

Rete Oncologica Veneta
Ricerca, innovazione, assistenza



Coordinatori Scientifici: Valentina Guarneri, Marco Montagna

PRESENTAZIONE

La condivisione di percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali (PDTA) costituisce un elemento fondamentale di *governance* delle reti oncologiche. Nell'ambito di tale processo vengono valorizzate le buone pratiche cliniche e definiti i modelli organizzativi più idonei per rispondere con efficacia ed efficienza alla richiesta di salute dei cittadini. A seguito della Delibera n. 2067 del 19 novembre 2013 che istituiva la Rete Oncologica del Veneto, è stato attivato un gruppo di lavoro regionale per la definizione di un PDTA di riferimento per pazienti affetti da tumore della mammella e/o dell'ovaio potenzialmente riconducibili ad una forma eredo-familiare. Oramai da diversi anni, a seguito dell'identificazione di *BRCA1* e *BRCA2* come geni predisponenti alle neoplasie della mammella e dell'ovaio, sono stati sviluppati percorsi mirati all'identificazione dei soggetti sani, o con precedente diagnosi di tumore, portatori di una variante patogenetica o probabilmente patogenetica (variante di classe V e di classe IV, rispettivamente, da qui in poi indicate congiuntamente come VP per semplicità) in uno di questi geni e, quindi, ad alto rischio di sviluppare uno o più tumori nel corso della vita. Questi percorsi sono mirati a coinvolgere la popolazione a rischio in strategie profilattiche di riduzione del rischio e programmi dedicati alla diagnosi precoce, eseguiti nella Regione Veneto in esenzione della compartecipazione della spesa sanitaria.

Negli ultimi anni si è inoltre ulteriormente consolidato il ruolo dei geni *BRCA1* e *BRCA2* come biomarcatori indispensabili per una adeguata scelta terapeutica in soggetti affetti da diversi tumori solidi, tra cui neoplasia mammaria, ovarica, pancreaticata e prostatica. Il presente PDTA è dedicato ai soggetti già affetti da neoplasia mammaria o ovarica, in cui l'eventuale presenza di un'alterazione del *pathway* BRCA può condizionare l'approccio terapeutico, e che necessitano di una integrazione tra i trattamenti/controlli oncologici e quelli consigliati sulla base del rischio eredofamiliare. È tuttavia auspicabile che il percorso di accesso al test, identificato nel presente documento, venga adottato per tutte le neoplasie per la quali l'analisi dei geni *BRCA1* e *BRCA2* è funzionale alla programmazione terapeutica.

L'obiettivo finale è di garantire a tutte le pazienti affette da tumore ereditario della mammella e dell'ovaio associato ai geni *BRCA1* o *BRCA2* una medicina personalizzata che tenga conto da un lato delle caratteristiche biologiche del tumore, e, dall'altro, dei bisogni del singolo paziente per ottenere la migliore sopravvivenza e il mantenimento di una soddisfacente qualità di vita. La definizione del PDTA garantisce anche una corretta allocazione di risorse, indispensabile per rendere oggi governabile il sistema. Le proposte contenute nel documento non devono essere interpretate come indicazioni definitive e non modificabili; questa seconda edizione del PDTA rappresenta infatti un aggiornamento della precedente versione (Decreto 75 dell'11/06/2018) alla luce delle nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento e sarà compito del gruppo di lavoro implementare ulteriori aggiornamenti futuri.

Il presente documento si collega al PDTA dell'ovaio e a quello della mammella con l'intento principale di precisare l'aspetto terapeutico delle pazienti con tumore della mammella o dell'ovaio BRCA-associato. Le procedure identificate in questo PDTA costituiscono anche il primo passo verso l'uniformazione dei percorsi di accesso, gestione e monitoraggio dei test BRCA effettuati a scopo terapeutico (terapia farmacologica) anche per altre patologie oncologiche (carcinoma della prostata e carcinoma del pancreas).

Gli indicatori riportati nella precedente versione del PDTA si sono rivelati difficilmente monitorabili a livello centrale. Si propone pertanto la definizione di una scheda informatizzata "test BRCA a scopo terapeutico" che possa agevolare ed uniformare le procedure di richiesta di questa tipologia di analisi (richieste di test BRCA propedeutiche alla somministrazione di farmaci a bersaglio molecolare) e consentire nel contempo la valutazione dei flussi, l'appropriatezza della richiesta e l'adeguatezza dei tempi di risposta.

Il test viene fornito secondo il modello *Hub and Spoke* identificato nel Decreto della Regione Veneto n. 125 del 10/11/2017 che vede come centro di riferimento la S.S. Tumori Eredo-familiari dell'Istituto Oncologico Veneto I.R.C.C.S. (IOV) (DGR n. 1852 6/12/2019, DGR 655 15/05/2018). Gli ambulatori per la consulenza genetica oncologica (CGO) sono distribuiti nel territorio regionale secondo quanto riportato nell'Allegato 1.

Si sottolinea infine come le nuove indicazioni registrative per alcuni dei farmaci, che richiedono il test BRCA a scopo terapeutico, riguardino una platea di pazienti affette da carcinoma mammario particolarmente ampia che, nella maggior parte dei casi, verrà inviata al test direttamente dalle Unità Operative di Oncologia.

A fronte di un importante aumento delle richieste di test, l'attuazione dei percorsi descritti nel PDTA non può prescindere da un'adeguata implementazione delle risorse umane di laboratorio dedicate a questa attività.

Prof. ssa Valentina Guarneri

Dr. Marco Montagna

ELENCO COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO

Componenti	Qualifica
ALDUCCI ELISA	Dirigente Psicologo - U.O.S.D. Psicologia Ospedaliera - Istituto Oncologico Veneto I.R.C.C.S. Padova
ARTIOLI GRAZIA	Dirigente Medico - U.O.C. Oncologia - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana - Treviso
BARANA DANIELA	Dirigente Biologo - U.O. Oncologia - Azienda ULSS 8 Berica - Montecchio Maggiore (VI)
BORGATO LUCIA	Dirigente Medico - U.O.C. Oncologia - Azienda ULSS 8 Berica - Vicenza
BUSATO ENRICO	Direttore U.O.C. Ostetricia e Ginecologia - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana - Treviso
DALLA PALMA MAURIZIA	Dirigente Medico - U.O.C. Oncologia - Azienda ULSS 3 Serenissima - Mestre (VE)
GORI STEFANIA	Direttore Oncologia Medica - I.R.C.C.S. Sacro Cuore Don Calabria - Negrar di Valpolicella (VR)
GRECO FILIPPO	Dirigente Medico - U.O.C. Oncologia Medica e Dipartimento di Oncologia - Azienda ULSS 9 Scaligera - Legnago (VR)
GRIGUOLO GAIA	Università degli Studi di Padova - U.O.C. Oncologia Medica 2 - Istituto Oncologico Veneto I.R.C.C.S. Padova
GUARNERI VALENTINA	Professore Ordinario Oncologia Medica UNIPD - Direttore U.O.C. Oncologia Medica 2 - Istituto Oncologico Veneto I.R.C.C.S. Padova - Coordinatore GOM Mammella
MAMMI ISABELLA	Servizio Genetica Medica - Azienda ULSS 3 Serenissima - Osp. Mirano (VE)
MARCHET ALBERTO	Direttore U.O.C. Chirurgia Senologica 1 - Istituto Oncologico Veneto I.R.C.C.S. Padova
MENIN NICOLA	Chirurgia Senologica - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana - Vittorio Veneto (TV)
MINGHETTI DAVIDE	Dirigente Medico - U.O.C. Breast Unit - Dipartimento Oncologico - Azienda ULSS 3 Serenissima - Mestre (VE)
MONTAGNA MARCO	Resp. S.S. Tumori Eredo-Familiari della Mammella/Ovaio - U.O.C. Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica - Istituto Oncologico Veneto I.R.C.C.S. Padova
MONTEMEZZI STEFANIA	Direttore U.O. Radiologia BT - Direttore DAI Patologia e Diagnostica - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
MOSERLE LIDIA	Dirigente Biologo - U.O.C. Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica - Istituto Oncologico Veneto I.R.C.C.S. Padova
NARNE ELENA	Direttore U.O.C. Screening - Azienda Zero
PALAZZI MARGHERITA	Dirigente Medico - U.O.C. Breast Unit - Dipartimento Oncologico - Ospedale Azienda ULSS 3 Serenissima - Mestre (VE)
PARISE VANESSA	Dirigente Medico - U.O.C. Breast Unit - Chirurgia Senologica - Azienda ULSS 8 Berica - Arzignano e Montecchio Maggiore (VI)
PAROLIN VERONICA	Professore a contratto Scuola di Medicina e Chirurgia Università degli Studi di Verona - Dirigente Medico Divisione di Oncologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

PELLINI FRANCESCA	Direttore U.O.C. Chirurgia Senologica - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
SACCARDI CARLO	Professore Associato U.O.C. Clinica Ginecologica e Ostetricia - Università degli Studi di Padova
SARTORI PAOLO	Direttore U.O.C. Radiologia Ospedale SS Giovanni e Paolo - Azienda ULSS 3 Serenissima - Venezia
TOGNAZZO SILVIA	Biologo Genetista U.O.S.D. Tumori Ereditari - Istituto Oncologico Veneto I.R.C.C.S. Padova
TURCO ALBERTO	Responsabile Ambulatorio Consulenza Genetica Oncologica - Breast Unit - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
VIASSOLO VALERIA	Genetica Medica - I.R.C.C.S. Ospedale Sacro Cuore Don Calabria - Negrar di Valpolicella (VR)
ZORZI MANUEL	Direttore Servizio Epidemiologico Regionale - Azienda Zero
ZOVATO STEFANIA	Responsabile U.O.S.D. Tumori Ereditari - Istituto Oncologico Veneto I.R.C.C.S. Padova

Il Documento *“PDTA per pazienti affetti da tumori eredo-familiari della mammella e dell’ovaio”* è stato validato dall’Associazione aBRCA d’Abruzzo ETS, la prima associazione nazionale nata per sostenere tutti i portatori di mutazioni dei geni BRCA e le loro famiglie.

Supporto Tecnico Scientifico metodologico CRAO: Dr. Alberto Bortolami

IL PRESENTE PDTA FA RIFERIMENTO AI SEGUENTI DOCUMENTI

La stesura del PDTA ha utilizzato le evidenze più recenti della letteratura, riassunte sostanzialmente nelle principali linee guida/raccomandazioni internazionali e nazionali. Tra queste, sono state scelte quelle che meglio soddisfano criteri di elevata qualità e di attualità. Si fa inoltre riferimento alle disposizioni legislative nazionali e regionali.

Il presente documento fa riferimento specifico in molte parti al Decreto della Regione Veneto n. 125 del 10 novembre 2017 - Allegato A “Tumori eredo-familiari della mammella e dell’ovaio e test genetico nella Regione del Veneto - Percorso operativo clinico-diagnostico per l’identificazione, diagnosi, sorveglianza e prevenzione dei soggetti a rischio eredo-familiare” (Documento della Regione Veneto per soggetti a rischio M/O).

