med Genet. 2007 5. Aoude LG, Wadt KA, Pritchard AL, Hayward NK. Genetics of familial melanoma: 20 years after CDKN2A. Pigment Cell Melanoma Res. 2015; 6. Bahau M, Vidaud D, Jenkins RB, et al. Germ-line deletion involving the INK4 locus in familial proneness to melanoma and nervous system tumors. Cancer Res. 1998 7. Pellegrini C, Maturo MG, Martorelli C, et al. Characterization of melanoma susceptibility genes in high-risk patients from Central Italy. Melanoma Res. 2017
CDK4	Alta Penetranza	CDK4	Regola il ciclo cellulare	17 famiglie	8. Zuo L, Weger J, Yang Q, et al. Germline mutations in the p16INK4A binding domain of CDK4 in familial melanoma. Nat Genet. 1996 9. Puntrevoli HE, Yang XR, Vetti HH, et al. Melanoma prone families with CDK4 germline mutation: phenotypic profile and associations with MC1R variants. J Med Genet. 2013
TERT	Alta Penetranza	Subunità catalitica Telomerasi	Allungamento Telomerasi	2 famiglie	10. Horn S, Figl A, Rachakonda PS, et al. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. Science. 2013 11. Harland M, Petljak M, Robles-Espinoza CD, et al. Germline TERT promoter mutations are rare in familial melanoma. Fam Cancer. 2016
POT1	Alta Penetranza	POT1	Mantenimento Telomerasi	9% delle famiglie includendo MITF, BAP1, POT1, ACD, ATM	12. Robles-Espinoza CD, Harland M, Ramsay AJ, et al. POT1 loss-of-function variants predispose to familial melanoma. Nat Genet. 2014; 13. Shi J, Yang XR, Ballew B, et al. Rare missense variants in POT1 predispose to familial cutaneous malignant melanoma. Nat Genet. 2014; 14. Müller C, Krunic M, Wendt J, von Haeseler A, Okamoto I. Germline variants in the POT1-gene in high-risk melanoma patients in Austria. G3 (Bethesda) 2018
MC1R	Intermedia Penetranza	MC1R	Sintesi della melanina e proliferazione dei melanociti	Dato non disponibile	15. Pasquali E, García-Borrón JC, Fargnoli MC, et al. MC1R variants increased the risk of sporadic cutaneous melanoma in darker-pigmented Caucasians: a pooled-analysis from the M-SKIP project. Int J Cancer. 2015 16. Fargnoli MC, Gandini S, Peris K, et al. MC1R variants increase melanoma risk in families with CDKN2A mutations: a meta-analysis. Eur J Cancer. 2010
MITF	Intermedia Penetranza	MITF	Sviluppo e differenziazione dei melanociti	9% delle famiglie includendo MITF, BAP1, POT1, ACD, ATM	17. Yokoyama S, Woods SL, Boyle GM, et al. A novel recurrent mutation in MITF predisposes to familial and sporadic melanoma. Nature. 2011; 18. Bertolotto C, Lesueur F, Giuliano S, et al. A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. Nature. 2011
BAP1	Intermedia Penetranza	BAP1	Enzima con funzione di Deubiquitinasi	9% delle famiglie includendo MITF, BAP1, POT1, ACD, ATM	19. Pastorino L, Andreotti V, Dalmasso B, et al. Insights into genetic susceptibility to melanoma by Gene panel testing: potential pathogenic variants in ACD, ATM, BAP1, and POT1. Cancers. 2020
ACD	Intermedia Penetranza	ACD	Mantenimento Telomerasi	9% delle famiglie includendo MITF, BAP1, POT1, ACD, ATM	20. Aoude LG, Pritchard AL, Robles-Espinoza CD, et al. Nonsense mutations in the shelterin complex genes ACD and TERF2IP in familial melanoma. J Natl Cancer Inst. 2015;
ATM	Penetranza intermedia	ATM	Fosforilazione proteine di riparazione del DNA	9% delle famiglie includendo MITF, BAP1, POT1, ACD, ATM	21. Dalmasso B, Pastorino L, Nathan V, et al. Germline ATM variants predispose to melanoma: a joint analysis across the GenoMEL and MelaNostrum consortia. Genet Med. 2021
TERF2IP	Intermedia Penetranza	TERF2IP	Mantenimento Telomerasi	4 famiglie	20. Aoude LG, Pritchard AL, Robles-Espinoza CD, et al. Nonsense mutations in the shelterin complex genes ACD and TERF2IP in familial melanoma. J Natl Cancer Inst. 2015

1.6 Mappe dei percorsi diagnostici dei tumori eredo-familiari in Regione Campania

La diagnosi molecolare rappresenta uno strumento estremamente utile per:

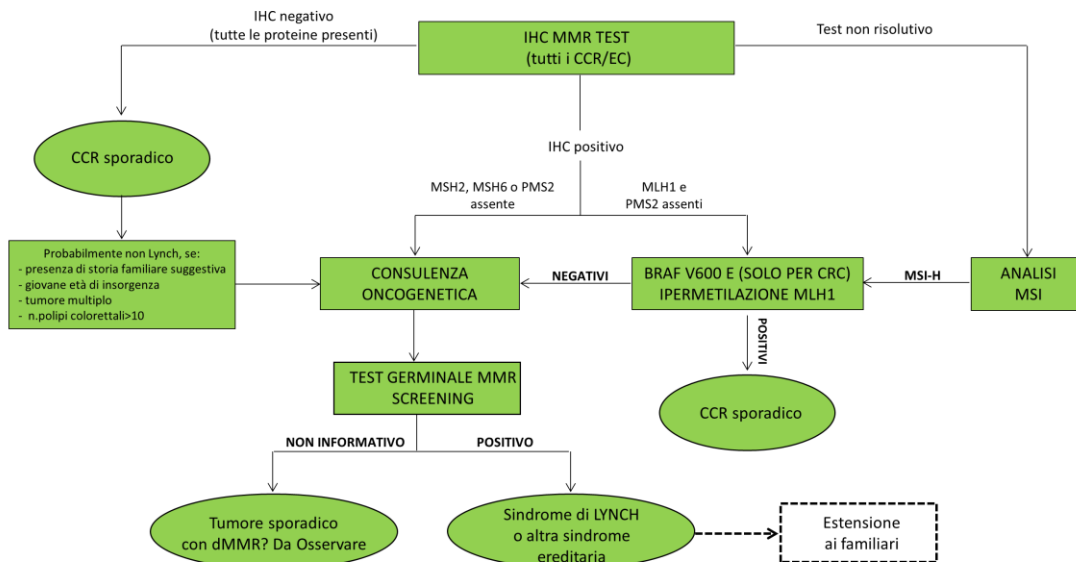
- definire l'alterazione genetica legata all'ereditarietà in pazienti affetti da CCR, CM, CO, melanoma, endometrio, CPr e CPa;
- valutare il rischio per i discendenti ed eventualmente offrire un test predittivo per i soggetti sani appartenenti a famiglie a rischio;
- proporre programmi di prevenzione adeguati ai pazienti che hanno già sviluppato una neoplasia ed hanno una buona aspettativa di vita e ai loro familiari sani ad alto rischio oncologico.

Di seguito sono indicati i percorsi diagnostici per le sindromi ereditarie trattate in questo documento:

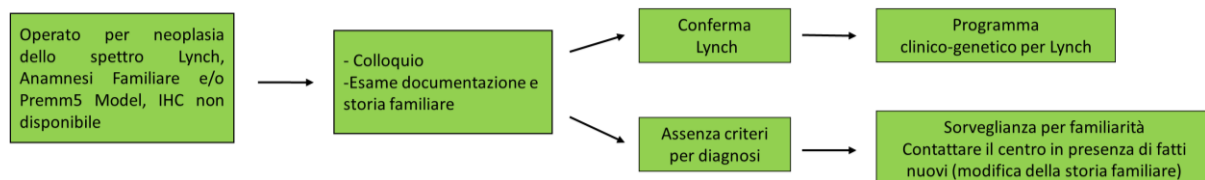
- 1.6.1 Percorso per la diagnosi di Sindrome di Lynch (IHC disponibile)
- 1.6.2 Percorso per la diagnosi di Sindrome di Lynch (Anamnesi familiare, IHC non disponibile)
- 1.6.3 Percorso per la diagnosi di Poliposi Adenomatose Familiari
- 1.6.4 Percorso per la diagnosi di Sindromi Amartomatose
- 1.6.5 Percorso per la diagnosi di carcinoma mammario eredo-familiare
- 1.6.6 Percorso per la diagnosi di carcinoma ovarico eredo-familiare
- 1.6.7 Percorso per la diagnosi di carcinoma prostatico eredo-familiare, in caso di anamnesi familiare oncologica positiva
- 1.6.8 Percorso per la diagnosi di carcinoma pancreatico eredo-familiare in caso di anamnesi familiare oncologica positiva e per i carriers di geni correlati
- 1.6.9 Percorso per la diagnosi del melanoma cutaneo familiare e/o multiplo

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

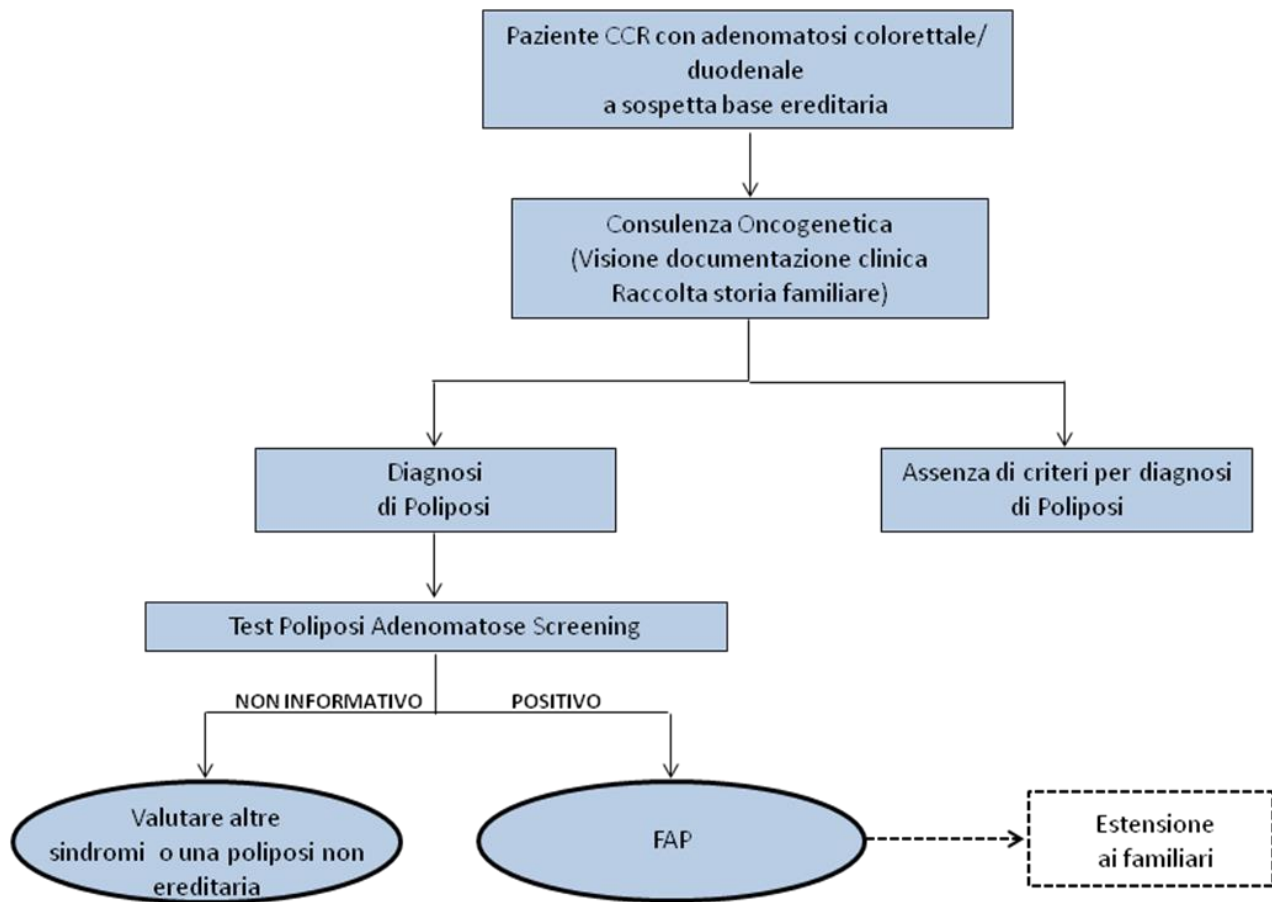
1.6.1 Percorso per la diagnosi di Sindrome di Lynch (IHC disponibile)



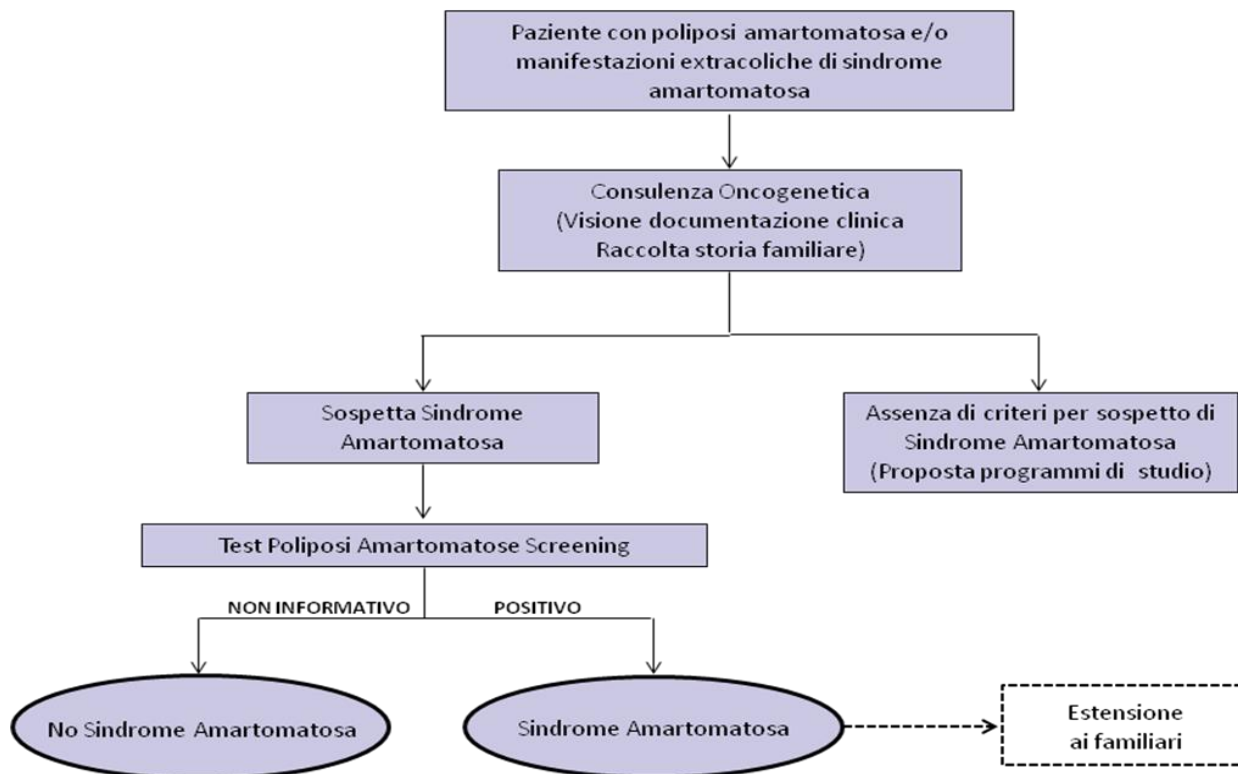
1.6.2 Percorso per la diagnosi di Sindrome di Lynch (Anamnesi familiare e/o PREMM5 model, IHC non disponibile)



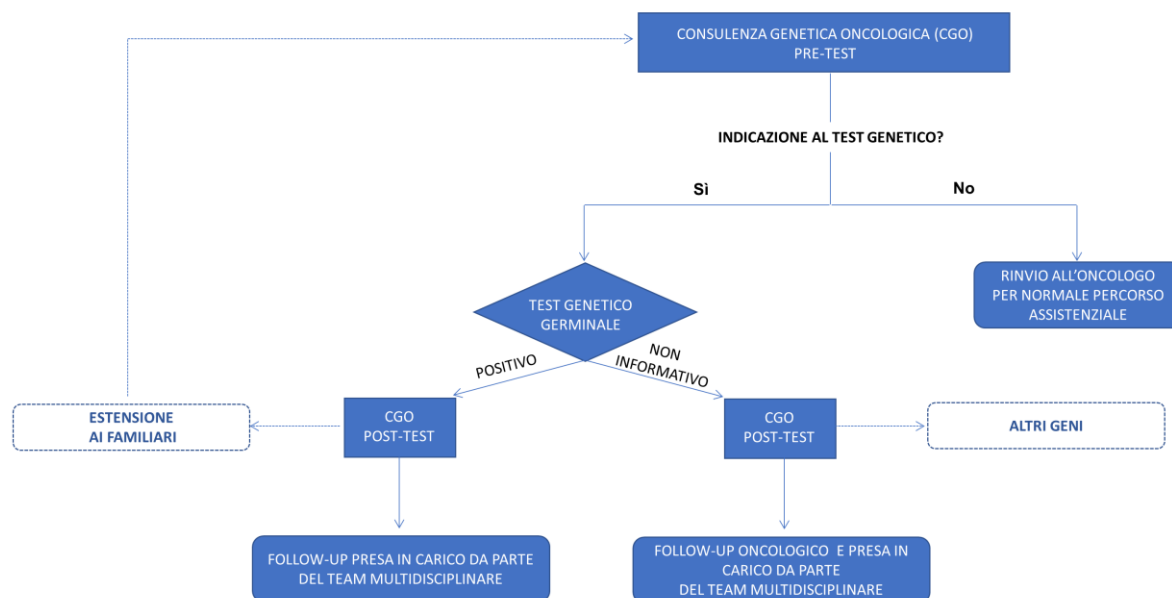
1.6.3 Percorso per la diagnosi di Poliposi Adenomatose Familiari



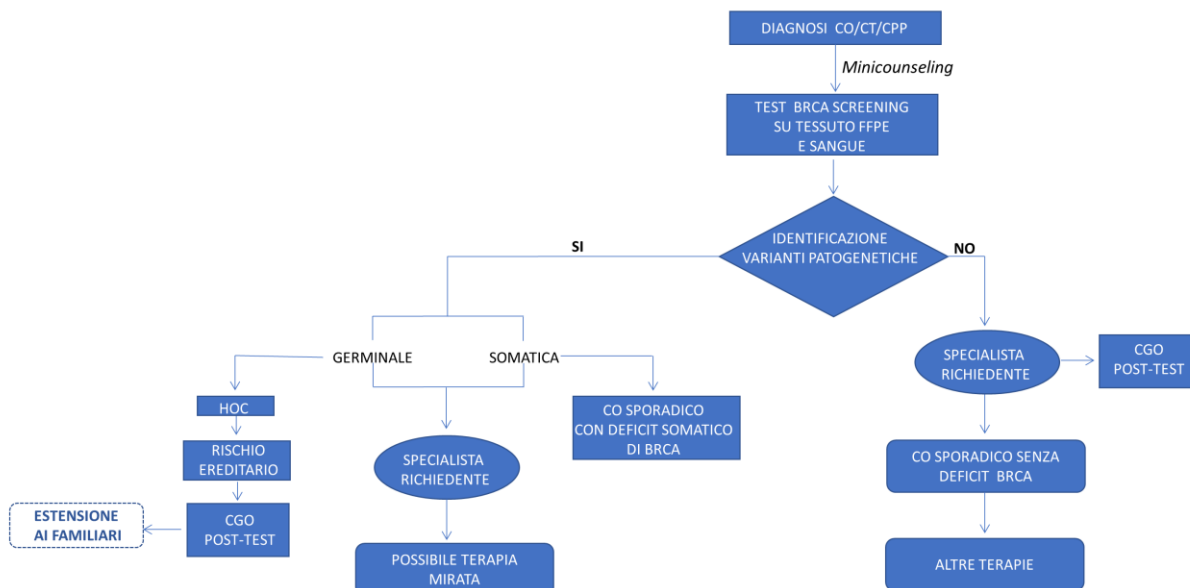
1.6.4 Percorso per la diagnosi di Sindromi Amartomatose



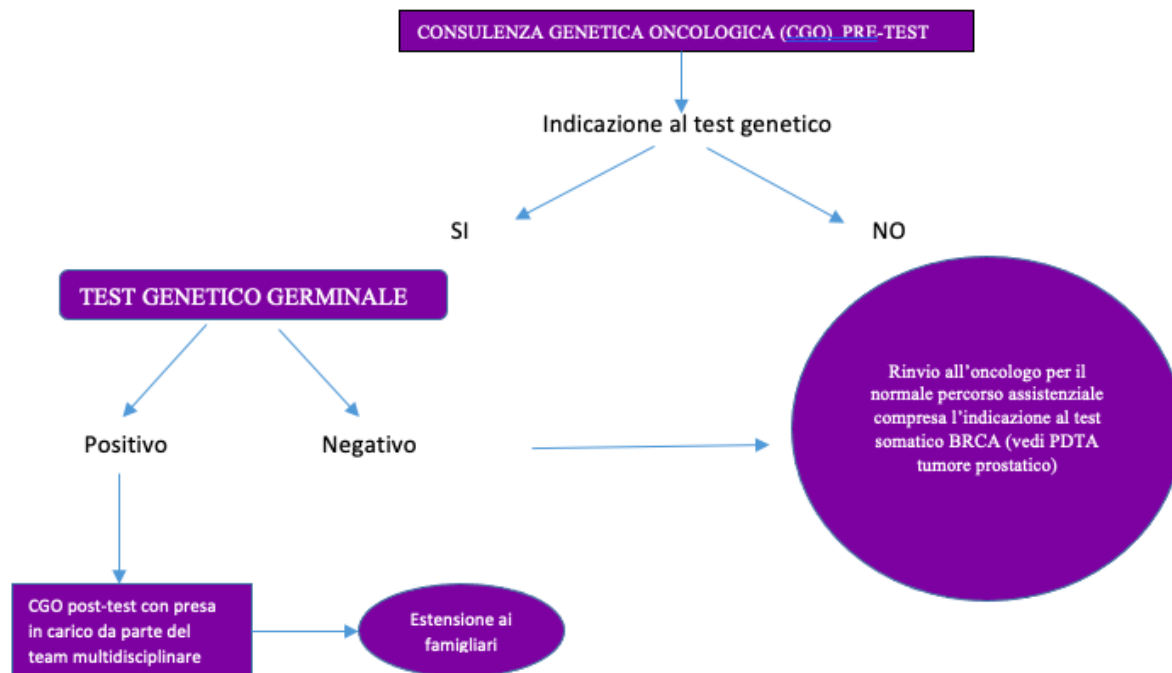
1.6.5 Percorso per la diagnosi di carcinoma mammario eredo-familiare



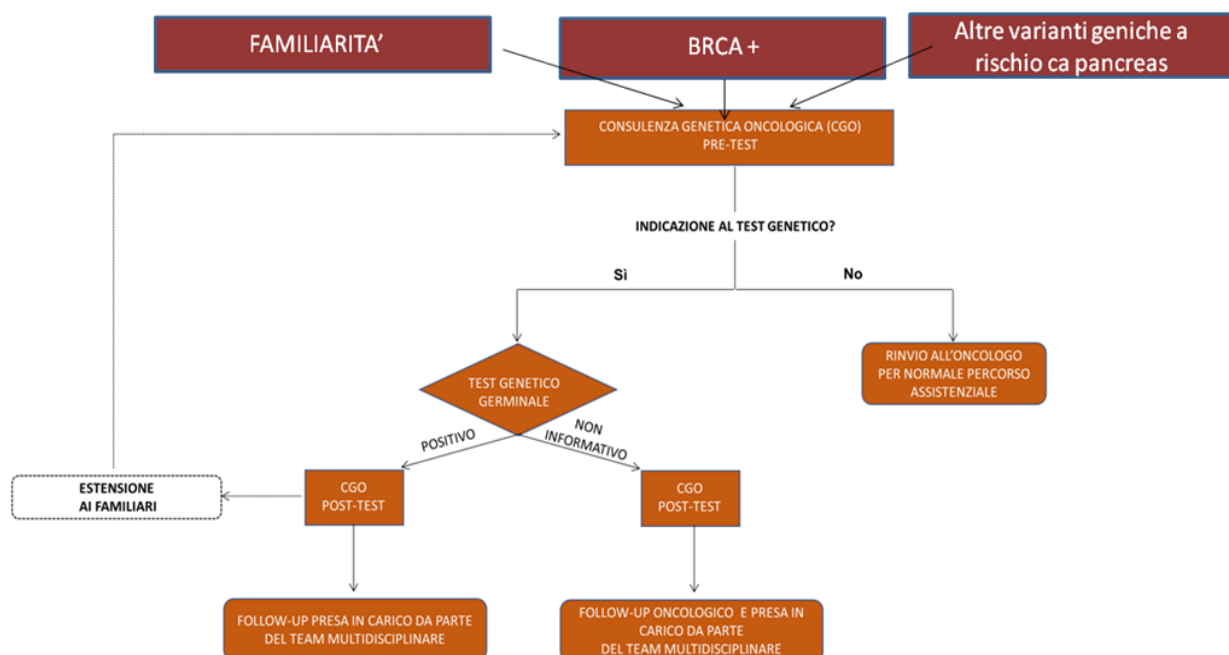
1.6.6 Percorso per la diagnosi di carcinoma ovarico eredo-familiare



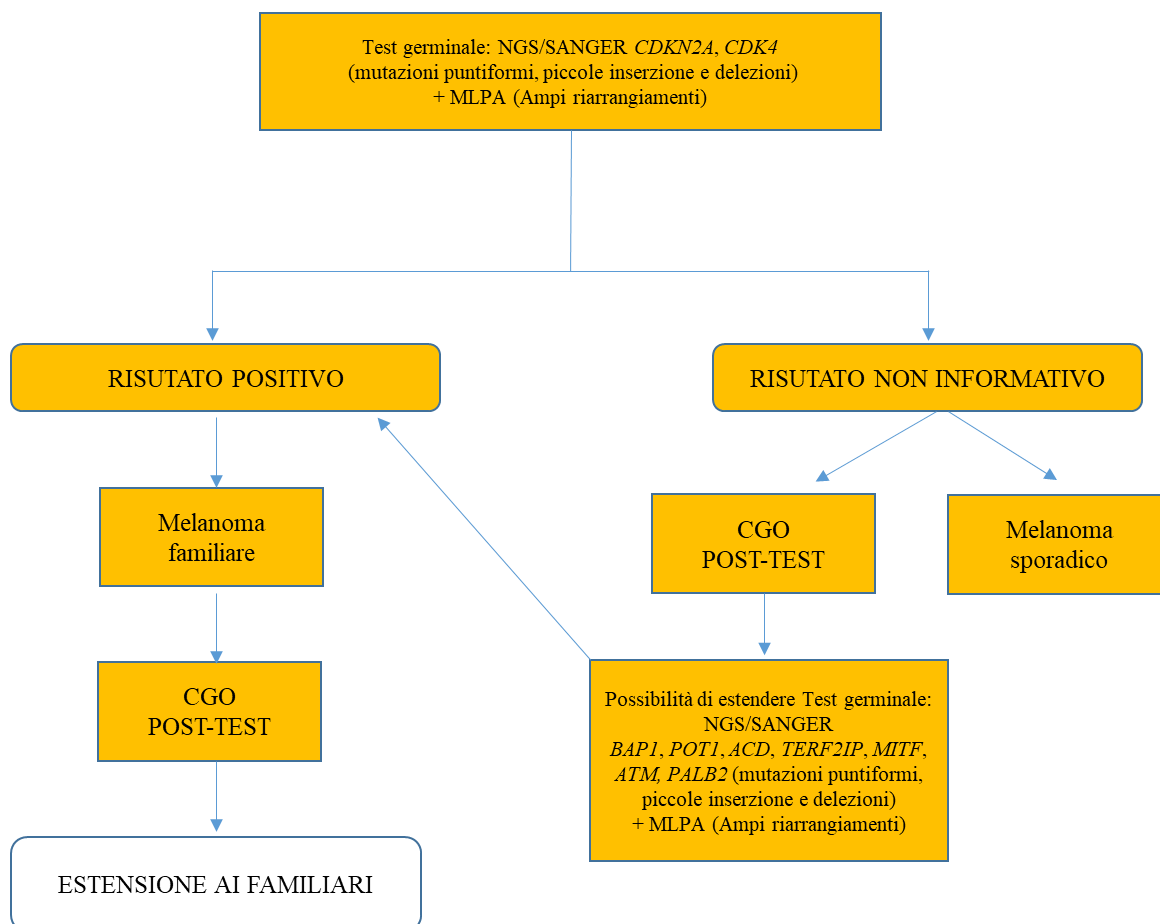
1.6.7 Percorso per la diagnosi di carcinoma prostatico eredo-familiare, in caso di anamnesi familiare oncologica positiva



1.6.8 Percorso per la diagnosi di carcinoma pancreatico eredo-familiare in caso di anamnesi familiare oncologica positiva e per i carriers di geni correlati



1.6.10 Percorso per la diagnosi del melanoma cutaneo familiare e/o multiplo



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, genetista, psiconcologo, biologo etc.). È 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)⁴⁷, il documento Della Commissione SIGU-NGS (Gennaio 2016)⁴⁸, le linee-guida del National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2013)⁴⁹ 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)⁵⁰ 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.

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 rischio⁵¹⁻⁵³.

Sono diversi gli studi che sottolineano la necessità di identificare i soggetti a rischio con alti livelli di stress psicologico in fase pre-test^{54, 55}.