Inoltre, i documenti a cui si fa riferimento sono i seguenti:

- Epidemiologia del Tumore della Mammella Femminile - Registro Tumori del Veneto (RTR) e Sistema Epidemiologico del Veneto (SER).
- Linee guida dell’Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) “CARCINOMA MAMMARIO AVANZATO” - Edizione 2023.
- Linee guida dell’Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) “CARCINOMA MAMMARIO IN STADIO PRECOCE” - Edizione 2023.
- Linee guida AIOM “PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA’ NEI PAZIENTI ONCOLOGICI” - Edizione 2021.
- Linee guida AIOM “TUMORI DELL’OVAIO” - Edizione 2021.
- Tavolo AIOM-SIGU tumori ereditari. Consulenza Genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte di AIOM-SIGU. 2021.
- Panel multidisciplinare intersocietario: AIOM, AIRO, AISP, ANISC, AURO, Fondazione AIOM, SIAPEC-IAP, SIBIOC, SICO, SIF, SIGE, SIGU, SIU, SIURO, UROP, aBRCAdelta onlus “Raccomandazioni per l’implementazione del test BRCA predittivo e preventivo nei tumori della mammella, dell’ovaio, del pancreas e della prostata 2021”.
- Russo et al. 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;7:100459.
- Report di HTA sui medicinali niraparib (Zejula - Registered) e olaparib (Lynparza - Registered) per il trattamento del carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, avanzato (stadio FIGO III e IV) di alto grado in pazienti adulte, in risposta completa parziale a chemioterapia con platino di prima linea (Decreto n. 119 del 6.9.2022).
- Condizioni minime per la consulenza genetica in oncologia. Bianchi-Scarrà G, Genuardi M, Pasini B, Tibiletti MG, Varesco L (sottogruppo SIGUONC settembre 2000).

- Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano. Accordo 15 luglio 2014. Accordo tra il Ministro della Salute, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sul documento recante: «Linee-guida per le attività di genetica medica». (Accordo ai sensi dell'art. 4, del Decreto Legislativo 28 agosto 1997, n. 281).
- Comitato Nazionale per la Bioetica Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della vita. 15 luglio 2010.
- Linee di indirizzo sull'analisi dei geni *BRCA1* e *BRCA2* in ambito clinico: criteri di accesso al test, aggiornamento sulle piattaforme diagnostiche e interpretazione del test somatico - 2021. www.sigu.net/.
- Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian and pancreatic cancer – N.C.C.N. – National Comprehensive Cancer Network. Versione 3-2023.
- Esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per soggetti residenti in Veneto portatori di mutazioni genetiche *BRCA1*, *BRCA2*, definizione del percorso operativo clinico - diagnostico e del protocollo di sorveglianza. Deliberazione della Giunta Regionale n. 1852 del 06 dicembre 2019.
- Consulenza Genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte di AIOM-SIGU. Tavolo AIOM-SIGU tumori ereditari. 2021; www.sigu.net/.
- Kuchenbaecker KB et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402–2416;
- Norquist BM et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol*. 2:482-490, 2016.
- Panagiotis A et al. Gene expression profile of BRCAness that correlates with responsiveness to chemotherapy and with outcome in patients with epithelial ovarian cancer. *J ClinOncol*. 22:3555-3561, 2010.
- Robson M et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *NEJM*. 377:523-533, 2017.
- Tutt A, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 24(5):628-637, 2018.
- Litton JK, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 23;379(8):753-763, 2018.
- Tutt A, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 24;384(25):2394-2405, 2021.
- Miller RE, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol*.31(12):1606-1622, 2020.
- Moore K, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 27;379(26):2495-2505, 2018.
- Poveda A, et al. 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*. 22(5):620-631, 2021.
- Golan T, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 381(4):317-327, 2019.

- Hussain M, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.*383(24):2345-2357, 2020.
- Abida W, et al. Rucaparib in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. *J Clin Oncol.* 38(32):3763-3772, 2020.
- Pierce LJ et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat.* 121(2):389-98, 2010.
- Kirova YM et al. Is the breast-conserving treatment with radiotherapy appropriate in BRCA1/2 mutation carriers? Long-term results and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 120 (1):119-26, 2010.
- Metcalfe K et al. Risk of ipsilateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 127(1):287-96, 2011.
- Nelson HD, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 322(7):666-685, 2019.

Principali modifiche del PDTA rispetto alla versione precedente

- Uno degli scopi del presente PDTA è quello di definire dei nuovi **percorsi** di accesso al test genetico che siano **condivisi per tutte le patologie oncologiche in cui la ricerca delle alterazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2* riveste un ruolo nella programmazione terapeutica.**
- Aggiornamento **criteri di sospetta ereditarietà** per l'invio in consulenza genetica oncologica (Nota 9).
- Per la valutazione dei criteri di sospetta ereditarietà è fondamentale fare riferimento alla **storia personale** della paziente e/o **alla storia familiare** di malattia.
- Il **primo test predittivo di rischio** (no scopo terapeutico) va sempre proposto al **famigliare con malattia più indicativa di ereditarietà.**
- La gestione del **test germinale tramite pannello genico** (CGO pre e post-test) è a carico del “genetista consulente”.
- La valutazione del significato delle varianti geniche deve seguire le **linee guida interpretative specifiche per i geni *BRCA1/BRCA2*** definite a livello internazionale.
- È indispensabile che il laboratorio segua periodicamente percorsi di **verifica esterna di qualità specifici per i geni *BRCA1* e *BRCA2*.**
- Aggiornamento **indicazioni al test a scopo terapeutico** (Nota 14 - Allegato 2).
- La richiesta del test a scopo terapeutico deve partire da “**clinici di riferimento**” opportunamente formati (Nota 14a) e chiaramente identificati nelle diverse Unità Operative.
- Test germinale (scopo terapeutico): nel caso in cui la storia oncologica del paziente e/o l'eventuale storia familiare di malattia identifichino situazioni a “**rischio genetico**”, **il paziente va inviato in CGO con indicazione di “test per terapia”.**
- Test su tessuto: vanno **segnalati per la CGO post test pazienti con esito positivo o con importante storia familiare** di malattia.
- Test su tessuto: la presenza di possibili artefatti va esclusa tramite la **conferma delle varianti identificate con una metodica ortogonale.**

INDICE

INTRODUZIONE ED EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI EREDO-FAMILIARI DELLA MAMMELLA E DELL’OVAIO 11

MAPPE..... 14

NOTE 19

ALLEGATI 39

INDICATORI 48

INTRODUZIONE ED EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI EREDO-FAMILIARI DELLA MAMMELLA E DELL'OVAIO

I TUMORI EREDO-FAMILIARI DELLA MAMMELLA E DELL'OVAIO

Con il deficit di BRCA1 e BRCA2 viene a mancare un'importante azione protettiva nei confronti dei danni al DNA e questo correla clinicamente con una maggior frequenza di tumore nei soggetti portatori, con lo sviluppo in età più precoce rispetto alla media di popolazione e con la tendenza a sviluppare tumori primitivi multipli, sincroni o metacroni. Le VP germinali dei geni *BRCA1* e *BRCA2* sono associate a circa il 3% dei tumori mammari e di circa il 14% dei carcinomi ovarici. Considerando fattori quali istotipo e platino sensibilità, la prevalenza di VP cresce sensibilmente arrivando al 25% circa nelle forme di carcinoma sieroso ad alto grado familiare e aumenta ulteriormente nelle forme di carcinoma ovarico platino-sensibile. Le donne portatrici di VP nei geni *BRCA1* e *BRCA2* hanno un rischio di sviluppare una neoplasia mammaria entro i 70 anni che va dal 46% al 72% e un rischio di sviluppare un tumore dell'ovaio compreso tra il 41% e il 46% per le VP *BRCA1* e tra il 17% e il 23% per le VP *BRCA2*. La penetranza è diversa nelle varie famiglie ed è influenzata da altri fattori genetici, ambientali, ormonali e riproduttivi. Esiste una correlazione tra lo stato dei geni *BRCA1* e *BRCA2* e diversi istotipi tumorali, con evidenze differenti per i due geni. Alle VP *BRCA1* si associano tipicamente carcinomi mammari *basal-like*, cioè tumori che originano dallo strato basale dell'epitelio mammario, a fenotipo generalmente triplo-negativo. Nei tumori associati a VP *BRCA2* si assiste ad una maggior variabilità delle caratteristiche biologiche, con positività dei recettori ormonali nel 65-80% dei casi ed HER2 generalmente negativo. È noto inoltre come la presenza di una VP germinale nei geni *BRCA1/BRCA2* si associ anche ad un incremento moderato del rischio di sviluppare neoplasie del pancreas, della prostata e il carcinoma della mammella maschile.

TUMORI EREDO-FAMILIARI DELLA MAMMELLA E DELL'OVAIO IN VENETO

Secondo le stime del Registro Tumori del Veneto, i nuovi casi di tumore mammario diagnosticati nell'anno 2022 nella popolazione femminile residente nella Regione Veneto sono stati 5153, mentre i nuovi casi di tumore epiteliale invasivo dell'ovaio ammontano a circa 359. Una quota rilevante delle pazienti con diagnosi di carcinoma ovarico ha spesso una prognosi infausta a causa di una diagnosi tardiva, legata essenzialmente ai limiti delle attuali strategie diagnostiche. La sopravvivenza a 5 anni dei casi diagnosticati in Veneto nel periodo 2014-2016 è stata del 42.5%.

Sulla base dei dati disponibili riguardanti la proporzione di tali diagnosi oncologiche associata a VP *BRCA1/BRCA2*, si stima che annualmente circa 155 donne con nuova diagnosi di carcinoma mammario e circa 50 donne con nuova diagnosi di carcinoma ovarico in Veneto presentino la malattia in un contesto di predisposizione ereditaria legata ai geni *BRCA1* o *BRCA2*.

IMPLICAZIONI CLINICHE DELLE VARIANTI PATOGENETICHE DEI GENI *BRCA1* E *BRCA2*: INDICAZIONI ATTUALI E PROSPETTIVE FUTURE

La determinazione della presenza o meno di una VP dei geni *BRCA1* e *BRCA2* può avere una doppia applicazione:

- a) da un lato, permette l'identificazione di soggetti "portatori" *BRCA1* e *BRCA2* che possono intraprendere percorsi di prevenzione oncologica (primaria e/o secondaria) e di riduzione del rischio;
- b) dall'altro, presenta anche importanti implicazioni terapeutiche, ovvero l'indicazione al test *BRCA1/BRCA2* come strumento predittivo di efficacia di specifiche terapie antitumorali.

Questo secondo aspetto è già ben consolidato nelle neoplasie ovariche, dove da tempo è noto come la presenza di VP dei geni *BRCA1/BRCA2*, o comunque un assetto genetico di instabilità genomica compatibile con alterazione del *pathway* del riparo del DNA comunemente definito come "BRCAness", conferisca una maggiore efficacia dei sali di platino. Più recentemente, sono stati approvati per il trattamento delle neoplasie ovariche epiteliali invasive (con differenze a seconda del *setting* e del tipo di farmaco) numerosi inibitori dell'enzima PARP, farmaci la cui efficacia non è limitata ma è particolarmente evidente nei pazienti con neoplasie associate ai geni *BRCA1* e *BRCA2*. Ad oggi, la presenza/assenza di una VP *BRCA1* o *BRCA2* germinale o somatica rappresenta uno dei principali biomarcatori presi in considerazione per stabilire il programma terapeutico di pazienti affette da neoplasie ovariche epiteliali.