Fase pre-test:

Sull'elevato rischio oncologico esistono aspetti legati al funzionamento psicologico che necessitano di una valutazione in quanto potrebbero influire sia sull'equilibrio psichico che sui pattern decisionali. Aree di vulnerabilità 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^{56,57};
- soggetti giovani; categoria dimostrata come più a rischio sia di sviluppare

complicazioni psicologiche, di fronte agli esiti del test genetico, sia di eludere eventuali protocolli di sorveglianza;

- ogni qual volta la decisione di sottoporsi o meno al test risulti particolarmente difficile per l'individuo.

Fase post-test:

Counseling psicologico facilitante il processo decisionale finalizzato alla scelta della strategia di gestione e/o riduzione del rischio rivolto a coloro che abbiano già concluso il percorso oncogenetico. In quest'ambito, la presa in carico psicologica si rivolge sia a coloro che scelgono di aderire ai protocolli di sorveglianza sia a coloro che stiano prendendo in considerazione l'idea, invece, di sottoporsi alla chirurgia di riduzione del rischio. La presa in carico psicologica è finalizzata, in entrambi i casi, a sostenere la decisione presa e ad aumentare i livelli di consapevolezza sulla scelta ritenuta più appropriata. Nel caso la scelta si orienti sull'intervento profilattico il percorso deve necessariamente integrarsi al counseling chirurgico, affinché vengano fornite tutte le informazioni necessarie.

Il counseling psicologico, in questa fase, è particolarmente raccomandato altresì alle figure genitoriali e ai soggetti in età pediatrica (0-18 anni) portatori di APC da sottoporre a chirurgia profilattica.

Una recente revisione della letteratura conclude che il Counseling Genetico deve proporsi i seguenti obiettivi⁵⁸:

- valutare il desiderio e la motivazione di conoscere o non conoscere il proprio rischio oncologico, senza causare distress nel lungo periodo⁵⁹⁻⁶⁰;
- comprendere le dinamiche familiari del consultante al fine di valutare come meglio condividere le informazioni del rischio ereditario con i diversi membri della famiglia;
- sostenere l'autonomia decisionale e supportare il paziente a gestire al meglio il management del rischio oncologico;
- supportare i familiari a rischio oncologico su base genetica.

Si raccomanda, inoltre, che tutti coloro che si sottopongono al counselling oncogenetico e ai loro familiari siano informati sulla possibilità di usufruire, lungo tutto il percorso, del consulto psicologico.

3. IL COUNSELING ONCOGENETICO PRE-TEST⁶¹

Definizione di rischio e prescrizione del test genetico: colon, endometrio, mammella, ovaio, melanoma, prostata e pancreas

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

- informazione al paziente circa la probabile origine genetica della neoplasia;
- raccolta del consenso informato, dell'anamnesi personale e familiare oncologica (**Tabella 3. Scheda anamnesi familiare oncologica**);
- inquadramento clinico di sindromi tumorali ereditarie, mediante criteri clinici validati;
- stima della probabilità *a priori* di identificare varianti patogenetiche, 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 delle implicazioni del risultato 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 pazienti con sindrome di Lynch, l'indagine immunoistochimica per valutare l'espressione delle proteine codificate dai geni del MMR dovrà essere effettuata di routine per tutti i pazienti di nuova diagnosi. Qualora questa fosse positiva, il paziente dovrà essere avviato alla consulenza pre-test che valuterà l'opportunità del test genetico. Analogamente, in assenza del dato immunoistochimico, alla consulenza oncogenetica dovranno essere inviati tutti i soggetti che presentano un'anamnesi familiare suggestiva di neoplasia eredo-familiare. Nell'ambito della consulenza oncogenetica pre-test, lo specialista prescriverà il test genetico per i soggetti che presentino un pedigree corrispondente ai criteri di Amsterdam. Per i casi di poliposi sarà il fenotipo nel paziente e/o nei familiari a orientare la consulenza oncogenetica pre-test ed il test genetico.

Nel tumore dell'endometrio, l'individuazione immunoistochimica dei difetti dei geni del MMR sul tessuto tumorale è fortemente consigliata per tutti i carcinomi endometriali a prescindere dall'istotipo, allo scopo di individuare le pazienti da inviare a consulenza oncogenetica e a test genetico germinale ed identificare quelle affette da sindrome di Lynch. Nella maggior parte dei casi (circa il 70%), però, i difetti del MMR che si identificano nel tessuto tumorale sono alterazioni somatiche acquisite; esse riguardano in particolare l'ipermetilazione del promotore del gene *MLH1*. È quindi importante, quando l'analisi

immunoistochimica ha evidenziato alterata espressione della proteina MLH1 e la storia familiare non è suggestiva per sindrome ereditaria, il test di metilazione del promotore MLH1 considerando che le mutazioni somatiche di BRAF, diversamente dal colon-retto, sono rare nel tumore dell'endometrio.

Per il CM, in linea con le raccomandazioni nazionali delle società scientifiche AIOM-SIGU-SIBIOC-SIAPEC (ottobre 2019) e le più recenti raccomandazioni nazionali pluri-societarie per l'implementazione del test BRCA predittivo e preventivo nei tumori della mammella, dell'ovaio, del pancreas e della prostata (maggio 2021; disponibili online https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2021/07/2021_Racc_testBRCA_predittivo-preventivo.pdf)^{23,30,32}, 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 negativo, tumore dell'ovaio, tumore della mammella maschile, carcinoma pancreatico localmente avanzato o metastatico; carcinoma della prostata metastatico;
- casi di CM > 50 anni e familiarità per carcinoma mammario, ovarico, prostatico metastatico o pancreatico localmente avanzato o metastatico in 2 o più parenti in primo grado; per i tumori mammari e ovarici, nel lato paterno della famiglia, considerare anche familiari di secondo grado (nonna, zie).

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 rispettino i criteri clinici suddetti o che presentino una probabilità di mutazione *a priori* superiore al 10% impiegando modelli probabilistici informatici validati (es. BRCApro, BOADICEA, Cuzick-Tyrer ecc.). Inoltre, nell'ambito della consulenza oncogenetica pre-test, gli specialisti coinvolti nella valutazione dell'anamnesi familiare oncologica, valuteranno la necessità di una diagnosi differenziale clinica con sindromi tumorali minori indispensabile per orientare la scelta del test genetico verso altri geni (PTEN, CDH1, PALB2, TP53, CHEK2, ATM,

BARD1, BRIP1, RAD51C; RAD51D), che sottendono sindrome tumorali minori; ciò al fine di una corretta diagnosi molecolare indispensabile a definire programmi preventivi idonei. Infatti, l'aggregazione familiare di casi con tumore del colon, della tiroide, dell'endometrio può orientare per la sindrome di Cowden; mentre l'aggregazione familiare di casi di sarcoma, tumori mammari, tumori cerebrali e tumori del surrene impone la diagnosi differenziale con la sindrome di Li-Fraumeni.

Infine, per il CM metastatico HER-2 negativo la presenza di una variante patogenetica può avere un impatto sulla scelta del trattamento antiblastico sistemico essendo disponibili inibitori di PARP per questo setting di pazienti; pertanto, a discrezione dell'oncologo ed in accordo con le linee guida internazionali e le norme di prescrivibilità nazionali dovrà essere proposto il test BRCA ogni qual volta ci possa essere utilità in ambito terapeutico.

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 associato a varianti patogenetiche di BRCA, i criteri di eleggibilità al test in queste pazienti sono stati recentemente rivisti in termini estensivi, con indicazione ad percorso di counseling più snello (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, alla diagnosi, a tutte le pazienti con carcinoma ovarico (CO)/carcinoma tubarico/carcinoma peritoneale invasivi non mucinoso e non borderline a prescindere dall'età di insorgenza e dalla storia familiare oncologica⁵⁰.

Criteri ulteriori per prendere in considerazione la valutazione oncogenetica, preliminare al test genetico BRCA, sono rappresentati dall'anamnesi personale di carcinoma prostatico e dal carcinoma pancreatico con anamnesi familiare oncologica positiva.

Vengono considerati eleggibili al counseling oncogenetico per il test BRCA i pazienti con anamnesi personale di carcinoma prostatico e varianti somatiche potenzialmente patogenetiche e familiarità nei seguenti casi:

- almeno un parente di primo grado a con carcinoma prostatico non Grade Group 1, secondo ISUP, in età < 60 anni;
- almeno 2 membri della famiglia con carcinoma prostatico non Grade Group 1; secondo ISUP, in età < 50 anni^{23, 39};

- parenti di primo grado con: CM <50 anni, tumore della mammella bilaterale, tumore della mammella triplo negativo, tumore dell'ovaio, tumore della mammella maschile, carcinoma pancreatico localmente avanzato; oppure casi di tumore della prostata con anamnesi familiare positiva per CM >50 anni in due parenti di I grado, per carcinoma ovarico, e/o carcinoma pancreatico.

Sono considerati eleggibili al counseling oncogenetico per il test BRCA, i pazienti con tumore del pancreas in caso di anamnesi familiare positiva di tumore del pancreas per:

- almeno 2 parenti di primo grado con adenocarcinoma del pancreas
- almeno 3 membri della famiglia con adenocarcinoma del pancreas³⁰.

Sono considerati eleggibili i pazienti con tumore del pancreas con anamnesi familiare positiva per parenti di primo grado con: CM <50 anni, tumore della mammella bilaterale, tumore della mammella triplo negativo, tumore dell'ovaio, tumore della mammella maschile, carcinoma prostatico; oppure casi di tumore del pancreas con anamnesi familiare positiva per CM >50 anni in due parenti di I grado, per carcinoma ovarico, e/o carcinoma prostatico.

Per il melanoma cutaneo familiare e/o multiplo, in linea con le raccomandazioni nazionali delle società scientifiche AIOM-IMI, dovranno essere avviate/i alla consulenza oncogenetica le/i pazienti con le seguenti caratteristiche:

- pazienti affette/i da melanoma cutaneo con storia familiare positiva per melanoma cutaneo (cioè presenza di almeno due membri tra parenti di primo/secondo grado affetti nello stesso ramo della famiglia, di cui almeno uno con età di diagnosi entro i 60 anni);
- pazienti con storia personale di melanoma cutaneo multiplo: diagnosi di almeno 2 melanomi cutanei, di cui la prima entro i 60 anni;
- pazienti con storia personale/familiare di melanoma cutaneo e adenocarcinoma pancreatico, melanoma uveale, mesotelioma pleurico o peritoneale, neoplasie renali, melanoma con inattivazione di BAP1, per un totale di almeno due diagnosi oncologiche.

In caso di test genetico positivo, il counseling pre-test sarà offerto ai familiari consanguinei di I e II grado maggiorenni per l'identificazione dei familiari a rischio.

Tabella 3. 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)			
Parentela materna			
Nonni			
Zii			
Parentela paterna			
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 pre-test e sottoscritto il consenso informato. L'analisi genetica proposta a seguito della consulenza pre-test può essere condotta utilizzando la strategia del singolo gene o dei geni candidati oppure utilizzando test genetici a pannello più o meno ampi a seconda delle strategie organizzative del laboratorio.

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 ed inseriti nell'elenco dei medici prescrittori come da decreto regionale (**Allegato 1**). 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 05/12/2019, con indicazione del **codice di esenzione D99 per la sindrome ereditaria della mammella e/o dell'ovaio e tumori correlati e R99 per le sindromi ereditarie del colon**. Per quel che concerne, i tumori della prostata e del pancreas con anamnesi familiare oncologica positiva, il GOM Tumori Ereditari garantirà l'appropriatezza prescrittiva del test genetico BRCA, volto alla definizione di sindromi tumorali ereditarie solo nei casi con familiarità suggestiva di predisposizione genetica, al fine di non gravare sul budget regionale messo a disposizione dal decreto n. 100 del 05/12/2019.

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 variante 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 mirato sulla scorta della variante patogenetica identificata in famiglia** 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 eredo-familiari" 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 l'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 il paziente per cui si sospetti una forma tumorale ereditaria sia deceduto o non disponibile ad effettuare alcun approfondimento diagnostico, il soggetto sano potrà rivolgersi al “GOM tumori eredo-familiari” 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 variante 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 SINDROMI TUMORALI EREDITARIE DEL COLON-RETTO E DELL'ENDOMETRIO

4.1.1 Sindrome di Lynch e tumore dell'endometrio ereditario (MAPPE 1.6.1, 1.6.2)⁶²

Per la diagnosi di Sindrome di Lynch esistono criteri di sospetto clinico basati su caratteristiche cliniche del paziente, istopatologiche/molecolari del tumore e familiari.

Su tessuto tumorale di pazienti con CCR e di tumori dell'endometrio, con immunoistochimica (IHC) può essere diagnosticato deficit del MMR, con mancata espressione delle proteine codificate dai geni MMR oppure instabilità dei microsatelliti (MSI). L'identificazione di instabilità o di mancata espressione di proteine suggerisce la presenza di mutazioni germinali in uno dei geni del MMR associati alla Sindrome di Lynch e rappresenta uno dei criteri di eleggibilità alla consulenza e al test genetico germinale per tale sindrome.

I criteri di selezione dei pazienti con sospetta Sindrome di Lynch sono riportati dai Criteri di Bethesda, che alle caratteristiche tumorali associano caratteristiche del paziente e familiari. Tra le caratteristiche del paziente: insorgenza della neoplasia in giovane età (<50 anni); carcinomi del colon multipli, sincroni o metacroni; polipi associati a CRC. Tra le caratteristiche familiari: più casi di cancro nello stesso ramo parentale, materno o paterno, in familiari di I e/o II grado; almeno un caso in giovane età <50 anni tra parenti di I e/o II grado. Ai pazienti che rispondono a tali criteri viene prescritto il test genetico germinale.

Test per la caratterizzazione molecolare del CRC

- *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 e dei nuovi casi di carcinomi dell'endometrio, 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 ed eventualmente 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.
- nel tumore endometriale, la mancata espressione di MLH1 (+/- PMS2-) e una storia familiare non suggestiva per sindrome ereditaria, suggeriscono l'esecuzione del test di metilazione del promotore MLH1.
- in caso di espressione immunoistochimica 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).

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).

Test della mutazione p.V600E del gene BRAF e della ipermetilazione del promotore di MLH1

L'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 ipermetilazione del promotore del gene MLH1 consente di effettuare l'analisi differenziale anche nel carcinoma dell'endometrio per il quale, in circa il 70% dei casi, difetti del MMR che si identificano nel tessuto tumorale sono alterazioni somatiche acquisite e riguardano l'ipermetilazione del promotore del gene MLH1.

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 su sangue per l'individuazione di varianti patogenetiche germinali dei geni MMR

L'analisi di mutazione per l'individuazione di varianti patogenetiche germinali nel probando 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, piccole inserzioni e delezioni (InDels) e ampi riarrangiamenti genici (es. delezioni di uno o più esoni o dell'intero gene).

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

4.1.2 Poliposi Adenomatose Familiari (FAP) (mappa 1.6.3)

Il test verrà eseguito su DNA estratto da sangue periferico e consisterà nell'analisi mediante sequenziamento delle regioni codificanti e delle adiacenti regioni introniche dei geni APC, MUTYH. Tale test permetterà di individuare le mutazioni puntiformi, piccole inserzioni e delezioni (InDels) e ampi riarrangiamenti genici (es. delezioni di uno o più esoni o dell'intero gene).

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

4.1.3 Poliposi Amartomatose Familiari (mappa 1.6.4)

Il test verrà eseguito su DNA estratto da sangue periferico e consisterà nell'analisi mediante sequenziamento delle regioni codificanti e delle adiacenti regioni introniche dei geni PTEN, STK11. Tale test permetterà di individuare le mutazioni puntiformi, piccole inserzioni e delezioni (InDels) e ampi riarrangiamenti genici (es. delezioni di uno o più esoni o dell'intero gene).

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

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.

4.1.5 Interpretazione delle varianti

L'interpretazione del significato clinico delle varianti identificate e la loro classificazione saranno effettuate seguendo le linee guida dell'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (Richards S et al., Genet Med 2015).

L'esito del test darà tre possibili risultati:

- a) test informativo o positivo che identifica una variante a chiaro significato patogenetico o possibilmente patogenetico;
- b) test negativo, ovvero il soggetto non presenta la variante patogenetica riscontrata in famiglia;
- c) test negativo non informativo ovvero mancata identificazione di varianti patogenetiche o probabilmente patogenetiche oppure identificazione di varianti di sequenza alle quali non è al momento possibile attribuire un significato clinico certo, definite varianti a significato clinico non noto (*Variant of Unknown Significance - 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, l'aggiornamento dovrà essere comunicato al clinico di riferimento per rivalutare le implicazioni preventive e/o terapeutiche per la paziente e riconsiderare il percorso dei familiari. Anche qualora la VUS sia riclassificata come non patogenetica, variante benigna, è indispensabile che l'aggiornamento venga comunicato al clinico per le opportune considerazioni del caso.

4.2 CARCINOMA DELLA MAMMELLA, DELL'OVAIO, DELLA PROSTATA E DEL PANCREAS EREDITARI (MAPPE 1.6.5, 1.6.6, 1.6.7, 1.6.8)

Al fine di snellire i modelli prescrittivi per i probandi e per i familiari di pazienti con variante patogenetica nota di BRCA, viene proposto l'utilizzo di una sola voce descrittiva che includa l'intera prestazione relativa al test genetico.

Nel CM trova ad oggi indicazione il solo test germinale, effettuato 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.

Nel CPa trova ad oggi indicazione il solo test germinale, effettuato su sangue.

Nel CPr 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 su sangue per l'individuazione di varianti patogenetiche germinali (mammella, ovaio, pancreas, prostata)

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 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 e ampi riarrangiamenti genici (es. delezioni di uno o più esoni o dell'intero gene) che costituiscono il restante 10%. L'analisi dei grossi riarrangiamenti dei geni BRCA1 e BRCA2 sarà eseguita anche mediante MLPA nel caso in cui l'analisi mediante NGS risultasse negativa (**Figura 1**).

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

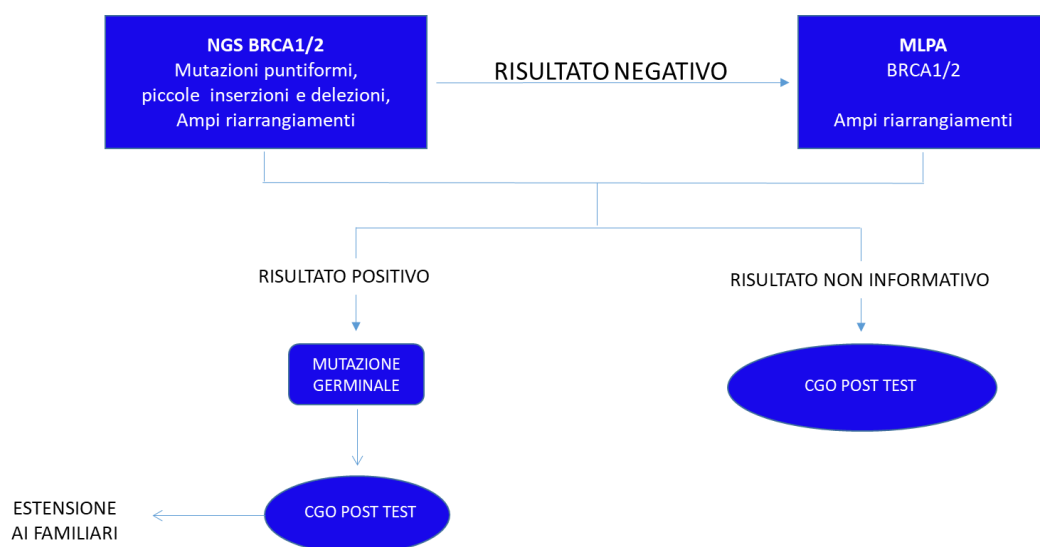


Figura 1. Test BRCA su sangue

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

Nel CO e per il carcinoma prostatico, 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/introni, come già descritto per l'analisi su sangue. Per il test somatico, i preparati istologici devono essere valutati da un patologo che individui le aree più rappresentative della lesione e con maggiore quantità di cellule tumorali. Il campione chirurgico da sottoporre ad analisi molecolare deve essere ritenuto idoneo ($\geq 20\%$ di cellule neoplastiche nel campione). Il test su tessuto presenta ancora delle problematiche tecniche che lo limitano a selezionati laboratori specializzati. I laboratori devono offrire un test validato e risultati disponibili in tempi rapidi.

Le varianti identificate saranno confermate mediante Sanger Sequencing oppure. Nel caso di mutazioni somatiche rilevate con bassa frequenza allelica o nel caso di grossi riarrangiamenti genici, l'analisi mediante NGS sarà ripetuta (**Figura 2**).

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

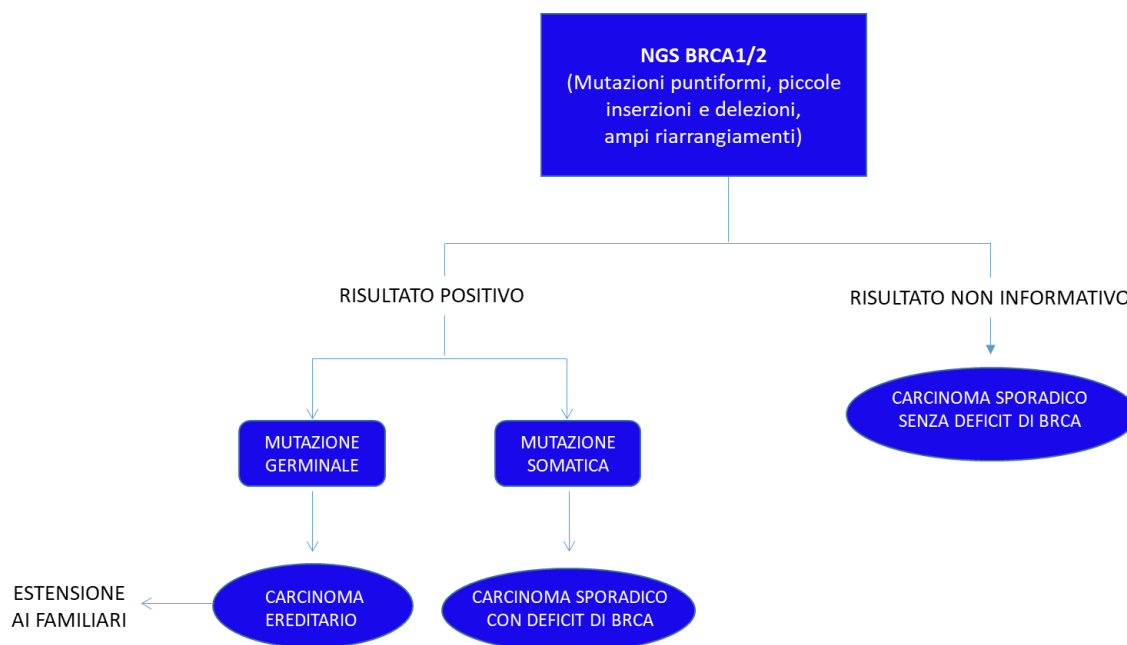


Figura 2. Test BRCA screening su tessuto tumorale

4.2.3 Test per il familiare

Sia nei casi di carcinoma della mammella sia in quelli di carcinoma dell'ovaio, prostata o pancreas, 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 4-6 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 tre possibili risultati:

- a) test informativo o positivo che identifica una variante a chiaro significato patogenetico;
- b) test negativo, ovvero assenza della variante patogenetica riscontrata in famiglia;
- c) test negativo non informativo ovvero mancata identificazione di varianti patogenetiche o probabilmente patogenetiche oppure identificazione di varianti di sequenza alle quali non è al momento possibile attribuire un significato clinico certo, definite varianti a significato clinico non noto (*Variant of Unknown Significance - 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, l'aggiornamento dovrà essere comunicato al clinico di riferimento per rivalutare le implicazioni preventive e/o terapeutiche per la paziente e riconsiderare il percorso dei familiari. Anche qualora la VUS sia riclassificata come non patogenetica, variante benigna, è indispensabile che l'aggiornamento venga comunicato al clinico per le opportune considerazioni del caso.

4.2.5 Test genetico per altri geni noti

Il clinico, coinvolto nel counseling pre-test e/o nella fase di counseling post-test, potrà valutare l'opportunità di un approfondimento molecolare, offrendo al paziente la possibilità di effettuare un test genetico per altri geni (TP53, PTEN, CDH1, PALB2, CHEK2, ATM, BARD1, BRIP1, RAD51C, RAD51D), in caso di anamnesi familiare oncologica suggestiva per sindromi tumorali ereditarie minori. L'approfondimento genetico dovrà essere contemplato nel tariffario regionale secondo le stesse norme di prescrizione del test di screening di BRCA per il primo test genetico ed eventualmente quale test genetico mirato per l'estensione ai familiari in caso di identificazione di variante patogenetica.

4.3 Melanoma cutaneo familiare e/o multiplo (MAPPA 1.6.9)

Per richiedere l'analisi di alterazioni dei geni responsabili per il melanoma cutaneo familiare sul probando si utilizzerà la voce "Test MELANOMA FAMILIARE 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 MELANOMA FAMILIARE 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 CDKN2A e CDK4.

Il Test MELANOMA FAMILIARE 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 BAP1, POT1, ACD, TERF2IP, MITF, ATM, PALB2.

4.3.1 Test per il familiare

Nei casi di Melanoma Familiare 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.

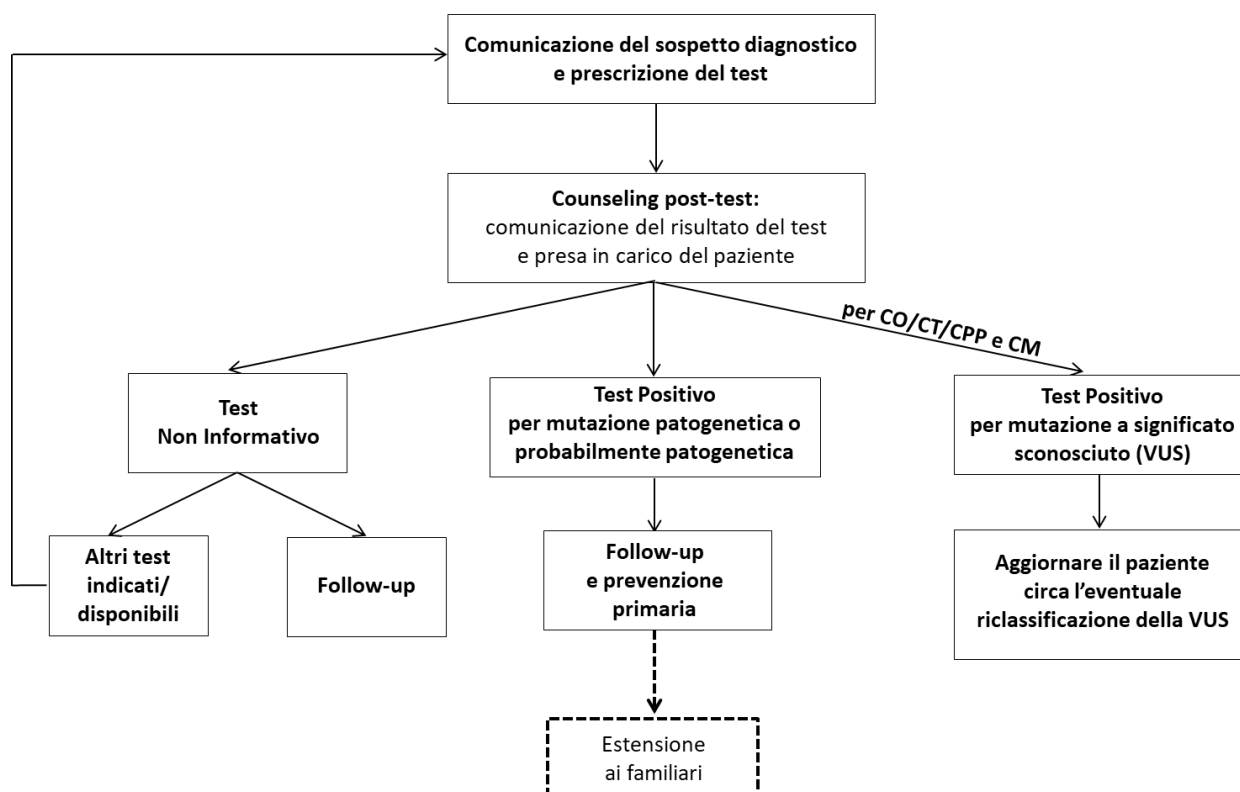
5. IL COUNSELING ONCOGENETICO POST-TEST

In corso di counseling oncogenetico post-test, verrà rivalutato il rischio oncologico sulla base del risultato del test genetico. In caso di test genetico positivo per varianti patogenetiche, verranno discusse le diverse strategie preventive disponibili e verrà personalizzato il programma preventivo in base all'anamnesi personale del soggetto.

In caso di test genetico negativo non informativo, verrà comunque preso in considerazione un programma preventivo adeguato sulla base della valutazione del rischio oncologico *a priori* sebbene in assenza di varianti patogenetiche identificate, sussistendo l'ipotesi clinica di sindrome tumorale ereditaria sulla base dell'anamnesi familiare oncologica. Infine, qualora il clinico lo ritenga opportuno, verrà proposto un'ulteriore indagine genetica, sulla base delle conoscenze disponibili in tale settore, soprattutto qualora l'identificazione di varianti patogenetiche in geni a più bassa penetranza possano avere un ruolo rilevante in termini di prevenzione oncologica.

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 variante patogenetica. Tale codice vale anche per i soggetti con test genetico negativo non informativo con alta familiarità, sebbene non siano state rilevate varianti patogenetiche con le attuali metodiche di laboratorio previa opportuna certificazione del GOM (**Allegato 2**).

Per i soggetti, pazienti o familiari, con variante 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 (**Allegato 2**). Alla luce dei continui avanzamenti nel settore dei tumori eredo-familiari, viene proposto un ampliamento delle prestazioni che dovrebbero essere coperte da esenzione ticket, tuttavia, è opportuno un nuovo decreto regionale non ancora disponibile (**Allegato 3**).