Similarmente, nel carcinoma mammario, l'utilizzo dei PARP inibitori è ad oggi limitato ai pazienti portatori di una VP germinale dei geni *BRCA1* o *BRCA2*. Nondimeno, l'utilizzo del test *BRCA1/BRCA2* come strumento predittivo di efficacia di specifiche terapie sistemiche antitumorali si estende potenzialmente ben al di là delle sole neoplasie ovariche e mammarie. Ad oggi, infatti, tale dato presenta delle potenziali implicazioni terapeutiche anche nell'ambito delle neoplasie prostatiche e pancreatiche in stadio avanzato di malattia, e, in uno scenario terapeutico in continua evoluzione, potrebbe potenzialmente acquisire una rilevanza clinica anche in altre neoplasie. **Uno degli scopi del presente PDTA è pertanto quello di definire dei nuovi percorsi di accesso al test genetico che siano condivisi per tutte le patologie oncologiche in cui la ricerca delle alterazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2* riveste un ruolo nella programmazione terapeutica.**

Per quanto riguarda le specifiche implicazioni terapeutiche dell'esito del test nelle diverse neoplasie, si invita a rifarsi ai relativi PDTA.

MAPPE

Introduzione Mappe

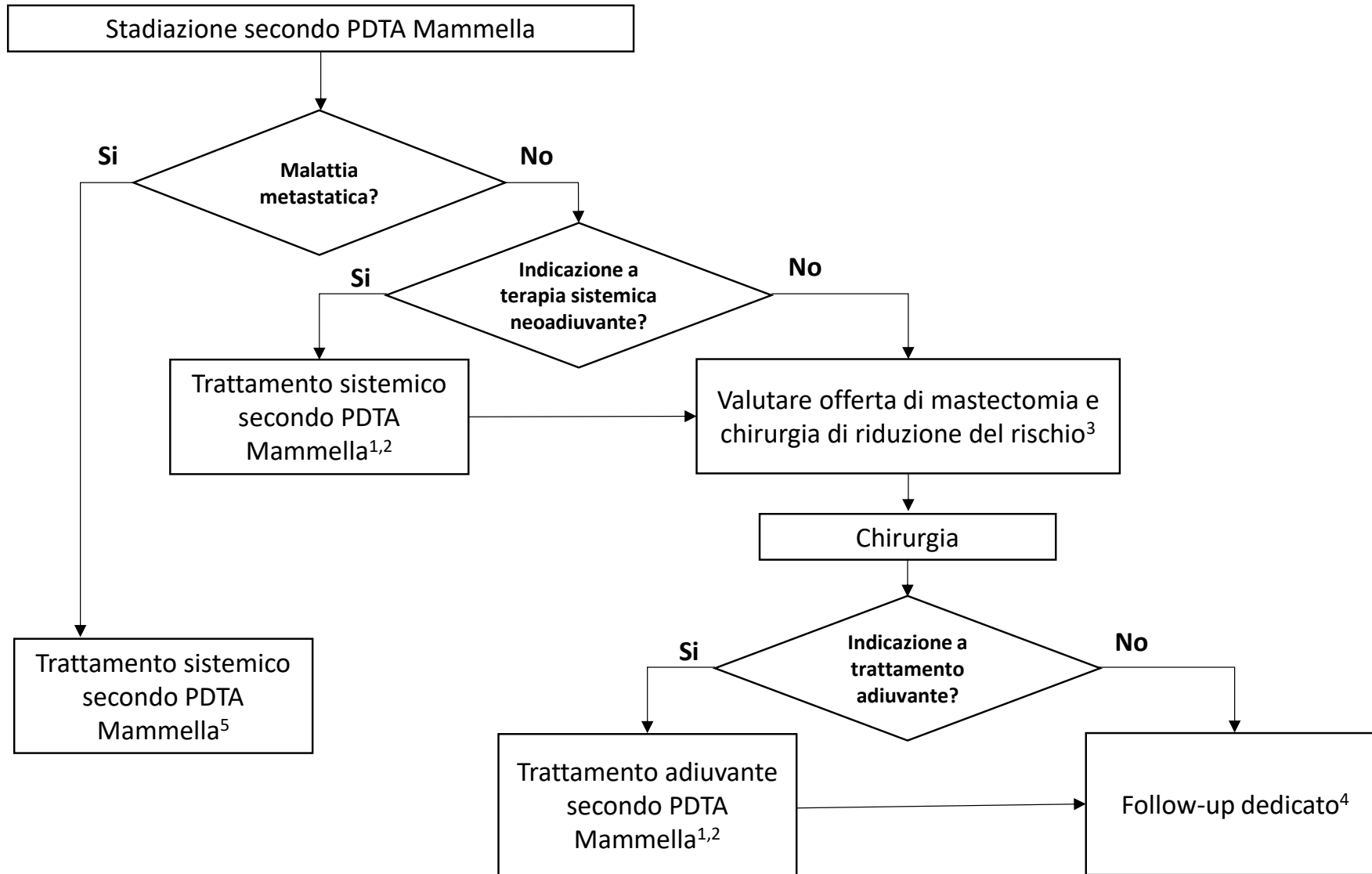
Il PDTA Tumori Ereditari della mammella e dell'ovaio è dedicato al paziente in cui è già stata effettuata la diagnosi istologica di neoplasia e si collega e integra con il PDTA relativo dalla specifica neoplasia.

L'inizio del PDTA per i pazienti affetti da tumori eredo-familiari della mammella e dell'ovaio coincide con il momento del *meeting* multidisciplinare (MMD).

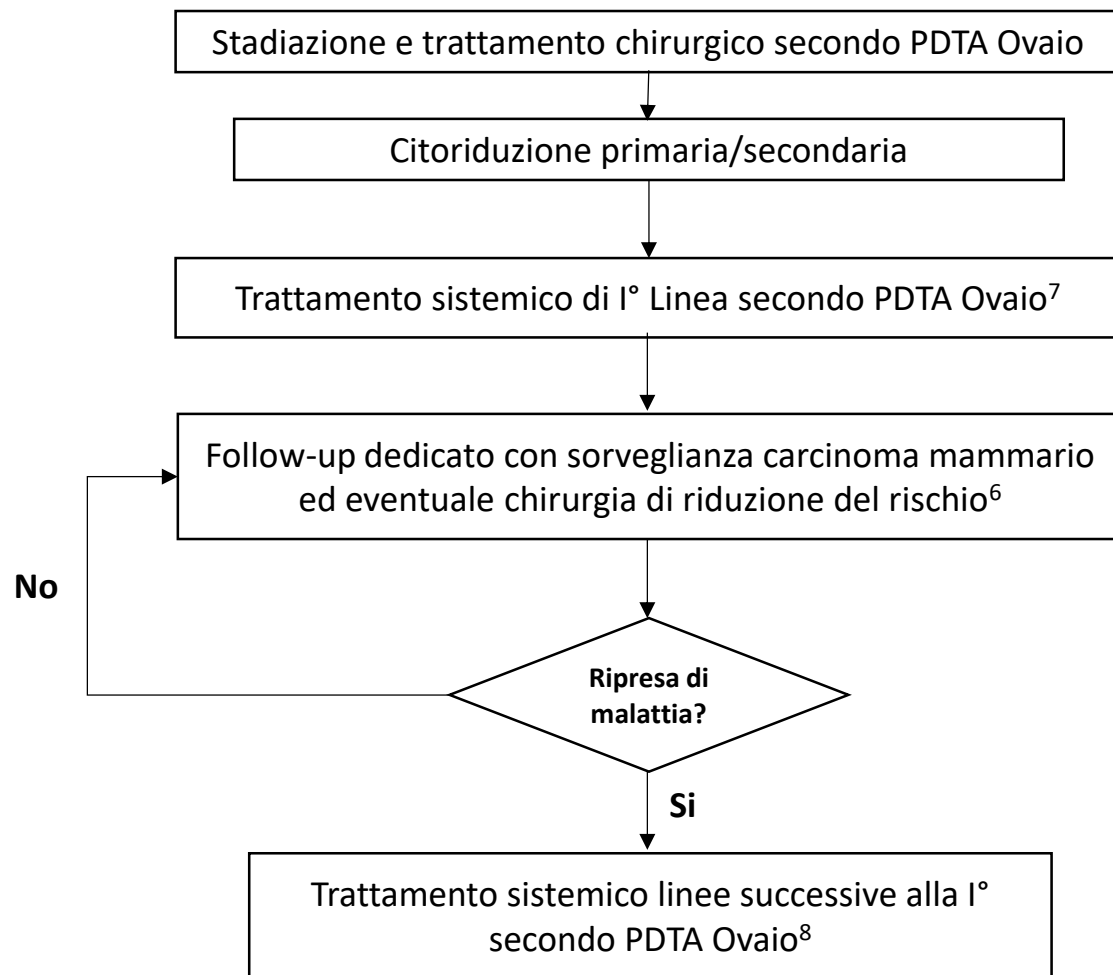
Possono essere individuati tre scenari clinici:

- 1) pazienti già noti per presenza di una VP germinale *BRCA1/BRCA2*, per la maggior parte afferenti da un percorso di sorveglianza (Mappe 1-2);
- 2) pazienti che presentano i criteri di sospetto per una forma HBOC (*Hereditary Breast and Ovarian Cancer syndrome*) (Nota 9), per le quali si rende necessario l'avvio a consulenza genetica oncologica (Mappa 3);
- 3) pazienti con richiesta di analisi molecolare dei geni *BRCA1* e *BRCA2* a scopo terapeutico (ossia come strumento predittivo di efficacia di specifiche terapie antitumorali) (Mappa 4).

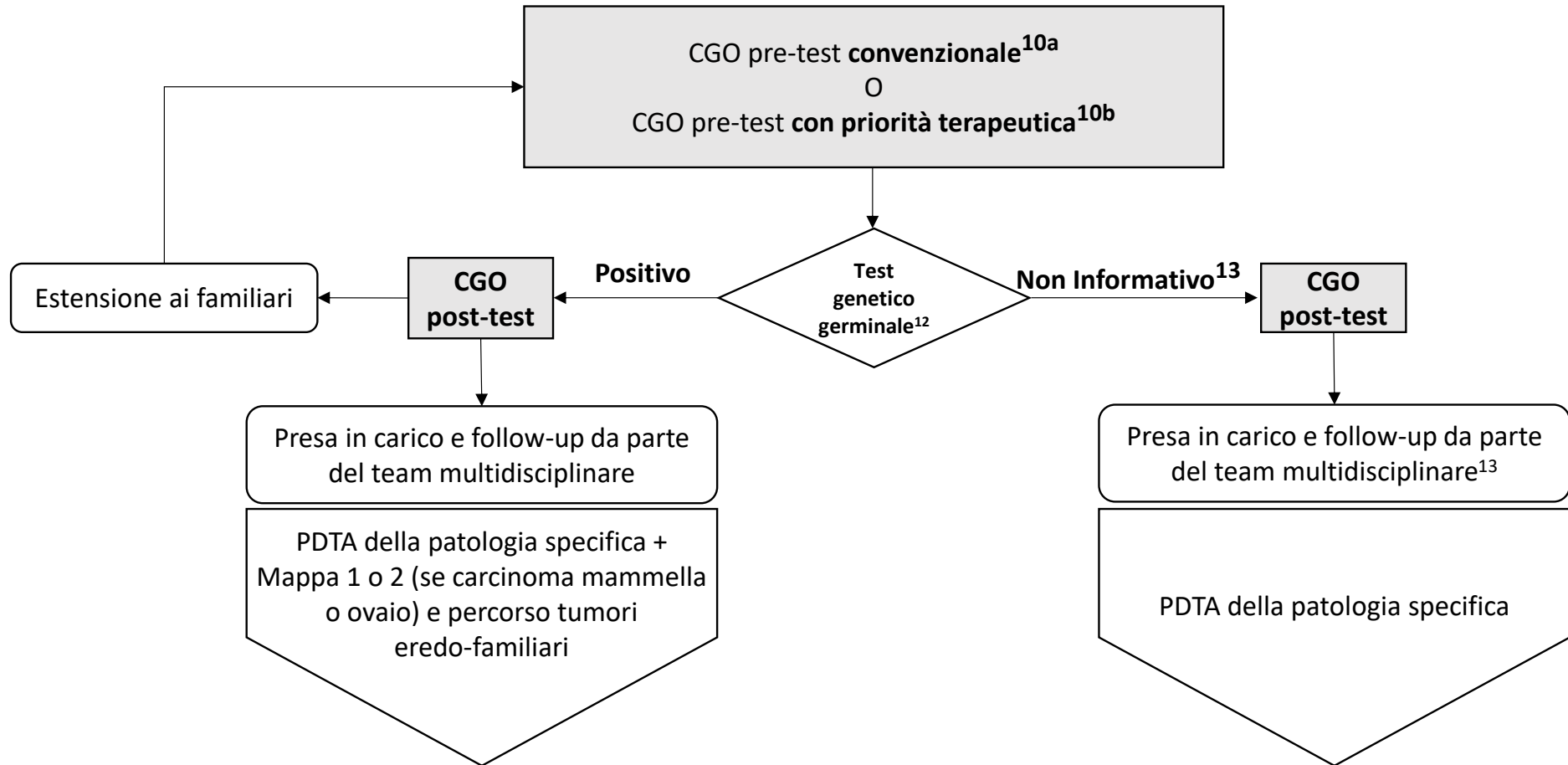
Mapa 1. Paziente con varianti patogenetiche germinali BRCA1/BRCA2 e diagnosi di carcinoma mammario