Il soggetto con la relazione clinica rilasciata dal “GOM tumori eredo-familiari”, valida per la certificazione di esenzione D97 per la sindrome ereditaria della mammella e/o dell'ovaio o per la certificazione 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 la relazione di counseling oncogenetico che comprende le indicazioni delle prestazioni a cui sottoporsi e la tempistica prevista.

Il GOM dei Tuori Ereditari, 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) o per la Sindrome del melanoma cutaneo familiare e/o multiplo (RB0071)

Il clinico, in consulenza post-test, stilerà una relazione di counseling oncogenetico con le indicazioni del programma di prevenzione idoneo, definito sulla base della specifica variante patogenetica identificata anche a carico di geni minori, consentendo l'attribuzione del codice di esenzione D97.

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

Per le pazienti portatrici di varianti patogenetiche nei geni *BRCA1/2* o a carico di geni minori, 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-test^{63,64, 65}.

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/o chirurgia profilattica.

Nella **tabella 4a** sono descritte le misure preventive e le prestazioni coperte dal **codice di esenzione D97 per la sorveglianza clinico-strumentale** e/o per le misure previste **per la chirurgia preventiva (tabella 4b)** dei soggetti sani ad alto rischio oncologico sulla base della predisposizione genetica BRCA-correlata.

Il codice di esenzione D97 verrà attribuito anche ai soggetti portatori di varianti patogenetiche a carico di geni minori o con test genetico negativo non informativo ma con alta familiarità.

Gli studi riguardanti la sorveglianza clinico-strumentale con ecografia transvaginale e CA125 per la prevenzione secondaria del tumore delle tube/ovaie associato a varianti patogenetiche dei geni *BRCA1/2* non ne hanno dimostrato l'efficacia preventiva; pertanto, per le donne carrier di varianti patogenetiche dei geni *BRCA1/2* è fortemente raccomandata la salpingo-ovariectomia profilattica a partire dai 35-40 anni di età, entro i 40 anni per le carrier *BRCA1* ed entro i 45 anni per le carrier *BRCA2*, e dopo il completamento del proprio progetto familiare.

Vi è un incremento modesto (RR=1.48; IC 95% 1.01-2.16) del rischio per il tumore del colon-retto associato alle varianti patogenetiche del gene *BRCA1* rispetto alla popolazione generale,

pertanto per i carrier di varianti patogenetiche del gene BRCA1 è opportuno seguire le raccomandazioni valide per lo screening della popolazione generale che suggerisce di effettuare una prima colonscopia a partire dai 45-50 anni e di tener conto dell'anamnesi familiare oncologica di tumori del colon-retto^{66,67}.

5.4 Farmacoprevenzione

Nelle donne carrier di varianti patogenetiche dei geni BRCA1/2 è previsto, a scopo farmacopreventivo, l'utilizzo della pillola anticoncezionale estro-progestinica, in quanto è dimostrato ridurre il rischio di tumore delle ovaie, sebbene comporti un rischio minimo di tumore mammario non statisticamente significativo. Sebbene, sia riportato che a partire dai 25 anni di età, l'utilizzo della pillola anticoncezionale estro-progestinica nelle fasi iniziali aumenti il rischio di tumore delle ovaie, delle mammelle e dell'endometrio; successivamente, vi è una riduzione del rischio cumulativo statisticamente significativo di sviluppare tumore delle ovaie⁶⁸. Inoltre, è riportato un rischio aumentato di tumore mammario nelle donne carrier BRCA1 che utilizzano gli anticoncezionali prima dei 25 anni, ma non vi è un'associazione negativa per queste stesse donne che ne fanno uso dopo i 25 anni^{69, 70}.

5.5 Chirurgia di riduzione del rischio per le donne portatrici di varianti patogenetiche in BRCA1 e BRCA2 o in geni minori

Per le pazienti con tumore della mammella BRCA-correlato, candidate ad intervento conservativo, può essere discussa la possibilità di eseguire un intervento di mastectomia piuttosto che un intervento conservativo di quadrantectomia, al fine di ridurre il rischio di un secondo tumore omolaterale e di ovviare alle problematiche ricostruttive che insorgerebbero in caso di necessità di un intervento di mastectomia dopo quadrantectomia e radioterapia. Inoltre, le pazienti potranno valutare la possibilità di una mastectomia di riduzione del rischio per la mammella controlaterale per ridurre significativamente il rischio di tumore mammario all'altra mammella. Con gli specialisti del GOM tumori eredo-familiari, le pazienti valuteranno e discuteranno i vantaggi di tale procedura di riduzione del rischio oltre ai potenziali limiti ad essa associata.

Per le donne sane, carrier di varianti patogenetiche BRCA, potrà essere presa in considerazione la mastectomia bilaterale di riduzione del rischio associata a ricostruzione, quale opzione disponibile tra le misure di prevenzione, in quanto determina una riduzione dell'incidenza di tumori della mammella del 90-95% circa.

La mastectomia profilattica bilaterale, mastectomia di riduzione del rischio, potrà essere valutata anche dalle donne carrier di varianti patogenetiche dei geni TP53 e PALB2.

Non vi sono evidenze scientifiche sufficienti per raccomandare la mastectomia di riduzione del

rischio in soggetti portatori di varianti a carico dei geni CHEK2, ATM, BARD1, BRIP1. In queste donne, è da preferire la sorveglianza clinico-strumentale per la gestione del rischio oncologico. Per le donne carrier di varianti patogenetiche di CHEK2, ATM, BARD1, BRIP1 la mastectomia di riduzione del rischio potrebbe essere valutata solo sulla base dell'anamnesi familiare oncologica, sebbene non ci siano forti dati di evidenza a favore.

Nelle donne carrier di varianti patogenetiche del gene BRCA1, è fortemente raccomandata la salpingo-ovariectomia profilattica a partire dai 35 anni e da espletarsi entro i 40 anni; tale procedura è raccomandata a partire dai 40 anni e da espletarsi entro i 45 anni per le donne carrier BRCA2; in entrambi i casi una volta completato il proprio progetto familiare. Gli interventi di chirurgia profilattica sono coperti dal codice di esenzione ticket D97 e sono offerti dal sistema sanitario regionale (SSR) in regime di convenzione.

La salpingo-ovariectomia profilattica è raccomandata altresì per le donne carrier di varianti patogenetiche a carico dei geni RAD51C, RAD51D, BRIP1 in accordo con le linee guida internazionali.

La salpingo-ovariectomia profilattica prevede un protocollo *ad hoc* sia per la procedura chirurgica stessa che per il successivo esame istologico; pertanto, va effettuata da ginecologi esperti⁶⁴.

In **tabella 4b** sono indicate le misure di chirurgia di riduzione del rischio per i soggetti ad alto rischio oncologico sulla base della predisposizione genetica BRCA-correlata o per altri geni ad alta penetranza.

5.6 Sindrome menopausale: effetti a breve, medio e lungo termine della deprivazione estrogenica correlati alla salpingo-ovariectomia profilattica

Con il termine di “sindrome menopausale” si definisce l'insieme di sintomi e segni dovuti alla caduta dei livelli estrogenici circolanti con valori di 17-β estradiolo <20 pg/mL. Tale deprivazione estrogenica si verifica in seguito alla salpingo-ovariectomia bilaterale nelle donne carrier BRCA sane o nelle donne sottoposte a terapia ormonale adiuvante con blocco estrogenico totale (LHRH analogo con inibitore delle aromatasi) per un tumore mammario in stadio precoce o per un tumore mammario ormonosensibile. Nelle donne sottoposte a chirurgia profilattica delle tube/ovaie una quota di estrogeni continua ad essere prodotta a livello extragonadico, derivante dall'aromatizzazione degli androgeni surrenalici. Per le donne carrier di varianti patogenetiche a carico dei geni BRCA1/2 sottoposte a salpingo-ovariectomia profilattica, va presa in considerazione la conseguente sindrome menopausale, caratterizzata dagli effetti a breve, medio e lungo termine della deprivazione estrogenica.

Gli effetti a breve termine, che colpiscono il 25-50% delle donne, sono sintomi neurovegetativi e disturbi psicologici, legati al brusco calo dell'effetto colinergico e neuroprotettivo degli

estrogeni. I sintomi neurovegetativi sono rappresentati da palpitazioni, cefalea, alterazioni del sonno, sudorazioni, vampate di calore associate a sudorazioni e cardiopalmo, seguite da brividi. Nelle donne in cui la menopausa è stata indotta da ovariectomia bilaterale sono più intense, persistenti e irreversibili. I disturbi psicologici sono: irritabilità e ansia, tendenza a deprimersi, riduzione dell'autostima, disturbi della memoria e della capacità di concentrazione, disturbi della libido e turbe dell'umore.

Gli effetti a medio termine, che hanno un'incidenza del 45-50%, sono soprattutto disturbi urogenitali e legati all'atrofia del connettivo. I disturbi genitali sono legati all'atrofia vulvo-vaginale, che si determina per la mancanza dell'effetto trofico degli estrogeni sulla mucosa vaginale con infezioni vaginali ricorrenti, prurito vulvare/vaginale e dispareunia. Gli effetti sull'apparato urinario sono: disuria, nicturia, incontinenza urinaria, cistiti recidivanti e tenesmo vescicale. Gli effetti della deprivazione estrogenica legati all'atrofia del connettivo sono: assottigliamento e secchezza della cute con comparsa di rughe, unghie fragili, secchezza e perdita capelli, dolori e deformità articolari e sanguinamento gengivale

Gli effetti a lungo termine sono rappresentati dall'osteoporosi, dalle malattie cardiovascolari e dai disturbi cognitivi. Gli estrogeni stimolano il riassorbimento renale di calcio, l'assorbimento intestinale di calcio, il processo di neoformazione ossea, inibiscono il processo di riassorbimento osso ed hanno un'azione diretta sull'osso. L'osteoporosi è quindi dovuta ad una perdita della massa ossea con riduzione della densità ossea, rapido assottigliamento, rarefazione e distruzione della struttura ossea, per cui vi è una maggior esposizione alle fratture per traumi minimi (colonna, avambraccio, femore). Nelle donne affette da carcinoma della mammella vi è un aumento del rischio di frattura di circa il 20% rispetto alle donne sane di pari età, in quanto vi è un'accelerazione della perdita di massa ossea legata alla chemioterapia, agli analoghi LHRH e agli inibitori delle aromatasi; solo il tamoxifene ha un effetto protettivo. L'assenza dell'effetto trofico degli estrogeni sulla muscolatura cardiovascolare e sulla parete vascolare dell'endotelio insieme all'alterazione del metabolismo lipidico (aumento LDL, riduzione HDL, aumento trigliceridi) e ad alterazioni del metabolismo glucidico (ridotta tolleranza glucidica, iperinsulinemia, diabete mellito) dovute alla carenza estrogenica, causano gli effetti cardiovascolari a lungo termine con aumento del rischio di aterosclerosi e di patologie cardiovascolari ed incremento della mortalità per patologie cardiovascolari in menopausa.

Pertanto, questi aspetti che complessivamente riguardano la salute della donna vanno presi in considerazione tempestivamente ed in tempi idonei da parte dei professionisti del GOM tumori eredo-familiari, coinvolti nella gestione nel lungo periodo delle donne carrier BRCA.

5.7 Terapia ormonale sostitutiva nelle carrier BRCA1/2

Nelle donne sane, carrier di varianti patogenetiche dei geni BRCA1/2, sottoposte a salpingo-ovariectomia profilattica, è previsto l'utilizzo di terapia ormonale sostitutiva per contrastare gli effetti a breve, medio e lungo termine della menopausa precoce iatrogena. Infatti, ampi studi hanno dimostrato che la terapia ormonale sostitutiva in queste donne non determina un rischio statisticamente significativo di tumore mammario. La terapia ormonale sostitutiva non può essere prescritta a donne carrier BRCA1/2 con pregressa diagnosi di tumore mammario^{71, 72}.

Tabella 4a. Frequenza e tipo di prestazioni assistenziali coperte dal codice di esenzione D97 per la sorveglianza clinico-strumentale per i soggetti ad alto rischio oncologico sulla base della predisposizione genetica BRCA-correlata o per altri geni ad alta penetranza

Genere	Stato Mutazionale	Sede	Esame	Frequenza
Donne (dai 25 anni o dai 10 anni precedenti alla diagnosi più precoce in famiglia)	Carrier BRCA1/2, TP53, PTEN, PALB2, CHEK2, ATM Test negativo non informativo (con alta familiarità)	Mammella	Esame clinico senologico* Ecografia mammaria Mammografia** RMN mammelle + mdc	Semestrale Semestrale Annuale Annuale
	Carrier BRCA1/2	Tube/ovaie (xx)	Visita Ginecologica Eco pelvica transvaginale Ca125	Semestrale Semestrale Semestrale
	Carrier BRCA1	Colon-retto***	SOF Colonscopia	***
	Carrier BRCA2	Cute	Visita dermatologica (prevenzione melanoma)	Annuale xxxx
	Carrier BRCA2	Occhio	Visita Oculistica con esame fondo oculare (prevenzione melanoma corioide)	Annuale
Dai 50 anni (x)	Carrier BRCA2	Pancreas	RM addome con mdc	Annuale
Uomini (dai 40 anni)	Carrier BRCA1/2, PALB2, TP53	Mammella	Esame clinico senologico* Ecografia mammaria Mammografia	Annuali
	Carrier BRCA1/2	Prostata	PSA sierico Visita urologica	Annuale Annuale
	Carrier BRCA1	Colon-retto***	SOF Colonscopia	***
	Carrier BRCA2	Cute	Visita dermatologica (prevenzione melanoma)	Annuale xxxx
	Carrier BRCA2	Occhio	Visita Oculistica con esame fondo oculare (prevenzione melanoma corioide)	Annuale
Dai 50 anni (x)	Carrier BRCA2	Pancreas	RM addome con mdc	Annuale

*esame clinico senologico oppure visita oncologica a seconda dell'offerta delle Strutture Sanitarie; **nelle donne giovani il radiologo può scegliere di effettuare la tomosintesi; ***simile allo screening della popolazione generale o individualizzato sulla base dell'anamnesi familiare oncologica di tumori del colon; (x) o dai 10 anni precedenti la diagnosi di casi di tumore pancreatico più precoci in famiglia; SOF=Sangue Occulto Feci; (XX) di limitata efficacia preventiva, da consigliare in attesa di raggiungere l'età adeguata a sottoporsi a salpingo-ovariectomia preventiva; (xxxx) o secondo indicazione del dermatologo in caso di assenza di nevi

Tabella 4b. Chirurgia di riduzione del rischio per i soggetti ad alto rischio oncologico sulla base della predisposizione genetica BRCA-correlata o per altri geni ad alta penetranza

CHIRURGIA DI RIDUZIONE DEL RISCHIO (SOLO PER LE DONNE)		
Carrier BRCA1/2, TP53, PALB2, PTEN	Mastectomia di riduzione del rischio bilaterale con ricostruzione contestuale (offerta in casi selezionati dal SSN e/o SSR)	DRG 461***
Carrier BRCA1/2, RAD51C, RAD51D, BRIP1	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 anni per le carrier BRCA2)	DRG 461***

***ICD 7th 2007

5.8 Programma preventivo per la sindrome di Lynch e per il tumore dell'endometrio ereditario

L'esito del test genetico per i pazienti affetti da neoplasia non cambia il programma terapeutico ma può essere utile a scopo preventivo per il paziente stesso e per i familiari⁷³.

In **tabella 5** sono indicate le misure preventive raccomandate, incluse nelle prestazioni coperte dal codice di esenzione per le malattie rare RBG021.

Le donne sane con sindrome di Lynch dovrebbero essere sottoposte a sorveglianza a partire dai 35 anni, età che va però personalizzata in base alla specifica variante patogenetica identificata, fattori di rischio individuali e storia familiare; la sorveglianza endometriale va effettuata mediante ecografia transvaginale annuale e biopsia endometriale annuale/biennale fino alla chirurgia di riduzione del rischio, ovvero l'isterectomia e la contestuale annessectomia bilaterale per la prevenzione del cancro ovarico) al termine del programma procreativo e preferibilmente entro i 40 anni. Essa, infatti, rappresenta l'unico mezzo efficace per ridurre il rischio di tumore dell'endometrio; inoltre, alle donne sottoposte a chirurgia demolitiva in età premenopausale, dovrebbe essere proposta la terapia sostitutiva estrogenica⁷³.

Per la sindrome di Lynch, non vi sono vere e proprie linee guida per la chirurgia profilattica ma vi sono tre modelli teorici di prevenzione⁷⁴.

La chirurgia profilattica si potrebbe considerare secondo tre modelli teorici⁷⁴:

- Primaria, in cui la colectomia profilattica potrebbe essere considerata
 - a) nelle famiglie con alta penetranza ed età di insorgenza precoce di tumore,
 - b) nel caso di indicazione all'istero-annessiectomia, in quanto le donne con sindrome di Lynch affette da carcinoma endometriale (CE) hanno un rischio 40 volte superiore di sviluppare CCR)
- Secondaria: colectomia segmentaria (CS) o colectomia totale (CT) in base alla sede della lesione. Pur suggerendo un beneficio della CT, tre metanalisi non hanno però mostrato una associazione statisticamente significativa della CS con una riduzione della sopravvivenza. Inoltre, non vi sono dati su morbidità e mortalità della CS vs CT nè sulle sequele di tipo funzionale post-chirurgia.
- Terziaria: non vi sono raccomandazioni sulla scelta fra trattamento endoscopico o chirurgico. Probabilmente in futuro le raccomandazioni alla CT saranno rivolte ai carriers di varianti geniche a più alto rischio di CCR metacrono.

Tabella 5. 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 20-25 anni)	Annuale Biennale
			Colonscopia (da un'età inferiore di 5 anni al caso più precoce nella famiglia)	Annuale Biennale
			Sorveglianza endoscopica colon residuo (paziente che ha già subito intervento di colectomia parziale)	Annuale
		Altri organi (stomaco, tenue, vie urinarie, cute)	Discutere con le persone sulla possibilità di controlli (citologia urinaria, ecografia addome) con scarsa evidenza di efficacia (raccomandabile l'EGDscopia con valutazione di fattori di rischio dai 30-35 anni) Visita dermatologica (per carcinomi sebacei)	Annuale Ogni 1-2 anni
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 e dai 30-35 anni	
CHIRURGIA PROFILATTICA				
Carrier MMR	Vedere testo			

5.9 Programma preventivo per paziente FAP

L'esito del test genetico, per il paziente affetto da patologia neoplastica portatore di una variante patogenetica, non cambia il programma terapeutico ma può essere utile a scopo preventivo per il paziente stesso e per i familiari.

Le misure preventive raccomandate, incluse nelle prestazioni coperte dal codice di esenzione per le malattie rare RB0050, sono descritte in **tabella 6**.

Non c'è consenso su tipo e timing della colectomia nelle FAP/MAP, senz'altro l'obiettivo è di intervenire prima dell'insorgenza del CCR. L'indicazione è la presenza di multipli polipi >10 mm ed il rapido aumento del numero di polipi. La scelta del tipo di chirurgia, tra ileo-retto anastomosi ed ileo-pouch anastomosi anale oltre che tener conto del numero di polipi rettali < o > di 20 deve considerare anche altre condizioni: severità del fenotipo, conservazione delle funzioni evacuative, sessuale, urologica, fertilità e la qualità di vita complessiva. La chirurgia laparoscopica è correlata ad una minore incidenza di sviluppo di desmoidi rispetto alla chirurgia tradizionale. Dopo la colectomia la sorveglianza prosegue con i controlli endoscopici periodici del retto residuo e del tratto digestivo superiore⁷⁵.

Tabella 6. 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 (individuo già sottoposto ad intervento di colectomia parziale)	Annuale
		Altri organi (digerente superiore)	EGDscopia (dai 30 anni o prima dell'intervento di colectomia)	
		Altri organi (encefalo, tenue, fegato*)	Mancano evidenze (videocapsula tenue in casi selezionati)	
		Altri organi (tiroide)	Ecografia tiroide (dai 15 anni)	Annuale
CHIRURGIA PROFILATTICA				
Carrier APC	Vedere testo			

*per epatoblastoma

5.10 Chirurgia di riduzione del rischio: 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 9th 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 "Suscettibilità 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 singole 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).

5.11 Programma preventivo per la sindrome del melanoma cutaneo familiare e/o multiplo

L'esito del test genetico, per il paziente affetto da neoplasia portatore di una variante patogenetica, non cambia il programma clinico ma può essere utile a scopo preventivo per il paziente stesso e per i familiari.

Le misure preventive raccomandate, incluse nelle prestazioni coperte dal codice di esenzione per le malattie rare RB0071 sono:

- visita dermatologica ogni 4-6 mesi a seconda delle altre caratteristiche fenotipiche individuali;
- a partire dall'età di dieci anni, i membri della famiglia a rischio dovrebbero sottoporsi ad una prima visita dermatologica con caratterizzazione documentata, possibilmente anche fotografica, degli eventuali nevi;
- evitare assolutamente l'esposizione solare, pur in condizioni di protezione dalla radiazione ultravioletta, durante il periodo di maggiore irraggiamento considerato indicativamente dalle ore 11 alle ore 15;
- fare adeguato uso delle misure protettive dalla radiazione solare anche mediante indumenti, cappelli, occhiali e filtri protettivi ad ampio spettro A e B
- autoesame mensile della pelle secondo le regole dell'ABCDE (osservando i cambiamenti dei nevi sulla base dell'asimmetria, dei bordi, del colore, delle dimensioni e dell'evoluzione).

Durante la pubertà e la gravidanza il controllo deve essere più frequente.

Le indicazioni per la asportazione chirurgica di lesioni pigmentate, in caso di modificazione sospetta, sono le stesse della popolazione generale.

6. COUNSELING PER GRAVIDANZA E FERTILITA' NELLE DONNE CARRIER DI VARIANTI PATOGENETICHE DEI GENI BRCA

6.1 Gravidanza

Il rischio cumulativo di ammalarsi di tumore mammario nelle donne in età riproduttiva è stimato essere del 4% nella fascia di età 21-30 anni, del 24% nella fascia di età 31-40 anni e del 43% nella fascia di età 41-50 anni per le portatrici di varianti patogenetiche del gene BRCA1. Il rischio cumulativo di ammalarsi di tumore mammario nelle donne in età riproduttiva è stimato essere del 4% nella fascia di età 21-30 anni, del 13% nella fascia di età 31-40 anni e del 35% nella fascia di età 41-50 anni per le portatrici di varianti patogenetiche del gene BRCA2⁶³.

Il desiderio riproduttivo rappresenta una priorità per molte giovani donne portatrici di variante patogenetica (VP) di BRCA sia sane che affette.

Nell'ottica della maggiore efficacia delle terapie e del miglioramento della prognosi ottenuti negli ultimi decenni, la vita dopo la malattia è da tenere in considerazione fin dal momento della pianificazione del percorso di cura. Diversi studi hanno dimostrato che la gravidanza è sicura nelle donne con storia di tumore mammario, poiché non aumenta il rischio di ricaduta neppure nelle donne con recettori ormonali positivi né di malformazioni fetali⁷⁶⁻⁷⁹. Gli stessi dati sembrano emergere anche nelle pazienti portatrici di varianti patogenetiche di BRCA⁸⁰. In particolare, un recente studio condotto su circa 1200 donne di età ≤ 40 anni, portatrici di variante patogenetica di BRCA affette da carcinoma mammario, ha dimostrato che la gravidanza è sicura e non peggiora la prognosi anche in queste pazienti ed è associata ad outcome fetali favorevoli⁸¹. La gravidanza nel breve termine nel lungo termine risulta addirittura protettiva nei confronti dello sviluppo di questo tumore nelle donne portatrici di VP di BRCA1, mentre per le donne portatrici di VP di BRCA2 i dati sono meno solidi e probabilmente in queste pazienti la gravidanza è meno protettivo⁸¹.

6.2 Fertilità nelle donne carrier

Esistono alcuni dati sulla possibilità che la mutazione BRCA influenzi negativamente la funzionalità ovarica (rischio di insufficienza ovarica precoce e menopausa precoce) e quindi la fertilità, ma soprattutto le donne portatrici di VP di BRCA sono candidate a chirurgia profilattica ovarica in giovane età (35-40 anni per BRCA1 e 40-45 anni per BRCA2) e quindi hanno una finestra riproduttiva più corta⁸²⁻⁸⁴. Quindi la donna sana portatrice di VP di BRCA deve essere correttamente informata sull'opportunità di anticipare il momento fertilità rispetto alla donna non mutata. Le pazienti affette da tumore mammario potrebbero avere un rischio di infertilità aumentato anche per la tossicità ovarica legata ai trattamenti oncologici, come la chemioterapia. Molte gravidanze post-chemioterapia sono spontanee, anche nelle pazienti con VP di BRCA, ma

prima di iniziare la chemioterapia non è possibile sapere se la persona in questione svilupperà o meno infertilità come effetto collaterale⁸⁰. Quindi è fondamentale discutere di questo argomento con tutte le pazienti e le donne sane a rischio sulla base della predisposizione genetica e riferirle tempestivamente ai centri specialistici disponibili in regione Campania per valutare la possibilità di intraprendere eventuali tecniche di preservazione della fertilità o di riproduzione assistita, che sembrano essere sicure anche nelle pazienti portatrici di VP di BRCA⁸⁵.

6.3 Riproduzione e Preservazione della fertilità

La conservazione della potenzialità riproduttiva tra i pazienti oncologici giovani costituisce, a giusto titolo, una delle principali fonti di stress e preoccupazioni, giungendo in alcuni casi a condizionare i percorsi di cura. Spinti dalle preoccupazioni per le ricadute sulla vita riproduttiva e sessuale, alcuni pazienti finiscono per sospendere il trattamento ormonale nei tumori mammari. L'attenzione che da almeno venti anni si sta ponendo su questo aspetto così rilevante della qualità della vita dei pazienti, insieme con il miglioramento della prognosi a lungo termine di alcune neoplasie ed i progressi delle tecnologie riproduttive, ha portato allo sviluppo di una particolare disciplina definita *Oncofertilità* che si è rapidamente affermata. Una speciale categoria di pazienti che possono essere oggetto di cure per la tutela della capacità riproduttiva è costituita dalle donne con neoplasie della mammella associata a mutazione BRCA. Vanno altresì considerate per le ricadute sulla fertilità le donne sane portatrici di varianti patogenetiche nei geni BRCA. Come indicato in recenti articoli scientifici è possibile definire alcuni punti di riferimento per le pazienti con varianti patogenetiche in BRCA:

1. La gravidanza e l'allattamento non costituiscono condizioni tali da modificare la prognosi delle pazienti mutate affette da carcinoma mammario per le quali non va scoraggiato l'allattamento o una gravidanza successiva alla diagnosi.
2. Le carrier sane non hanno controindicazioni ad avere gravidanze o ad allattare, ma per la frequente associazione con una riduzione della riserva ovarica vanno incoraggiate a non ritardare la ricerca di una gravidanza oltre i 35 anni. Tale condizione, oggetto di numerose ricerche, può determinare inoltre una risposta insufficiente anche nei tentativi di stimolazione ovarica per preservazione di ovociti.
3. La necessità di eseguire trattamenti chirurgici di riduzione del rischio deve essere considerata nel counselling riproduttivo delle donne con mutazione del gene BRCA.
4. Non ci sono evidenze che mettano in evidenza un aumento del rischio di sviluppare l'insufficienza ovarica a seguito della chemioterapia nelle pazienti con mutazione, è opportuno che le strategie di preservazione della fertilità siano discusse con queste pazienti.

Anche a queste pazienti potrà essere offerta la somministrazione di GnRH analoghi per ottenere una temporanea soppressione ovarica durante il trattamento

5. La crioconservazione degli ovociti è un'efficace strategia di preservazione del patrimonio riproduttivo ed essa va offerta sia alle portatrici sane della mutazione che alle pazienti fette prima della chemioterapia. per queste pazienti per le note condizioni di rischio di sviluppare il tumore ovarico non può essere proposta la conservazione del tessuto ovarico se non in previsione di applicazione di tecniche di maturazione in vitro di ovociti, metodica sperimentale e pertanto proponibile solo in trial clinici.

La complessità del tema richiede che la presa in carico delle pazienti e delle carrier sane avvenga con una stretta collaborazione tra i GOM dei tumori eredo-familiari e i centri HUB di Oncofertilità presenti in Campania identificati dalla Regione. L'accesso e le procedure di crioconservazione dei gameti, in base al Decreto della Regione Campania DCA 2172019, sono a carico del Sistema Sanitario regionale, anche per le donne portatrici di varianti patogenetiche non affette da patologie oncologiche.

Tabella 6. Opzioni per il mantenimento della potenzialità riproduttiva nelle pazienti con varianti patogenetiche dei geni BRCA

Stato alla Diagnosi	Gravidanza	Allattamento	Crioconservazione ovociti	Crioconservazione tessuto ovarico	GnRHA Analoghi
Carrier sana	SI	SI	SI	NO	NO
Neoplasia Mammella	SI	SI	SI	NO	DUBBIA
Neoplasia ovarica	SI	SI	Solo casi selezionati	NO	NO

7. ORGANIZZAZIONE DELLA RETE REGIONALE ONCOLOGICA PER I TUMORI 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 oncogenetico pre- e post-test, l'esecuzione ed interpretazione di indagini complesse di biologia molecolare, l'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 specifiche competenze 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 5/12/2019; AGGIORNARE CON NUOVO DECRETO). 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 l'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.

INDICATORI DI EFFICACIA EFFICIENZA DEL PDTA TUMORI EREDO-FAMILIARI

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 immunoistochimica 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 variante patogenetica 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 e/o il familiare sano a rischio presso altre Istituzioni accreditate afferenti alla Rete Oncologica Campana.

- Nei casi in cui il GOM indica l'intervento chirurgico di profilassi, questo sarà effettuato 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.