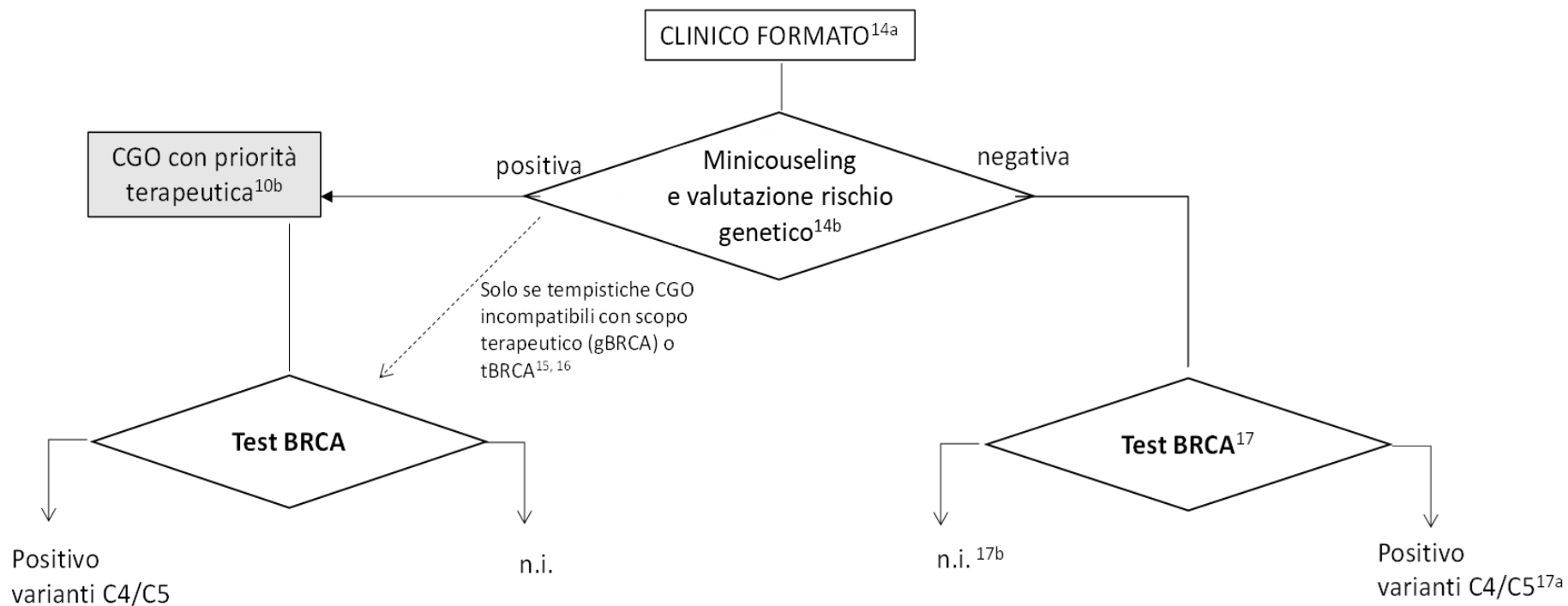
Mapa 2. Paziente con varianti patogenetiche germinali BRCA1/BRCA2 e diagnosi di carcinoma ovarico



Mapa 3. Percorso di accesso alla CGO^{9,10,11}



Mappa 4 Test BRCA a scopo terapeutico (gBRCA o tBRCA)¹⁴



Possibili terapie mirate secondo PDTA di patologia	+	-	-	+
CGO post-test	+	+	-	+

NOTE

NOTA 1. TERAPIA SISTEMICA NEOADIUVANTE/ADIUVANTE CARCINOMA MAMMARIO

Come già descritto, la presenza di una VP germinale dei geni *BRCA1/BRCA2* può potenzialmente modificare la scelta del trattamento sistemico nel carcinoma mammario HER2-negativo in stadio precoce.

Nel *setting* neoadiuvante è stato lungamente discusso un potenziale beneficio selettivo dell'aggiunta dei derivati del platino nel trattamento neoadiuvante delle pazienti con tumore mammario BRCA-correlato. Tuttavia, un'analisi di sottogruppo dello studio randomizzato di fase II GeparSixto ha evidenziato come tale beneficio fosse legato ad un incremento dei tassi di risposte patologiche complete nel sottogruppo di pazienti senza VP *BRCA1* o *BRCA2*, mentre non si evidenziava un significativo incremento nel sottogruppo dei pazienti con neoplasie BRCA-correlate. Pertanto, la scelta terapeutica del tipo di chemioterapia dovrebbe essere basata sul sottotipo di carcinoma mammario (con l'aggiunta di sali di platino consigliata nei pazienti con sottotipo triplo-negativo, indipendentemente dallo stato dei geni *BRCA1/BRCA2*).

Nel *setting* adiuvante, invece, lo studio randomizzato di fase III OLYMPIA ha recentemente evidenziato come, in pazienti "portatrici" *BRCA1/BRCA2* con carcinoma mammario HER2-negativo non metastatico ad alto rischio di recidiva, un anno di trattamento adiuvante con olaparib rispetto a placebo incrementi significativamente sia la sopravvivenza libera da malattia invasiva (*stratified hazard ratio* 0.63, 95% CI 0.50-0.78), sia la sopravvivenza globale (*stratified hazard ratio* 0.68, 98.5% CI: 0.47-0.97). Su tale base olaparib è oggi autorizzato e rimborsato in Italia. Pertanto, la conoscenza dello stato dei geni *BRCA1* e *BRCA2* delle pazienti con carcinoma mammario HER2-negativo non metastatico ad alto rischio di recidiva rappresenta un dato indispensabile per individuare le pazienti che potrebbero giovare dall'accesso a PARP inibitori anche in un *setting* precoce di malattia.

Alla luce di tale opportunità terapeutica, appare consigliabile la proposta di test *BRCA1/BRCA2* a scopo terapeutico per tutti i pazienti che potrebbero potenzialmente accedere a PARP inibitori con tempistiche adeguate a permettere un utilizzo del risultato a scopo di terapia, ad esempio mediante proposta di test per le pazienti con carcinoma mammario HER2-negativo che rientrano nei criteri di rimborsabilità.

NOTA 2. STRATEGIE DI CONSERVAZIONE DELLA FERTILITÀ IN PAZIENTI “PORTATRICI” *BRCA1/BRCA2*

Per pazienti diagnosticate con carcinoma mammario non metastatico in giovane età, le strategie di preservazione della fertilità dipendono da diversi fattori: età, riserva ovarica della paziente, tipo di trattamento, diagnosi, presenza o meno di un partner, tempo a disposizione prima di iniziare il trattamento.

Le principali tecniche di preservazione della fertilità, standard e sperimentali, nelle giovani pazienti oncologiche sono rappresentate da: criopreservazione di embrioni o ovociti, criopreservazione di tessuto ovarico e utilizzo della soppressione gonadica con LHRH analoghi a scopo gonado-protettivo. Questi aspetti sono dettagliati nel documento dell’Associazione Italiana di Oncologia Medica “Linee guida - PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ NEI PAZIENTI ONCOLOGICI”.

Tra le tecniche di crioconservazione, ad oggi l’unica che abbia dimostrato risultati riproducibili, oltre alla crioconservazione degli embrioni (la Legge 40/2004 vieta la produzione di embrioni da crioconservare), è la crioconservazione di ovociti maturi. Tale tecnica in Italia è ad oggi considerata lo standard nelle pazienti portatrici *BRCA1/BRCA2*, sebbene alcuni lavori abbiano riportato una possibile associazione fra le VP *BRCA 1/BRCA2* e la riduzione della riserva ovarica e della risposta alle stimolazioni. La crioconservazione ovocitaria rappresenta oggi la più importante strategia di preservazione della fertilità nelle pazienti “portatrici” *BRCA1/BRCA2* con carcinoma mammario non metastatico che abbiano la possibilità di rinviare il trattamento chemioterapico di 2 - 3 settimane e con adeguata riserva ovarica.

La criopreservazione di tessuto ovarico, tecnica ad oggi sperimentale ma talvolta utilizzata nei casi in cui non sia possibile ricorrere alla stimolazione per crioconservazione di ovociti, presenta ulteriori criticità nelle pazienti portatrici *BRCA1/BRCA2* in considerazione del rischio di neoplasia ovarica e della successiva necessità di chirurgia ginecologica di riduzione del rischio. Per tale ragione dovrebbe essere considerata una tecnica altamente sperimentale. Anche l’utilizzo di LHRH analogo trova alcuni limiti nelle pazienti portatrici *BRCA1/BRCA2* in relazione all’indicazione di realizzare una chirurgia di annessiectomia bilaterale di riduzione del rischio, idealmente tra i 35 e i 40 anni, per le donne portatrici *BRCA1*, e tra i 40 e i 45 anni, nelle donne portatrici *BRCA2*, e dovrebbe essere proposto solo a pazienti con diagnosi di carcinoma mammario in età molto giovane.

La sicurezza di una successiva gravidanza in pazienti portatrici *BRCA1/BRCA2* (in particolare nelle pazienti *BRCA1*) con pregressa storia di carcinoma mammario è stata recentemente confermata da uno studio internazionale, multicentrico, retrospettivo, ulteriormente sottolineando quindi l’importanza di un adeguato accesso a tecniche per la preservazione della fertilità anche per queste pazienti.

NOTA 3. CHIRURGIA DI RIDUZIONE DEL RISCHIO NELLE PAZIENTI “PORTATRICI” *BRCA1/BRCA2* CON DIAGNOSI DI CARCINOMA MAMMARIO

Per le pazienti portatrici *BRCA1/BRCA2* affette da carcinoma mammario potrà essere discussa la possibilità di eseguire un intervento di mastectomia ai fini di ridurre il rischio di secondo tumore omolaterale e di ovviare alle problematiche ricostruttive che insorgerebbero in caso di necessità di un intervento di mastectomia dopo quadrantectomia e radioterapia.