Oltre a verificare i “tempi” quali indicatori di efficacia/efficienza del PDTA dei tumori eredo-familiari possono essere considerati, altri indicatori, elencati di seguito:

- Numero di pazienti, eleggibili al test genetico seguiti presso la struttura, che vengono avviati ad un percorso di Counseling oncogenetico
- Numero di test genetici effettuati in tempo utile alle finalità terapeutiche
- Tasso di identificazione di varianti patogenetiche germinali (>15%)
- Numero di soggetti carrier di varianti patogenetiche presi in carico per i programmi di prevenzione per le diverse sindromi genetiche
- Percentuale di test BRCA su tessuto con risultato non conclusivo (materiale non adeguato alla diagnosi molecolare)
- Percentuale di pazienti con mutazioni somatiche che vengono indirizzate alla consulenza oncogenetica

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

A cura di:

INT Fondazione “G. Pascale”, Napoli

Abate Valentina

Ascierto Paolo Antonio

Avino Franca

Barberio Daniela

Calabrese Alessandra

Cecere Sabrina Chiara

Cerillo Ivana

D’Angelo Valentina

De Laurentiis Michelino

Di Giacomo Raimondo

Mori Stefano

Normanno Nicola

Ottaviano Margaret

Pensabene Matilde

Pignata Sandro

Rachiglio Anna Maria

Roma Cristin

Saponara Ruggero

Scala Felice

Tatangelo Fabiana

Ventriglia Jole

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

Alviggi Carlo

Castaldo Giuseppe

Condello Caterina

D’Argenio Valeria

De Angelis Carmine

De Luca Caterina

De Placido Sabino

Duraturro Francesca

Izzo Paola

Marina De Rosa
Pastore Lucio
Salvatore Franco
Troncone Giancarlo
Vigliar Elena

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

Ciardiello Fortunato
Vietri Maria Teresa

A.O.R.N. “A. Cardarelli”, Napoli

Faiella Antonio
Riccardi Ferdinando

AORN “San Giuseppe Moscati”, Avellino

Bello Antonella
De Stefano Cristofaro
Fasolino Carmen
Gridelli Cesare
Rosania Cecilia
Rossi Emanuela
Stanco Annalisa
Ventruto Maria Luisa

Università degli Studi di Salerno

Amabile Sonia
di Muro Stefania
Manfredi Nicoletta
Nassa Giovanni
Pepe Stefano
Rispoli Anna Iolanda
Rizzo Francesca
Savastano Clementina
Stanzione Candida
Tarallo Roberta

Weisz Alessandro

Ospedale del Mare, Napoli

Daniele Bruno

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

Montesarchio Vincenzo

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

Orditura Michele

Referenze

1. <https://www.registri-tumori.it/cms/>
2. <https://www.aiom.it/i-tumori-ereditari-dello-stomaco-e-del-colon-retto-2022/>
3. 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.
4. 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.
5. Liccardo R, De Rosa M, Izzo P, et al. Novel Implications in Molecular Diagnosis of Lynch Syndrome. *Gastroenterol Res Pract*. 2017; 2017:2595098.
6. Vietri MT, D'Elia G, Caliendo G, Casamassimi A, Federico A, Passariello L, Cioffi M, Molinari AM. Prevalence of mutations in BRCA and MMR genes in patients affected with hereditary endometrial cancer. *Med Oncol*. 2021 Jan 23;38(2):13.
7. Giardiello FM, Allen JI, 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.
8. 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.
9. Singh S, Resnick KE. Lynch Syndrome and Endometrial Cancer. *South Med J*. 2017 Apr;110(4):265-269
10. 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.
11. Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, Desouza B, Dunlop MG, East JE, Ilyas M, Kaur A, Lalloo F, Latchford A, Rutter MD, Tomlinson I, Thomas HJW, Hill J; Hereditary CRC guidelines eDelphi consensus group. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). *Gut*. 2020 Mar;69(3):411-444.
12. Fernhead NS. et al. The ABC of APC. *Hum Mol Genet*. 2001Apr;10 (7):721-33.
13. Kerr SE, Thomas CB, Thibodeau SN, Ferber MJ, Halling KC. APC germline mutations in individuals being evaluated for familial adenomatous polyposis: a review of the Mayo Clinic

experience with 1591 consecutive tests. *J Mol Diagn.* 2013 Jan;15(1):31-43.

14. D'Elia G, Caliendo G, Casamassimi A, Cioffi M, Molinari AM, Vietri MT. APC and MUTYH Analysis in FAP Patients: A Novel Mutation in APC Gene and Genotype-Phenotype Correlation. *Genes (Basel).* 2018 Jun 27;9(7):322.

15. Valle L. Recent Discoveries in the Genetics of Familial Colorectal Cancer and Polyposis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2017; 15:809–819.

16. Lucci-Cordisco E. The growing complexity of the intestinal polyposis syndromes. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(11):2777-87.

17. 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))

18. Pilarski R. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst* 2013; 1607-16.

19. 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.

20. 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.

21. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Jun 24;384(25):2394-2405. doi: 10.1056/NEJMoa2105215. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34081848; PMCID: PMC9126186.

22. Geyer CE Jr, Garber JE, Gelber RD, et al. OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in *BRCA1/2* and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol.* 2022 Dec;33(12):1250-1268. doi: 10.1016/j.annonc.2022.09.159. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36228963

23. Russo A, Incorvaia L, Capoluongo E, et al. Italian Scientific Societies. Implementation of preventive and predictive BRCA testing in patients with breast, ovarian, pancreatic, and prostate cancer: a position paper of Italian Scientific Societies. *ESMO Open.* 2022 Jun;7(3):100459. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100459. Epub 2022 May 19. PMID: 35597177; PMCID: PMC9126927.

24. 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.* 2014;15(8), 852–861
25. Tcga: Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474(7353), 609–615.
26. 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.* 2013; 19(13), 3474–3484.
27. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, Asher R, Penson RT, Oza AM, Korach J, Huzarski T, Pignata S, Friedlander M, Baldoni A, Park-Simon TW, Tamura K, Sonke GS, Lisyanskaya A, Kim JH, Filho EA, Milenkova T, Lowe ES, Rowe P, Vergote I, Pujade-Lauraine E; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 May;22(5):620-631.
28. 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.* 2012; 30(21), 2654–2663.
29. 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* 2012; 307(4), 382–390.
30. Raccomandazioni per l'implementazione del test genetico BRCA predittivo e preventivo nei tumori della mammella, dell'ovaio, del pancreas e della prostata. https://www.aiom.it/wpcontent/uploads/2021/07/2021_Racc_testBRCA_predittivo-preventivo.pdf
31. Vietri MT, D'Elia G, Caliendo G, Albanese L, Signoriello G, Napoli C, Molinari AM. Pancreatic Cancer with Mutation in BRCA1/2, MLH1, and APC Genes: Phenotype Correlation and Detection of a Novel Germline BRCA2 Mutation. *Genes* 2022; 13, 321
32. <https://www.aiom.it/raccomandazioni-2020-per-limplementazione-dellanalisi-mutazionale-brca-nei-pazienti-con-adenocarcinoma-del-pancreas-metastatico/>
33. Linee guida AIOM edizione 2021 – Carcinoma del pancreas esocrino https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG_270_ca_pancreas_agg2021
34. Linee guida – AIOM addendum 2022 – Carcinoma del pancreas esocrino https://www.iss.it/documents/20126/8403839/Addendum-LG_270_AIOM_CaPancreas_ed2022

- 35 Harry R. Aslanian, Jeffrey H. Lee, and Marcia Irene Canto. AGA Clinical Practice Update on Pancreas Cancer Screening in High-Risk Individuals: Expert Review. *Gastroenterology* 2020;159:358–362
- 36 Goggins M. et al for the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations. *Gut*. 2020 January ; 69(1): 7–17. doi:10.1136/gutjnl-2019-319352
- 37 Klatte DCF, Wallace MB, Löhr M, Bruno MJ, van Leerdam ME. Hereditary pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2022 Jun-Aug;58-59:101783. doi: 10.1016/j.bpg.2021.101783. Epub 2022 Jan 3.
- 38 Vietri MT, D'Elia G, Caliendo G, Resse M, Casamassimi A, Passariello L, Albanese L, Cioffi M, Molinari AM. Hereditary Prostate Cancer: Genes Related, Target Therapy and Prevention. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 4;22(7):3753.
- 39 <https://www.aiom.it/2023-raccomandazioni-aiom-implementazione-analisi-varianti-patogenetiche-brca-pazienti-con-carcinoma-prostata-metastatico/>
- 40 Kefford R, Bishop JN, Tucker M, et al. Genetic testing for melanoma. *Lancet Oncol*. 2002;3:653-54.
- 41 Goldstein AM, Chan M, Harland M, et al. Features associated with germline CDKN2A mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents. *J Med Genet*. 2007;44:99-106.
- 42 Bruno W, Pastorino L, Ghiorzo P, et al. Multiple primary melanomas (MPMs) and criteria for genetic assessment: MultiMEL, a multicenter study of the Italian Melanoma Intergroup. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:325-32.
- 43 American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2397-406.
- 44 Bruno W, Ghiorzo P, Battistuzzi L, et al. Clinical genetic testing for familial melanoma in Italy: a cooperative study. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:775-82.
- 45 Leachman SA, Lucero OM, Sampson JE, et al. Identification, genetic testing, and management of hereditary melanoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(1):77-90
- 46 Bruno W, Dalmaso B, Barile M, et al. ; Italian Melanoma Intergroup (IMI); Pastorino L, Ghiorzo P. Predictors of germline status for hereditary melanoma: 5 years of multi-gene panel testing within the Italian Melanoma Intergroup. *ESMO Open*
- 47 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.
- 48 Commissione SIGU-NGS - Sequenziamento del DNA di nuova generazione: indicazioni per l'impiego clinico. Gennaio 2016.

- 49 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.
- 50 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.
- 51 Meiser B. Psychological impact of genetic testing for cancer susceptibility: An update of the literature. *Psychooncology*, 2005; 14, 1060–1074.
- 52 Reichelt JG, Heimdal K, Moller P, Dahl AA. BRCA1 testing with definitive results: A prospective study of psychological distress in a large clinic-based sample. *Fam Cancer* 2004; 3: 21–28.
- 53 Schwartz M, Peshkin B, Hughs C, Main D, Isaacs C, Lerman C. Impact of BRCA1/BRCA2 mutation testing on psychological distress in a clinic-based sample. *J Clin Oncol* 2002; 20: 514–520.
- 54 Van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Lodder LN et al. Long-term psychological impact of carrying a BRCA1/2 mutation and prophylactic surgery: A 5-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3867–3874.
- 55 Willis AM, Smith SK, Meiser B et al. Sociodemographic, psychosocial and clinical factors associated with uptake of genetic counselling for hereditary cancer: a systematic review. *Clin Genet* 2017; 92: 121–133.
- 56 Beran TM, Stanton MA, Kwan L, et al. The Trajectory of Psychological Impact in BRCA1/2 Genetic Testing: Does Time Heal? *Ann. behav. med.* 2008; 36:107–116.
- 57 Riley BD, Culver JO, Skrzynia C et al. Essential Elements of Genetic Cancer Risk Assessment, Counseling, and Testing: Updated Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Counsel* 2012; 21:151–161.
- 58 Hartmann JE, McCarthy Veach P, MacFarlane IM, LeRoy BS. Genetic Counselor Perceptions of Genetic Counseling Session Goals: A Validation Study of the Reciprocal-Engagement Model. *J Genet Counsel* 2015; 24:225–237.
- 59 McCarthy Veach P, Bartels DM, LeRoy BS. Coming Full Circle: A Reciprocal-Engagement Model of Genetic Counseling Practice. *Journal of Genetic Counseling*, 2007;16:713- 728.
- 60 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.

61 [https://www.aiom.it/wp-](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/01/2021.12_Doc_AIOM_SIGU_Consulenza.pdf)

[content/uploads/2022/01/2021.12_Doc_AIOM_SIGU_Consulenza.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/01/2021.12_Doc_AIOM_SIGU_Consulenza.pdf)

62. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/01/2022.01_Racc_Test_Lynch.pdf

63. 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.

64 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.

65 Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian and pancreatic. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf (versione 3.2023, update del 13/02/2023)

66 Shuai Li, MD, PhD Valentina Silvestri, Goska Leslie, et al. Cancer Risks Associated with BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. ascopubs.org/journal/jco on January 25,2022: DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02112>;

67 Dawn Provenzale, Reid M. Ness, Xavier Llor, et al. Colorectal Cancer Screening, Version 2.2020. Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* ; 18(10): 1312–1320. doi:10.6004/jnccn.2020.0048.

68 Schrijver LH, Mooij TM, Pijpe A, et al. Oral Contraceptive Use in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Absolute Cancer Risks and Benefits. *J Natl Cancer Inst*. 2022 Apr 11;114(4):540-552. doi: 10.1093/jnci/djac004. PMID: 35048954; PMCID: PMC9002279.

69 Kotsopoulos J, Lubinski J, Moller P, et al. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Feb;143(3):579-86. doi: 10.1007/s10549-013-2823-4. Epub 2014 Jan 24. PMID: 24458845.

70 Kotsopoulos J, Lubinski J, Gronwald J, et al.; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Factors influencing ovulation and the risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer*. 2015 Sep 1;137(5):1136-46. doi: 10.1002/ijc.29386. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25482078; PMCID: PMC4458227.

71. Marchetti C, De Felice F, Boccia S, et al. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Dec;132:111-115. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.09.018. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30447915.

72. Loizzi V, Dellino M, Cerbone M, et al. The Role of Hormonal Replacement Therapy in BRCA Mutated Patients: Lights and Shadows. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 1;24(1):764. doi:

10.3390/ijms24010764. PMID: 36614207; PMCID: PMC9821191.

73 Genetic/familial high-risk assesement: colorectal.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf (versione 2.2022, update del 07/12/2022)

74 Menahem B., Alves A., Regimbeau J.M., Sabbagh C. Lynch Syndrome: Current management Int Journal of Visceral Surgery (2019) 156, 507—514)

75 Arthur S. Aelvoet, Francesco Buttitta, Luigi Ricciardiello, Evelien Dekker. Management of familial adenomatous polyposis and MUTYH-associated polyposis; new insights Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 58-59 (2022) 101793

76 Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N, et al: Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: A meta-analysis of 14 studies. Eur J Cancer 2011; 47:74-83.

77 Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M, et al: Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: A multicenter retrospective study. J Clin Oncol 2013;31:73-79.

78 Lambertini M, Kroman N, Ameye L, et al: Long-term safety of pregnancy following breast cancer according to estrogen receptor status. J Natl Cancer Inst 2018;110:426-429.

79 Lambertini M, Blondeaux E, Bruzzzone M, et al. Pregnancy after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol. 2021; 39: 3293-3305.

80 Maksimenko J, Irmejs A, Gardovskis J. Pregnancy after breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. Hered Cancer Clin Pract. 2022 Jan 21;20(1):3.

81 Lambertini M, Ameye L, Hamy A.-S, et al. Pregnancy after breast cancer in patients with germline BRCA mutations. J Clin Oncol. 2020; 38: 3012-3023.