Infatti, sebbene numerosi studi supportino la chirurgia conservativa in aggiunta alla radioterapia come opzione ragionevole per il trattamento del tumore primitivo, ad un *follow-up* più lungo le pazienti portatrici *BRCA1/BRCA2* dimostrano un rischio di sviluppare un secondo evento mammario ipsilaterale a 15 anni intorno al 24%. Tali eventi sono principalmente costituiti da diagnosi di secondi tumori primitivi (non di recidive) e non sembrano modificare la sopravvivenza delle pazienti (nessuna differenza in OS a 15 anni è stata infatti osservata tra pazienti *BRCA1/BRCA2* che scelgono di sottoporsi a mastectomia rispetto a quelle che scelgono la chirurgia conservativa). Conseguentemente, i rischi e benefici di un trattamento chirurgico di mastectomia, anche in relazione al risultato estetico post-ricostruzione, vanno dettagliatamente discussi con la paziente. Per quanto riguarda il rischio di sviluppare un tumore primitivo della mammella controlaterale, esso può arrivare fino al 40% a 20 anni. Il rischio risulta più importante nelle donne portatrici *BRCA1* con giovane età alla diagnosi ed è influenzato dalla storia familiare. In questo contesto, andrà discussa con la paziente la possibilità di sottoporsi ad una mastectomia bilaterale al momento della diagnosi di carcinoma mammario. Studi recenti dimostrano infatti che la mastectomia controlaterale aumenta la sopravvivenza nelle pazienti operate per carcinoma mammario.

Per le pazienti portatrici *BRCA1/BRCA2* con carcinoma mammario va sempre preso in carico anche il rischio di carcinoma ovarico con misure di sorveglianza e di prevenzione modulabili anche alla luce della storia familiare di malattia. Ad oggi, l'intervento di salpingo-ovariectomia di riduzione del rischio, nota come *risk-reducing salpingo-oophorectomy* (RRSO), è considerato un'indicazione medica. L'esecuzione di tale intervento è suggerita tra i 35 e i 40 anni per le donne portatrici *BRCA1* e tra i 40 e i 45 anni per le donne portatrici *BRCA2*, una volta completato il progetto riproduttivo. L'età a cui proporre l'intervento può essere modulata sulla base della storia familiare di carcinoma ovarico e delle età di insorgenza della malattia nei familiari. L'opportunità di eseguire tale intervento contestualmente all'intervento curativo mammario o in un secondo momento andrà discussa con la paziente e valutata sulla base dell'età, del progetto riproduttivo e delle aspettative del singolo.

Le proposte relative alla richiesta di chirurgia di riduzione del rischio dovranno essere necessariamente valutate caso per caso, integrando gli aspetti clinico-diagnostico-prognostici di ogni singola situazione, i relativi percorsi di *counseling* e terapeutici con il rischio di recidiva e la prognosi legati alla patologia oncologica in atto. Data la complessità della decisione chirurgica in queste pazienti, si consiglia l'identificazione, laddove possibile, di un *team* chirurgico dedicato (chirurgo senologo + chirurgo plastico) per la gestione delle pazienti portatrici *BRCA1/BRCA2* all'interno delle Breast Unit.

NOTA 4. PERCORSO DI FOLLOW-UP ONCOLOGICO/SORVEGLIANZA E PRESA IN CARICO DA PARTE DEL TEAM MULTIDISCIPLINARE PER LE PAZIENTI PORTATRICI *BRCA1/BRCA2* OPERATE PER CARCINOMA MAMMARIO

La paziente con VP dei geni *BRCA1* o *BRCA2* verrà presa in carico dallo specialista di riferimento che adatterà le indicazioni ad esami di sorveglianza ed interventi di prevenzione come definito nel Documento della Regione Veneto per soggetti a rischio M/O e/o sulla base delle linee guida più recenti.

Per le pazienti operate di carcinoma mammario che non abbiano eseguito interventi di chirurgia di riduzione del rischio, il programma di *follow-up* della patologia oncologica dovrebbe essere integrato con i percorsi di sorveglianza intensiva previsti per il rischio ereditario. Vantaggi e limiti di un approccio di sorveglianza rispetto ad un approccio chirurgico di riduzione del rischio devono essere discussi e confrontati nel corso della consulenza oncogenetica multidisciplinare secondo i percorsi definiti nel documento regionale.

Tali indicazioni a protocolli di sorveglianza/prevenzione andranno modificati ed integrati dall'oncologo sulla base degli specifici dati clinico-patologici ed al rischio legato alla malattia oncologica in atto. In relazione a ciò, sarebbe auspicabile che la presa in carico di tali pazienti avvenisse presso un centro di riferimento con ambulatorio dedicato ai controlli integrati (prevenzione/controlli oncologici) delle pazienti ad alto rischio. Una volta uscite dal *follow-up* oncologico, le pazienti verranno segnalate dall'oncologo per la presa in carico all'interno del percorso per i soggetti sani ad alto rischio.

NOTA 5. TERAPIA MALATTIA METASTATICA: TERAPIA SISTEMICA/STUDI CLINICI

Nel contesto del carcinoma mammario metastatico HER2-negativo, la presenza di una VP *BRCA1* o *BRCA2* può guidare lo specialista di riferimento nella scelta di una eventuale terapia mirata. Nello studio di fase III OlympiAD, condotto in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-negativo e VP germinale *BRCA1/BRCA2*, olaparib (un PARP inibitore) ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza libera da progressione (rispetto alla chemioterapia). Nello studio di fase III EMBRACA, condotto in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-negativo e VP germinale *BRCA1/BRCA2*, talazoparib (un PARP inibitore) ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza libera da progressione (rispetto alla chemioterapia). Entrambi questi farmaci sono oggi approvati e rimborsati in Italia in questo *setting*, seppur con differenze nei criteri di rimborsabilità tra i due farmaci; pertanto, la conoscenza dello stato di *BRCA1/BRCA2* nel carcinoma mammario HER2-negativo metastatico costituisce un dato utile al fine di poter pianificare al meglio la strategia terapeutica di queste pazienti. Inoltre, nel contesto del carcinoma mammario metastatico triplo-negativo, la presenza di una VP germinale *BRCA1/BRCA2* si associa anche ad una maggior sensibilità al trattamento con sali di platino, come evidenziato nello studio TNT. Per tale ragione la presenza di una VP *BRCA1/BRCA2* può portare ad esempio a prediligere un trattamento contenente sali di platino nel trattamento del carcinoma mammario triplo-negativo.

NOTA 6. PERCORSO DI FOLLOW-UP DEDICATO CON SORVEGLIANZA CARCINOMA MAMMARIO E PRESA IN CARICO DA PARTE DEL TEAM MULTIDISCIPLINARE PER EVENTUALE CHIRURGIA DI RIDUZIONE DEL RISCHIO PER LE PAZIENTI PORTATRICI *BRCA1/BRCA2* OPERATE PER CARCINOMA OVARICO

La paziente verrà presa in carico dallo specialista di riferimento che integrerà gli interventi terapeutici con l'eventuale indicazione ad esami di sorveglianza ed interventi di prevenzione sulla base del rischio (definito nel Documento della Regione Veneto per soggetti a rischio M/O).

Le pazienti che abbiano terminato il trattamento per carcinoma ovarico e che stiano eseguendo controlli oncologici potranno beneficiare di percorsi di sorveglianza intensiva. Il protocollo di sorveglianza per le donne portatrici di varianti patogenetiche germinali *BRCA1/BRCA2* prevede l'esecuzione di una combinazione di esami strumentali (mammografia, risonanza magnetica nucleare, ecografia mammaria), come dettagliato nel documento regionale.

Inoltre, potrà essere discussa con la paziente la possibilità di eseguire una chirurgia di mastectomia bilaterale per riduzione del rischio di un secondo tumore mammario. La proposta di chirurgia di riduzione del rischio dovrà essere valutata caso per caso, integrando gli aspetti clinico-diagnostico-prognostici di ogni singola situazione, i relativi percorsi di *counselling* e terapeutici con il rischio di recidiva e la prognosi legati alla patologia ovarica. Alcuni lavori scientifici hanno riscontrato una sensibile riduzione del rischio di carcinoma mammario nelle donne portatrici *BRCA1/BRCA2* che abbiano eseguito la salpingo-ooforectomia. Va tuttavia precisato che tale dato non è stato confermato da tutti gli studi e sembrerebbe dipendente anche dello stato menopausale della donna al momento della chirurgia.

In caso di mastectomia bilaterale di riduzione del rischio, invece, il controllo annuale con visita ed ecografia consente il monitoraggio del cavo ascellare e dello stato protesico. Come discusso per l'approccio di chirurgia di riduzione del rischio, possibili misure di farmaco prevenzione andranno discusse nel contesto della strategia globale, considerato il rischio di secondo tumore rispetto alla prognosi.

NOTA 7. TRATTAMENTO SISTEMICO DI I° LINEA IN PAZIENTE CON CARCINOMA OVARICO E VP *BRCA1/BRCA2*

Ad oggi, l'utilizzo di PARP inibitori (da soli o in combinazione a farmaci antiangiogenici) come terapia di mantenimento dopo una prima linea di terapia a base di sali di platino rappresenta un approccio terapeutico consolidato nell'ambito del carcinoma ovarico avanzato di alto grado. In questo ambito, lo stato dei geni *BRCA1* e *BRCA2* (valutato sulla linea germinale o somatica a seconda del contesto), e in linea più generale, dello stato della *Homologous Recombination Deficiency* (HRD), rappresenta uno dei parametri fondamentali per la definizione del programma terapeutico e la scelta del farmaco da utilizzare, in accordo con quanto previsto dall'indicazione registrativa di tali farmaci e dai relativi criteri di rimborsabilità.

Alla luce della rapida evoluzione dello scenario terapeutico, per quanto riguarda le specifiche implicazioni terapeutiche dello stato di HRD/*BRCA1-BRCA2* nell'ambito del carcinoma ovarico si invita a rifarsi allo specifico PDTA di patologia e alle indicazioni di Regione Veneto, nonché alle più aggiornate indicazioni prescrittive ed ai criteri di rimborsabilità dei singoli farmaci. In relazione a ciò, si sottolinea la necessità di implementare il test HRD/*BRCA1-BRCA2* al momento della nuova diagnosi di carcinoma ovarico per tutte le pazienti che potrebbero potenzialmente accedere a PARP inibitori con tempistiche adeguate a permettere un utilizzo del risultato a scopo di decisione terapeutica. In tale contesto, il test *BRCA1/BRCA2* su tessuto tumorale a scopo terapeutico potrebbe essere eseguito come singolo test (seguendo la procedura dettagliata nella Nota 15) o come parte di un test per la valutazione dello stato HRD della neoplasia. Indipendentemente dalla modalità di esecuzione del test somatico, è compito dello specialista che ha richiesto il test avviare il paziente ai percorsi di CGO nel caso in cui venga identificata una VP nei geni *BRCA1/2*.

Nel caso di neoplasia identificata come HRD-positiva, in assenza di VP dei geni *BRCA1/BRCA2*, si rammenta la necessità di valutare accuratamente assieme al genetista di riferimento l'opportunità di eseguire una CGO per eventuali approfondimenti ai fini di identificare una possibile alterazione germinale utile alla valutazione del rischio personale e familiare di malattia.

NOTA 8. TRATTAMENTO SISTEMICO LINEE SUCCESSIVA ALLA I° IN PAZIENTE CON CARCINOMA OVARICO E VP *BRCA1/BRCA2*

Ad oggi, l'utilizzo di PARP inibitori (se non utilizzati in precedenza) come terapia di mantenimento dopo una seconda o successiva linea di terapia a base di sali di platino rappresenta un approccio terapeutico consolidato nell'ambito del carcinoma ovarico avanzato di alto grado. In questo contesto, lo stato dei geni *BRCA1* e *BRCA2* rappresenta uno dei parametri fondamentali per la scelta del farmaco da utilizzare, in accordo con quanto previsto dall'indicazione registrativa di tali farmaci e dai relativi criteri di rimborsabilità.

Alla luce della rapida evoluzione dello scenario terapeutico, per quanto riguarda le specifiche implicazioni terapeutiche dello stato di *BRCA1* e *BRCA2* nell'ambito del carcinoma ovarico si invita a rifarsi allo specifico PDTA di patologia ed alle indicazioni di Regione Veneto, nonché alle più aggiornate indicazioni prescrittive ed ai criteri di rimborsabilità dei singoli farmaci.

NOTA 9. CRITERI DI “SOSPETTA EREDITARIETÀ” PER L’INVIO ALLA CONSULENZA GENETICA ONCOLOGICA TRADIZIONALE

- Per la valutazione dei criteri di sospetta ereditarietà è fondamentale che il clinico faccia riferimento sia alla storia personale della paziente, sia alla storia familiare di malattia.

Numero di soggetti affetti presenti in famiglia	Condizione
1 caso dei seguenti tumori:	Tumore della mammella in età ≤ 40 anni ^a
	2 tumori primari della mammella in età ≤ 50 ^b
	Tumore della mammella maschile
	Tumore della mammella e dell'ovaio ^c nella stessa paziente
	Tumore della mammella di tipo “triplo negativo” (qualsiasi età) ^a
2 casi in una qualsiasi combinazione dei seguenti tumori ^d :	Tumore epiteliale ovarico non mucinoso e non borderline, carcinoma della tuba o tumore primitivo peritoneale
	Tumore della mammella ≤ 50 anni
	2 tumori primari della mammella ^b
	Adenocarcinoma del pancreas
	Tumore della prostata ^e
3 casi in una qualsiasi combinazione dei seguenti tumori:	Tumore della mammella (qualsiasi età)
	Tumore della prostata ≤ 60 anni
	Adenocarcinoma del pancreas
	Tumore dell’ovaio
-	Presenza nella famiglia di VP nota

^a Criterio per il percorso di accesso al test secondo linee guida AIOM_carcinoma mammario 2023.

^b Bilaterali o ipsilaterali (nel caso in cui il secondo tumore sia chiaramente distinto e distante più di 3 cm dal primo e con morfologia e/o profilo di marcatori differenti).

^c In considerazione dell’ipotesi eziopatogenetica del carcinoma ovarico di alto grado (tipo II) a provenienza dalle tube, il termine carcinoma ovarico, ove non altrimenti specificato, viene utilizzato a comprendere anche la neoplasia tubarica.

^d In parenti di 1° grado (genitori, fratelli, figli) o di 2° grado in presenza di un maschio interposto appartenenti allo stesso ramo parentale.

^e Almeno un caso ≤60 anni, non grade group 1, se la combinazione prevede soltanto 2 casi di tumore della prostata.

NOTA 10. CONSULENZA GENETICA ONCOLOGICA (CGO)

Le modalità operative attraverso le quali la CGO viene proposta e si concretizza sono quelle che seguono il percorso proposto nel Documento della Regione Veneto per soggetti a rischio M/O.

La CGO è l'elemento chiave per stabilire la natura ereditaria del rischio di cancro.

Data la complessità degli argomenti trattati in questo ambito è auspicabile che il Servizio di CGO operi nel contesto di un team "multidisciplinare", in cui è indispensabile la presenza del genetista (medico o biologo specialista in genetica medica) possibilmente affiancato da uno psicologo e da un medico specificamente formati sulle problematiche dei tumori ereditari e della gestione del rischio genetico e comunque secondo le indicazioni del Documento della Regione Veneto per soggetti a rischio M/O.

Sono obiettivi della CGO:

- valutare la possibile natura ereditaria della patologia;
- informare il paziente con una sospetta forma eredo-familiare di tumore alla mammella e/o ovaio sugli aspetti genetici personali e familiari, le relative implicazioni clinico-terapeutiche, etiche e psicologiche correlate;
- proporre il test genetico nel rispetto dei criteri di invio alla CGO, della probabilità di VP germinale e sulla base dell'utilità clinica del test;
- definire il rischio oncologico sulla base dell'anamnesi personale e/o familiare e del risultato del test genetico;
- assicurare la corretta interpretazione del risultato del test fornendo le indicazioni per le opzioni di sorveglianza e/o prevenzione per il paziente e per la famiglia;
- proporre la consulenza genetica per il test specifico ai familiari che lo desiderino.

Nota 10a. CGO CONVENZIONALE

Per i casi inviati in CGO generalmente la proposta del test avviene qualora sussista una probabilità a priori di identificare una VP dei geni *BRCA1/BRCA2* superiore o uguale ad un 5-10%. In casi selezionati che non arrivano al 5% di probabilità è possibile proporre il test solo sulla base di importanti implicazioni dello stesso in termini di beneficio personale, di utilità clinica, terapeutica e per la famiglia, sempre che la probabilità non scenda a valori inferiori all'1-2%.

Nell'ambito dei test richiesti a scopo di prevenzione per i soggetti predisposti della famiglia, **il primo test va sempre proposto al familiare con malattia più indicativa di ereditarietà** (fare riferimento ai fattori predittivi di mutazione, come ad esempio l'età d'insorgenza, la bilateralità, la presenza di carcinoma ovarico, ecc...), cercando di evitare l'offerta del primo test a pazienti con scarsa probabilità di mutazione per età o tipo di malattia. Tali situazioni, oltre a costituire un dispendio di risorse, possono precludere alla famiglia la possibilità di avere un test genetico a disposizione per l'identificazione dei soggetti predisposti.

In caso di decesso della paziente, il test può essere offerto anche a un familiare sano, sempre che la probabilità di identificazione di una VP superi la soglia prestabilita. In particolare, per le stime di rischio il consulente si può avvalere dell'utilizzo dei *software* BRCApro e BOADICEA.

Un **secondo test** nella famiglia non informativa è proponibile in un numero limitato di situazioni in cui il primo test sia risultato non informativo e si verifichino una o più delle seguenti condizioni:

- a. Nella famiglia viene effettuata una nuova diagnosi di malattia in un familiare che ha una probabilità di risultare portatore di una VP decisamente più elevata del primo familiare studiato (ad esempio: nuova diagnosi di carcinoma della mammella in giovane età e/o di tumore ovarico in un membro di una famiglia in cui il primo test era stato proposto ad una donna, unico soggetto vivente a quel tempo, con importante familiarità ma con una diagnosi di tumore della mammella in età postmenopausale) nell'ipotesi che questo rappresenti una fenocopia.
- b. Il nuovo caso presente in famiglia ha storia familiare positiva (vedi criteri CGO) anche nel ramo parentale non incluso nella precedente valutazione.
- c. La famiglia ha un'alta probabilità di VP *BRCA1/BRCA2* e il primo test è stato eseguito con metodiche indirette e dotate di sensibilità inferiore a quelle attuali.
- d. Il fenotipo della famiglia è indicativo per il coinvolgimento di altri geni associati ai tumori della mammella e/o ovaio.

È in ogni caso auspicabile che il secondo test nella stessa famiglia, piuttosto che una mera ripetizione dell'analisi BRCA, comprenda l'analisi di almeno alcuni dei geni attualmente chiaramente associati ad un aumento rischio di tumore della mammella/ovaio/pancreas/prostata e per i quali vi siano chiare indicazioni sul *management* clinico dei soggetti portatori.

L'analisi germinale tramite **pannelli multigenici va limitata ai geni di provata validità ed utilità clinica**. Altri geni possono essere analizzati in un ambito di ricerca scientifica. Considerata la complessità nell'identificazione di alcune sindromi tumorali ereditarie, nonché la rapida evoluzione delle conoscenze scientifiche nell'ambito dei geni inclusi nei pannelli genici, oltre alla complessità interpretativa di questo tipo di test, **è indispensabile che la gestione del test germinale tramite pannello genico (richiesta e comunicazione dell'esito) sia in carico al "genetista consulente"**.

Per ulteriori approfondimenti rispetto agli aspetti qui citati, si veda il percorso identificato dal Documento della Regione Veneto per soggetti a rischio M/O.

NOTA 10b. CGO PER PAZIENTE CON “PRIORITÀ TERAPEUTICA”

Negli ultimi anni, con il progressivo espandersi dell'utilizzo di farmaci a bersaglio molecolare, tra cui i PARP inibitori, la conoscenza dello stato dei geni *BRCA1* o *BRCA2* ha acquisito un importante ruolo nella scelta terapeutica in alcune patologie oncologiche. Pertanto, per alcuni pazienti che rientrano nei criteri di selezione per la CGO, è possibile che il team multidisciplinare di patologia ravveda la possibilità di una terapia mirata locoregionale e/o sistemica. In tal caso viene proposta una modalità di CGO con priorità per terapia.

Le modalità comunicative di questa CGO hanno come obiettivo quello di adattare le informazioni fornite al paziente, integrando gli aspetti relativi alle necessità terapeutiche chirurgiche e/o farmacologiche (tenuto conto dello stato di malattia) con quelli relativi all'impatto di una forma ereditaria (per il paziente stesso e la famiglia) in caso di possibile risultato positivo al test genetico.

L'invio in consulenza del soggetto da parte dello specialista deve prevedere la richiesta del test genetico *BRCA1/BRCA2*, indicando nel quesito diagnostico “*test per terapia*”, accompagnata da una lettera con l'indicazione della specifica terapia proposta e della relativa tempistica. È compito del clinico responsabile della “presa in carico terapeutica chirurgica e/o farmacologica” fornire al paziente informazioni esaustive sullo scopo della terapia proposta per la quale si richiede il test, incluse le modalità di somministrazione e i possibili effetti collaterali. In tal modo, la CGO e l'esecuzione del test genetico verranno garantiti in tempo utile per le finalità terapeutiche.

NOTA 11. SUPPORTO PSICOLOGICO

Nel percorso di presa in carico della persona con sospetta sindrome ereditaria è previsto l'intervento dello psicologo psicoterapeuta, esperto in ambito oncogenetico, nelle specifiche sindromi ereditarie della mammella e dell'ovaio.

La presenza dello psicologo dei tumori ereditari è prevista durante le diverse fasi della CGO e l'integrazione del supporto psicologico specialistico dev'essere garantita in maniera trasversale rispetto all'intero percorso e a lungo termine.

Lo specialista è membro dell'équipe multidisciplinare che si interfaccia con il paziente durante la CGO e può intervenire anche in occasione del mini-counselling, previa discussione del caso e co-presenza concordata con lo specialista di riferimento.

Compito precipuo dello psicologo in sede di consulenza oncogenetica multidisciplinare è l'attenta valutazione dei bisogni percepiti e delle aspettative del paziente, nonché la partecipazione al momento informativo e comunicativo, a garanzia dell'efficacia dello stesso.

Inoltre, lo psicologo contribuisce a un'efficace strutturazione del processo decisionale, che deve essere basato sulla comprensione e sulla consapevolezza dei vantaggi clinici e di prevenzione dell'indagine genetica e focalizzato sul costrutto di utilità personale del test genetico. Tale consapevolezza non può prescindere dagli aspetti personologici dell'individuo e dalle inevitabili ricadute emotive che tale comunicazione e decisione comportano.