82 Turan V, Bedoschi G, Emirdar V, et al: Ovarian stimulation in patients with cancer: Impact of letrozole and BRCA mutations on fertility preservation cycle outcomes. Reprod Sci 2018; 25:26-32.

83 Lambertini M, Goldrat O, Ferreira AR, et al: Reproductive potential and performance of fertility preservation strategies in BRCA-mutated breast cancer patients. Ann Oncol 2018; 29:237-243.

84 Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al: Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO clinical practice guidelines for cancer prevention and screening. Ann Oncol 2016; 27:v103-v110.

85 Condorelli M, Bruzzzone M, Ceppi M, et al. Safety of assisted reproductive techniques in young women harboring germline pathogenic variants in BRCA1/2 with a pregnancy after prior history of breast cancer. ESMO Open. 2021 Dec;6(6):100300.

Allegato 1. TEST MOLECOLARI PER IDENTIFICARE I PAZIENTI CON TUMORI EREDITARI DEL COLON-RETTO, DELLA MAMMELLA, DELL'OVAIO, DELLA PROSTATA E DEL PANCREAS E PER I FAMILIARI SANI

NB: Ogni rigo rappresenta 1 impegnativa con 2 codici prestazione e le relative quantità necessarie per effettuare il test genetico. Per ciascuna sindrome, l'indagine molecolare completa dei geni prevede l'analisi di sequenza e l'esecuzione dell'MLPA, senza impegnative aggiuntive, essendo parte integrante del test genetico. Queste prestazioni vanno prescritte con i codici di esenzione D99 o R99

Patologia	Gene	Prestazione	Codice Nomenclatore	Codice Catalogo	Quantità
Sindrome Lynch	Geni MMR	Estrazione di DNA e di RNA Analisi di segmento mediante Sequenziamento	91.36.5	91365.001	1
			91.30.3	91303.001	9
	MSI	Estrazione di DNA e di RNA Analisi di segmento mediante sequenziamento	91.36.5	91365.001	1
			91.30.3	91303.001	5
	BRAF (mutazione V600E)	Estrazione di DNA e di RNA Analisi di segmento mediante Sequenziamento	91.36.5	91365.001	1
			91.30.3	91303.001	1
	Ipermetilazione promotore MLH1	Estrazione di DNA e di RNA Analisi di segmento mediante sequenziamento	91.36.5	91365.001	1
			91.30.3	91303.001	1
Poliposi Adenomatose Familiare	APC (intera sequenza ed eventuale MLPA)	Estrazione di DNA e di RNA Analisi di segmento mediante sequenziamento	91.36.5	91365.001	1
			91.30.3	91303.001	10
	MUTYH (intera sequenza ed eventuale MLPA)	Estrazione di DNA e di RNA Analisi di segmento mediante sequenziamento	91.36.5	91365.001	1
			91.30.3	91303.001	10
Poliposi Amartomatose	PTEN (intera sequenza ed eventuale MLPA)	Estrazione di DNA e di RNA Analisi di segmento mediante Sequenziamento	91.36.5	91365.001	1
			91.30.3	91303.001	4
	STK11 (intera sequenza ed eventuale MLPA)	Estrazione di DNA e di RNA Analisi di segmento mediante Sequenziamento	91.36.5	91365.001	1
			91.30.3	91303.001	4
Sindrome Ereditaria Mammella e/o Ovaio (P072 secondo Decreto Lorenzin)	BRCA1 (intera sequenza ed eventuale MLPA)	Estrazione di DNA e di RNA Analisi di segmento mediante Sequenziamento	91.36.5	91365.001	1
			91.30.3	91303.001	5
	BRCA2 (intera sequenza ed eventuale MLPA)	Estrazione di DNA e di RNA Analisi di segmento mediante Sequenziamento	91.36.5	91365.001	1
			91.30.3	91303.001	4
Tumori del pancreas e della prostata con anamnesi familiare oncologica positiva	BRCA1 (intera sequenza ed eventuale MLPA)	Estrazione di DNA e di RNA Analisi di segmento mediante Sequenziamento	91.36.5	91365.001	1
			91.30.3	91303.001	5
	BRCA2 (intera sequenza ed eventuale MLPA)	Estrazione di DNA e di RNA Analisi di segmento mediante Sequenziamento	91.36.5	91365.001	1
			91.30.3	91303.001	4
Tutte le sindromi	Test genetico mirato per mutazione nota in famiglia	Estrazione di DNA e di RNA Analisi di segmento mediante sequenziamento	91.36.5	91365.001	1
			91.30.3	91303.001	2

Allegato 2. Elenco delle prestazioni correlate al codice di esenzione D97 o R97

Esame	Codice Nomenclatore Reg	Descrizione Nomenclatore Reg	Codice Catalogo reg	Descrizione CATALOGO Reg
Esame clinico senologico	89.7	VISITA GENERALE Visita specialistica, prima visita	89700.080	VISITA SENOLOGICA
Mammografia	88.73.1	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA Bilaterale	88731.001	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA BILATERALE
	88.73.2	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA Monolaterale	88732.001	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA DX
			88732.002	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA SX
Ecografia mammaria	88.73.1	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA Bilaterale	88731.001	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA BILATERALE
	88.73.2	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA Monolaterale	88732.001	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA DX
			88732.002	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA SX
RMN mammelle + mdc	88.92.9	RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DELLA MAMMELLA, SENZA E CON CONTRASTO Bilaterale	88929.001	RM MAMMELLA BILATERALE (SENZA E CON MDC)
Visita ginecologica	89.26	VISITA GINECOLOGICA Visita ostetrico-ginecologica/andrologica, Esame pelvico Eco pelvica transvaginale	89260.001	VISITA GINECOLOGICA
			89260.002	VISITA OSTETRICA
			89260.003	VISITA OSTETRICA PER GRAVIDANZA A RISCHIO
			89260.004	VISITA PRECONCEZIONALE
			89260.005	VISITA URO-GINECOLOGICA
			88797.001	ECO PELVICA TRANSVAGINALE
Eco pelvica transvaginale	88.75.1	ECOGRAFIA DELL' ADDOME INFERIORE Incluso: Ureteri, vescica e pelvi maschile o femminile	88751.001	ECOGRAFIA ADDOME INF
			88751.002	ECOGRAFIA ADDOME INF CON VALUTAZIONE RESIDUO POST MINZIONALE (RPM)
Ca125	90.55.1	ANTIGENE CARBOIDRATICO 125 (CA 125)	90551.001	CA 125
SOF	90.21.4	FECI SANGUE OCCULTO	90214.001	FECI SANGUE OCCULTO

Colonscopia	45.23	COLONSCOPIA CON ENDOSCOPIO FLESSIBILE	45230.001	COLONSCOPIA CON ENDOSCOPIO FLESSIBILE DX O PANCOLONSCOPIA
Visita oculistica con esame del fondo oculare (prevenzione melanoma coroide)	95.02	ESAME COMPLESSIVO DELL'OCCHIO	95.02	ESAME COMPLESSIVO DELL'OCCHIO Visita oculistica, esame dell'occhio comprendente tutti gli aspetti del sistema visivo
PSA sierico	90.56.5	ANTIGENE PROSTATICO SPECIFICO (PSA)	90565.001	PSA TOTALE
Visita urologica	89.7	VISITA GENERALE Visita specialistica, prima visita	90565.002 89700.091	PSA FREE VISITA UROLOGICA
Visita dermatologica (prevenzione melanoma)	89.7	VISITA GENERALE Visita specialistica, prima visita	89700.022 89700.023	VISITA DERMATOLOGICA VISITA DERMATOLOGICA ONCOLOGICA

Allegato 3. Proposta di un elenco aggiornato delle prestazioni correlate al codice di esenzione D97 e R..

Esame	Codice Nomenclatore Reg	Descrizione Nomenclatore Reg	Codice Catalogo reg	Descrizione CATALOGO Reg
Visita genetica	89.7	Visita genetica medica	89700.045	VISITA GENETICA MEDICA
Esame clinico senologico	89.7	VISITA GENERALE Visita specialistica, prima visita	89700.080	VISITA SENOLOGICA
Visita oncologica	89.01	VISITA GENERALE, visita specialistica, prima visita	89700.058	VISITA ONCOLOGICA
Mammografia	87.37.01	RX MAMMOGRAFIA BILATERALE	87371.001	RX MAMMOGRAFIA BILATERALE
	87.37.02	RX MAMMOGRAFIA MONOLATERALE	87372.001	RX MAMMOGRAFIA MONOLATERALE DX
	87.37.02	RX MAMMOGRAFIA MONOLATERALE	87372.002	RX MAMMOGRAFIA MONOLATERALE SX
Ecografia mammaria e cavi ascellari	88.73.1	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA Bilaterale	88731.001	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA BILATERALE
	88.73.2	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA Monolaterale	88732.001	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA DX
	88.73.2	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA monolaterale	88732.002	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA SX
Ecografia cute e sottocute		ECOGRAFIA CUTE E SOTTOCUTE	88791.001	ECOGRAFIA CUTE E SOTTOCUTE
RMN mammelle + mdc	88.92.9	RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DELLA MAMMELLA, SENZA E CON CONTRASTO Bilaterale	88929.001	RM MAMMELLA BILATERALE (SENZA E CON MDC)
	88.92.7	RISONANZA MAGNETICA DELLA MAMMELLA MONOLATERALE	88927.001	RM MAMMELLA MONOLATERALE DESTRA (SENZA E CON MDC)
	88.92.7	RISONANZA MAGNETICA DELLA MAMMELLA MONOLATERALE	88927.001	RM MAMMELLA MONOLATERALE SINISTRA (SENZA E CON MDC)
Visita ginecologica	89.26	VISITA GINECOLOGICA	89260.001	VISITA GINECOLOGICA
		Visita ostetrico-ginecologica/andrologica, Esame pelvico	89260.002	VISITA OSTETRICA
		Eco pelvica transvaginale	89260.003	VISITA OSTETRICA PER GRAVIDANZA A RISCHIO
			89260.004	VISITA PRECONCEZIONALE
			89260.005	VISITA URO-GINECOLOGICA
			88797.001	ECO PELVICA TRANSVAGINALE

Eco pelvica transvaginale	88.75.1	ECOGRAFIA DELL' ADDOME INFERIORE Incluso: Ureteri, vescica e pelvi maschile o femminile	88797.001	ECOGRAFIA TRANS Vaginale
			88751.002	ECOGRAFIA ADDOME INF CON VALUTAZIONE RESIDUO POST MINZIONALE (RPM)
Ca125	90.55.1	ANTIGENE CARBOIDRATICO 125 (CA 125)	90551.001	CA 125
Prelievo di sangue venoso	91.49.2	PRELIEVO DI SANGUE VENOSO	91492.001	PRELIEVO DI SANGUE VENOSO
SOF Colonscopia	90.21.4	FECI SANGUE OCCULTO	90214.001	FECI SANGUE OCCULTO
	45.23	COLONSCOPIA CON ENDOSCOPIO FLESSIBILE	45230.001	COLONSCOPIA CON ENDOSCOPIO FLESSIBILE DX O PANCOLONSCOPIA
Biopsia	45.25	BIOPSIA ENDOSCOPICA DELL'INTESTINO CRASSO	45250.001	BIOPSIA ENDOSCOPICA DELL'INTESTINO CRASSO
Visita oculistica con esame del fondo oculare (prevenzione melanoma corioide)	95.02	ESAME COMPLESSIVO DELL'OCCHIO	95.02	ESAME COMPLESSIVO DELL'OCCHIO Visita oculistica, esame dell'occhio comprendente tutti gli aspetti del sistema visivo
PSA sierico	90.56.5	ANTIGENE PROSTATICO SPECIFICO (PSA)	90565.001	PSA TOTALE
Visita urologica	89.7	VISITA GENERALE Visita specialistica, prima visita	90565.002	PSA FREE
			89700.091	VISITA UROLOGICA
Visita dermatologica (prevenzione melanoma)	89.7	VISITA GENERALE Visita specialistica, prima visita	89700.022	VISITA DERMATOLOGICA
Osservazione dermatologica in epiluminescenza	89.39.01	OSSERVAZIONE DERMATOLOGICA IN EPILUMINESCENZA	89700.023	VISITA DERMATOLOGICA ONCOLOGICA
			89391.001	OSSERVAZIONE DERMATOLOGICA IN EPILUMINESCENZA
RM addome superiore	89.95.2	RISONANZA MAGNETICA DELL'ADDOME SUPERIORE	88952.001	RISONANZA MAGNETICA DELL'ADDOME SUPERIORE (SENZA E CON MDC)
Colloquio psicologico clinico	94.09	COLLOQUIO PSICOLOGICO CLINICO PER SEDUTA	94090.001	COLLOQUIO PSICOLOGICO CLINICO PER SEDUTA
Visita successiva alla prima, per	89.01	ANAMNESI E VALUTAZIONE, DEFINITE	89.01	VISITA DI CONTROLLO PER TUTTE LE

tutte le branche
specialistiche

BREVI Storia e valutazione
abbreviata, visita successiva alla
prima, per tutte le branche
specialistiche

BRANCHE
SPECIALISTICHE

Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	M. Pensabene, S. Pepe, C. Roma, V. D'Angelo, J. Ventriglia, F. Scala, C. De Angelis, S. De Placido, N. Normanno, A. Faiella, E. Rossi, M. Vietri
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL Ferdinando Riccardi, A.O. Cardarelli Vincenzo Montesarchio, A.O Dei Colli Cesare Gridelli, A.O. Moscati Antonio Grimaldi, A.O. Rummo San Pio Michele Orditura, A.O. S. Anna S. Sebastiano Fortunato Ciardiello, A.O.U. Luigi Vanvitelli Clementina Savastano, A.O.U. Ruggi Bruno Daniele, Ospedale del Mare Sabino De Placido, Federico II Gaetano Facchini. Ospedale Santa Maria delle Grazie Pozzuoli Bruno Marra e Rodolfo Cangiano, ASL Caserta Filomena Sibilio, ASL Napoli 2 Mario Fusco, ASL Napoli 3 Giuseppe Di Lorenzo, ASL Salerno Stefano Pepe, ASL Salerno Tiziana Spinosa, ASL Napoli 1 Elena Fossi, ASL Benevento
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
Associazione pazienti	FAVO
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM (R.Bianco), CIPOMO (C. Savastano), SIMG (G.Piccinocchi)

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

PDTA Tumori Eredo-Familiari	- Si auspica la piena l'attuazione del percorso della R.O.C. con la costituzione della commissione del "MolecularTumor Board" regionale, con ampia rappresentanza dei diversi stakeholders, al fine di regolamentare l'impiego dei test genomici per la medicina di precisione. - - si auspica la presenza delle organizzazioni di volontariato in oncologia, iscritte nei registri nazionali/regionali degli ETS, ed in accordo con i criteri di accreditamento al momento vigenti nei CORPUS/CORP, AA.SS.LL. ed Hospice pubblici - si suggerisce di includere nei PDTA, la mappa dei GOM istituiti in ogni CORPUS/CORP, e di garantire al pubblico l'accesso all'elenco dei membri nominati, e delle associazioni di volontariato presenti. - -Si auspica il pieno coinvolgimento del MMG nelle attività del GOM
---	---