L'intervento dello psicologo in tale sede deve pertanto mirare a facilitare e rendere efficace la comunicazione tra équipe specialistica e paziente, talvolta compromessa dallo stato emotivo, dal sovraccarico informativo-cognitivo del consultando, su cui gravano impegnativi percorsi diagnostici, di cura e/o prevenzione e data la complessità cognitiva dei concetti oggetto della consulenza.

Il tempo che intercorre tra l'esecuzione del prelievo e la comunicazione del risultato dovrebbe rappresentare un periodo d'attesa "produttiva", utile alla gestione dell'ansia, presupposto necessario per l'elaborazione cognitiva delle informazioni e propedeutico all'individuazione di strategie per affrontare gli eventuali scenari conseguenti al risultato del test.

Il supporto psicologico, in questa specifica fase, diventa fondamentale nei casi in cui debba essere avviato un percorso oncogenetico personalizzato in "tempi ridotti" a causa delle scelte chirurgico-terapeutiche finalizzate alla cura della malattia o alla gestione del rischio di una nuova neoplasia, che spesso non coincidono con i tempi di elaborazione dell'informazione e di scelta da parte della persona. In questi casi, la proposta del test genetico può essere effettuata nell'immediato post-diagnosi, con la produzione e comunicazione del risultato genetico in tempi brevi e un periodo ristretto per decisioni relative all'iter conseguente. Per questo risulta fondamentale una presa in carico psicologica del paziente mirata e personalizzata che favorisca un processo decisionale consapevole e adattivo relativamente alle opzioni prospettate.

In fase di comunicazione dell'eventuale esito informativo del test genetico, lo psicologo concorda con l'équipe la più adeguata strategia comunicativa e collabora attivamente nell'agevolare e potenziare la comprensione del risultato. Ulteriore obiettivo è la promozione dell'integrazione di tale informazione nelle diverse aree

della qualità di vita e la contestualizzazione della stessa nella realtà psicologica, relazionale e culturale dell'individuo.

La presenza dello psicologo in équipe contribuisce a garantire, quindi, un adeguato processo comunicativo in sede di consulenza oncogenetica e favorisce, nel contempo, la comprensione dell'informazione stessa e la sua collocazione in termini di utilità personale; lo scopo finale è quello di permettere un migliore adattamento a lungo termine all'informazione genetica di rischio.

Obiettivo dell'intervento psicologico specialistico è anche il supporto alla comunicazione intra- familiare del dato genetico: l'implementazione di strategie comunicative adeguate al passaggio dell'informazione ai diversi componenti della famiglia, favorisce tale delicato passaggio che si configura nel percorso oncogenetico come imprescindibile ponte tra l'identificazione dell'informazione genetica di rischio e i percorsi di prevenzione attivabili all'interno della famiglia. Durante il percorso della persona ad alto rischio, l'intervento dello psicologo è fondamentale sia in fase di elaborazione dell'informazione genetica, sia in fase terapeutica e di follow-up, con particolare attenzione al processo decisionale relativo alla chirurgia di riduzione del rischio e alla gestione dell'impatto cognitivo, emotivo e relazionale degli esiti conseguenti. La presenza dello psicologo psicoterapeuta esperto si rende oltremodo necessaria nell'accompagnamento del soggetto "sano" geneticamente predisposto, in ragione delle peculiari criticità che possono insorgere nelle differenti dimensioni della qualità di vita. Tali criticità divergono rispetto a quelle riscontrabili nella persona affetta, sia nella percezione del rischio di malattia, che nelle implicazioni psicologiche dei percorsi di sorveglianza e di chirurgia di riduzione del rischio.

NOTA 12. TEST GENETICO GERMINALE

Il test germinale dei geni *BRCA1* e *BRCA2* va eseguito e refertato secondo le indicazioni riportate nel Documento della Regione Veneto per i soggetti a rischio M/O oltre che nelle linee guida nazionali (Società Italiana di Genetica Umana) ed internazionali e deve comprendere l'analisi dei riarrangiamenti genomici. Al fine di garantire l'affidabilità del dato genetico prodotto, nonché l'uniformità di interpretazione ed il conseguente utilizzo clinico dello stesso, la valutazione del significato delle varianti geniche identificate deve seguire le **linee guida specifiche per i geni *BRCA1/BRCA2***, definite a livello internazionale dal pannello di esperti (ENIGMA *BRCA1 and BRCA2 Variant Curation Expert Panel*, <https://cspec.genome.network/>). Come riportato nel documento regionale, è indispensabile che il laboratorio segua periodicamente percorsi di verifica esterna di qualità. Alla luce della complessità interpretativa del dato genetico in oggetto, tali verifiche devono includere i geni *BRCA1* e *BRCA2*. La partecipazione a questa specifica tipologia di controlli di qualità va riportata nel referto di laboratorio.

NOTA 13. FOLLOW-UP ONCOLOGICO E PRESA IN CARICO DA PARTE DEL TEAM MULTIDISCIPLINARE

Il paziente verrà preso in carico dallo specialista di riferimento che integrerà gli interventi terapeutici con l'eventuale indicazione ad esami di sorveglianza ed interventi di prevenzione sulla base del rischio (definito nel Documento della Regione Veneto per soggetti a rischio M/O).

Come sottolineato dal Documento della Regione Veneto per soggetti a rischio M/O, la mancata identificazione nel caso indice di un'alterazione molecolare dei geni *BRCA1/BRCA2* non permette di discriminare all'interno della famiglia i soggetti a maggior rischio da quelli non predisposti e non esclude in nessun modo la possibilità che la malattia sia di natura ereditaria. In questo caso, i protocolli di sorveglianza e/o prevenzione vengono decisi sulla base del rischio di malattia stimato dalla storia personale e familiare (eventualmente definito con l'ausilio di *software* dedicati alla predizione del rischio).

Va inoltre sempre ricordato che un aumentato rischio di tumore della mammella e/o ovarico è presente anche in associazione a VP in altri geni a penetranza alta o intermedia e a sindromi ereditarie caratterizzate da un complesso spettro di manifestazioni cliniche, anche di tipo sindromico, che ne favorisce l'identificazione (per esempio la sindrome di Lynch, la sindrome di Peutz-Jeghers, la sindrome di Li Fraumeni, la sindrome di Cowden). Tali situazioni non saranno oggetto del presente documento, tuttavia si rammenta di tenerne presente l'esistenza nella valutazione di eventuali familiarità anomale.

Le misure di sorveglianza, prevenzione ed eventuale chirurgia di riduzione del rischio sono dettagliate dal documento della Regione Veneto per soggetti a rischio M/O.

I vantaggi e limiti di un approccio di sorveglianza rispetto ad un approccio di chirurgia di riduzione del rischio devono essere discussi e confrontati nel corso della consulenza oncogenetica multidisciplinare. Tali indicazioni a protocolli di sorveglianza/prevenzione dovranno inoltre essere modificate ed integrate dall'oncologo sulla base degli specifici dati clinico-patologici ed al rischio legato alla malattia oncologica in atto. Al momento della consegna del test (CGO post-test), le pazienti ad alto rischio familiare (come definito del documento della Regione Veneto per soggetti a rischio M/O) verranno opportunamente evidenziate al fine di consentire la

corretta presa in carico nel corso dei successivi controlli oncologici. Una volta uscite dal *follow-up* oncologico, le pazienti vengono segnalate dall'oncologo per la presa in carico all'interno del percorso per i soggetti sani ad alto rischio.

NOTA 14. TEST BRCA1/BRCA2 CON FINALITÀ TERAPEUTICA

Indipendentemente dalla presenza o meno dei criteri di sospetta ereditarietà, in alcune neoplasie la valutazione dello stato dei geni *BRCA1* e *BRCA2* ha assunto una valenza terapeutica in quanto test predittivo utilizzato per identificare pazienti candidabili al trattamento con specifici farmaci (ad esempio, PARP inibitori).

Le condizioni cliniche in cui le indicazioni registrative e criteri di rimborsabilità dei farmaci prevedono la necessità di conoscere lo stato di *BRCA1/BRCA2* a scopo terapeutico sono riportate nell'Allegato 2 (aggiornato al momento della stesura del PDTA o a successiva data che verrà indicata nell'Allegato stesso).

Va sottolineato come tali indicazioni siano in continua evoluzione e pertanto si invita a rifarsi al PDTA della specifica patologia, nonché alle indicazioni prescrittive ed ai criteri di rimborsabilità più aggiornati dei singoli farmaci per individuare i casi in cui il test BRCA debba essere proposto a fini terapeutici, in assenza di una storia familiare/personale suggestiva.

Oltre che ai criteri di rimborsabilità, la scelta della tipologia di test a scopo terapeutico (test germinale o su tessuto) deve essere in linea alle indicazioni delle società scientifiche specifiche per la patologia.

NOTA 14a. Formazione dello specialista clinico che esegue il *minicounseling*

In presenza di pazienti che possono beneficiare di trattamenti con farmaci PARP inibitori, secondo le indicazioni registrative approvate dagli organismi nazionali, l'oncologo (o altri specialisti clinici che si occupino del trattamento del paziente) hanno la possibilità di richiedere direttamente il test BRCA1/BRCA2 a scopo terapeutico.

Prima di iniziare questo percorso è fondamentale che il clinico abbia acquisito una "specificazione" sui tumori ereditari che riguardi tutti i seguenti argomenti:

- 1) rischi di malattia associati a VP germinali dei geni *BRCA1* e *BRCA2*;
- 2) modalità di trasmissione della predisposizione della sindrome genetica;
- 3) criteri di sospetta ereditarietà per le principali sindromi ereditarie (HBOC e HNPCC);
- 4) percorsi di sorveglianza e chirurgia di riduzione del rischio per i soggetti predisposti.

La formazione del clinico non può prescindere da una stretta collaborazione con il centro di **CGO** ed il **laboratorio** e deve essere formalizzata in un rapporto di collaborazione diretto. I percorsi clinico diagnostici così definiti vanno riportati anche nelle procedure interne dove vengono definite le modalità operative per l'invio/segnalazione di pazienti e campioni biologici.

NOTA 14b.

Prescrizione del test a scopo terapeutico:

La richiesta del test a scopo terapeutico deve partire da “clinici di riferimento” opportunamente formati e chiaramente identificati nelle diverse Unità

Operative. Tale indicazione si fonda sui seguenti presupposti: a) è raccomandata dalle linee guida nazionali sul *minicounseling*, b) facilita le fasi del percorso e la collaborazione diretta e fattiva con l'ambulatorio di CGO da una parte e il laboratorio dall'altra, c) è indispensabile a fronte dell'importante incremento dei test per terapia che il laboratorio non è in grado di gestire direttamente con i singoli oncologi.

Qualora l'organizzazione interna lo consenta, questo tipo di “raccordo” può essere effettuato direttamente dal personale dei centri di CGO (genetista, *case manager*, ecc.).

Oltre che dai centri di CGO, il test BRCA per terapia del carcinoma mammario può essere prescritto dagli oncologi di riferimento identificati nelle singole U.O. di Oncologia.

Minicounseling

Nel corso del *minicounseling* il clinico illustra alla paziente la **possibilità di personalizzare la terapia** attraverso l'utilizzo dell'analisi molecolare dei geni *BRCA1* e *BRCA2*. Nella proposta del test il clinico deve tenere in considerazione il fatto che nella maggior parte dei pazienti non verrà identificata alcuna VP. In altri termini, va fatta attenzione a non creare troppe aspettative che, nella maggior parte dei casi, non verranno soddisfatte. Al tempo stesso va comunicata al paziente la possibilità che un esito positivo del test abbia un **risvolto anche sul resto della famiglia** (trasmissibilità della “predisposizione”) sottolineando le “opportunità” di diagnosi precoce/prevenzione per i familiari che dovessero scegliere di sottoporsi al test e risultassero positivi per la specifica alterazione presente nella famiglia. È fondamentale che tale aspetto venga modulato a seconda della storia familiare e dei fattori predittivi di presenza di una VP nella paziente e negli eventuali altri familiari affetti (fare riferimento ad esempio alla presenza di più fattori come la giovane età di insorgenza e bilateralità del carcinoma della mammella, la presenza di carcinoma ovarico o di altri casi con tumore della mammella, la triplo-negatività per recettori ormonali e l'amplificazione dell'oncogene Her2 ecc.). Nel caso di test su tessuto, va ricordato al paziente che, qualora venisse identificata una variante patogenetica, questa non necessariamente sarà presente nella linea germinale. Vi sarà la possibilità di approfondire questo specifico aspetto successivamente in sede di CGO.

Nel corso del *minicounseling* il clinico deve anche **accertarsi dell'eventualità che una VP dei geni *BRCA1* o *BRCA2* sia già stata identificata in famiglia** (questa possibilità non è trascurabile soprattutto in presenza di familiari con diagnosi recente di carcinoma dell'ovaio). In caso affermativo, chiedere di ricevere copia del referto del test genetico e contattare il centro di CGO per concordare il percorso della paziente. Con il «**consenso informato**» della paziente, si procederà quindi a programmare l'esecuzione del prelievo di sangue da inviare al laboratorio secondo le indicazioni fornite o si procederà alla richiesta del test su tessuto secondo le indicazioni riportate alla Nota 16, indicando i tempi utili ai fini dell'inizio della terapia (se richiesto).

Invio in CGO delle situazioni di “rischio genetico”

Nel caso in cui la storia oncologica del paziente e/o l’eventuale storia familiare di malattia identifichi una situazione a “rischio genetico” (fare riferimento ai criteri indicati nella Nota 9), il paziente va inviato in CGO (Mappa 4). In tal caso, l’invio del paziente va accompagnato dalla richiesta di test BRCA1/BRCA2 con finalità terapeutica.

Tale indicazione riguarda un’esigua minoranza di tutti i casi e si avvale di un team multidisciplinare di professionisti dedicati alla gestione dell’alto rischio genetico. Questo percorso ha pertanto il vantaggio di gestire in sicurezza il dato genetico anche in situazioni famigliari segnate da importante storia di malattia (con supporto psicologico dedicato) e soprattutto permette l’identificazione e presa in carico di molte situazioni che rimangono ad alto rischio genetico anche in assenza di una specifica alterazione molecolare. Inoltre, in presenza di situazioni suggestive di altre sindromi ereditarie, il genetista consulente può estendere l’analisi ad altri geni, oltre a *BRCA1* e *BRCA2*, evitando in questo modo di dover ripetere l’indagine a distanza di breve tempo causando un inutile dispendio di tempo e risorse.

Nei rari casi in cui, pur in presenza di un “rischio genetico”, non sia possibile adeguare i tempi della CGO a quelli della terapia, rimane responsabilità del clinico segnalare il paziente per la CGO a test ultimato, indipendentemente dall’esito dello stesso. Allo stesso modo, **vanno segnalati per la CGO post-test anche pazienti con importante storia famigliare di malattia, ma che per motivi di efficienza diagnostica eseguono il test BRCA su tessuto** (ad esempio pazienti con carcinoma ovarico, anche quando eseguito all’interno di test HRD, o con carcinoma della prostata).

Riassumendo, per la prescrizione del test lo specialista dovrà:

- discutere le implicazioni della terapia per la quale viene proposto il test;
- compilare attentamente la modulistica per la raccolta dell’anamnesi familiare oncologica della paziente/indicazione clinica (Allegato 3 per il carcinoma mammario; Allegato 4 per il carcinoma ovarico). Questi strumenti, associati all’attenta valutazione dei criteri riportati nella Nota 9, consentono di ipotizzare la possibile presenza di sindromi ereditarie per le quali si rende necessaria la CGO pre-test (analisi germinale) o post-test (analisi su tessuto);
- eseguire uno specifico colloquio informativo (*minicounseling*), fornendo spiegazioni relativamente alle possibili ricadute a livello personale e/o familiare nel caso in cui il test risulti positivo nella linea germinale;
- anche nel caso di test eseguito su tessuto tumorale, vanno discusse le implicazioni di un test positivo con la possibile conferma a livello della linea germinale.
- raccogliere il consenso informato per il test dei geni *BRCA1/BRCA2*;
- far pervenire al laboratorio la specifica indicazione clinica alla richiesta del test a scopo terapeutico, indicando la relativa tempistica;
- (*solo per il test su tessuto*) richiedere all’Anatomia Patologica di competenza il materiale necessario all’esecuzione del test e far pervenire al laboratorio

responsabile dell'esecuzione del test la documentazione ed il materiale necessari, come specificato in Nota 16.

NOTA 15. TEST BRCA1/BRCA2 SU TESSUTO PER TERAPIA PER PAZIENTI CON OC

Il test dei geni *BRCA1/BRCA2* su tessuto tumorale fissato in formalina e incluso in paraffina (FFPE) permette di identificare alterazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2* sia di tipo germinale (ereditarie) che somatico (confinato al tessuto tumorale), aumentando pertanto il numero di pazienti che potrebbero beneficiare di terapie mirate. Si stima che fino ad un massimo di 1/3 delle VP identificate in questi geni possano essere di natura somatica.

Ciononostante, ad oggi, il test su tessuto tumorale FFPE **presenta le seguenti limitazioni:**

- il DNA estratto da tessuto FFPE è tipicamente frammentato e di qualità inferiore a quello estratto da sangue. In rari casi la qualità del DNA estratto da FFPE rende impossibile l'esecuzione del test o determina un risultato non conclusivo;
- il DNA da FFPE può presentare delle alterazioni dovute al processo di fissazione del tessuto. **La presenza di possibili artefatti va pertanto esclusa tramite la conferma delle varianti identificate con una metodica ortogonale;**
- ad oggi, la ricerca dei grandi riarrangiamenti dei geni *BRCA1/BRCA2*, che corrispondono a circa il 7% delle VP riscontrate a livello germinale a carico di tali geni, è soggetta ad importanti artefatti su FFPE, anche se può eventualmente suggerire la necessità di eventuali approfondimenti su sangue;
- gli algoritmi di classificazione delle varianti *BRCA1/BRCA2* disponibili sono sviluppati per identificare varianti ereditarie associate ad alto rischio di sviluppare tumore della mammella e dell'ovaio;
- data l'eterogeneità tumorale, le VP somatiche potrebbero essere presenti soltanto in una porzione limitata delle cellule tumorali. Non è nota la quantità minima di cellule mutate che si associa alla risposta clinica.

NOTA 16. DOCUMENTAZIONE PER ESECUZIONE DEL TEST BRCA SU TESSUTO TUMORALE

Lo specialista richiedente dovrà far pervenire al laboratorio tutta la documentazione necessaria (impegnative, questionario semplice di anamnesi oncologica familiare [Allegato 4], consenso informato specifico firmato dal paziente, lettera con indicata la terapia prevista e le relative tempistiche). Il materiale dovrà essere preparato secondo le indicazioni del laboratorio che esegue il test.

NOTA 17. NOTIFICA DEL RISULTATO DEL TEST BRCA ESEGUITO A SCOPO TERAPEUTICO

17a) RISCOントRO DI VARIANTE PATOGENETICA O PROBABILMENTE PATOGENETICA (classe 4,5)

In caso di esito positivo, il laboratorio che ha eseguito il test avvierà la procedura di notifica del referto allo specialista richiedente, con l'indicazione all'invio in CGO. In particolare, in caso di test eseguito su materiale tumorale, in sede di CGO verrà proposto un prelievo di sangue previa acquisizione del consenso informato per discriminare la natura della variante (somatica o germinale). Per i casi con mutazione germinale si rimanda ai percorsi della **Mappa 3**.

Lo stesso percorso va intrapreso anche per pazienti con test eseguito nel contesto di studi clinici e/o altri percorsi di profilazione del tessuto tumorale il cui esito riporti la presenza nel tumore di VP in geni associati ai tumori ereditari.

N.B.: È compito dello specialista richiedente il test a scopo terapeutico avviare il paziente con VP nei geni *BRCA1/2* ai percorsi di CGO per una corretta presa in carico di tutta la famiglia.

17b) ASSENZA DI VARIANTI VP: RISULTATO NON INFORMATIVO

In questo caso il risultato del test verrà notificato dal laboratorio allo specialista richiedente, specificando che le eventuali varianti di significato clinico ignoto (classe 3) non potranno essere utilizzate a scopo clinico.

ALLEGATI

ALLEGATO 1

Centro di riferimento regionale test genetico BRCA:

U.O.S. Tumori Eredo-familiari della mammella/ovaio
Istituto Oncologico Veneto IOV - I.R.C.C.S.

Ambulatori di Consulenza Genetica Oncologica (CGO):

AZIENDA ULSS 1 DOLOMITI

- Ambulatorio di Genetica Medica
U.O.C. Pediatria
Ospedale San Martino
Belluno
- Ambulatorio di Oncogenetica
U.O.C. Oncologia
Ospedale di Feltre
Feltre (BL)

AZIENDA ULSS 2 MARCA TREVIGIANA

- U.O.S. Genetica Medica
Distretto Treviso SUD
Treviso

AZIENDA ULSS 3 SERENISSIMA

- U.O.C. Oncologia
Ospedale Dell'Angelo
Mestre (VE)
- Ambulatorio di Genetica Oncologica
U.O.C. Oncologia medica / Servizio di Genetica Medica
Ospedale Dolo-Mirano

AZIENDA ULSS 5 POLESANA

- Ambulatorio di Familiarità Neoplastica
U.O.C. Anatomia Patologica
Ospedale S. Maria della Misericordia
Rovigo

AZIENDA ULSS 8 BERICA

- Ambulatorio Tumori Eredo-Familiari
U.O.S.D. Oncologia
DISTRETTO OVEST
U.O.C. Oncologia di Vicenza
DISTRETTO EST

AZIENDA ULSS 9 SCALIGERA

- U.O.C. Oncologia
Ospedale di Legnago
Legnago (VR)
- U.O.S.D. Oncologia
Ospedale Fracastoro
San Bonifacio (VR)

ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO

- U.O.S.D. Tumori Ereditari
Istituto Oncologico Veneto IOV – I.R.C.C.S.
Padova, Castelfranco Veneto

AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA

- U.O.C. Genetica ed Epidemiologia Clinica
Azienda Ospedale Università di Padova
Padova

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA INTEGRATA VERONA

- Ambulatorio di Oncogenetica (CGO)
Breast Unit Hub - Centro di Senologia
Polo Chirurgico Confortini
Ospedale B. Trento
Verona

OSPEDALE SACRO CUORE DON CALABRIA

- Ambulatorio di Genetica Medica
Ospedale Sacro Cuore Don Calabria
Negrar di Valpolicella (Verona)

ALLEGATO 2

Le condizioni cliniche in cui le indicazioni registrative e criteri di rimborsabilità dei farmaci prevedono la necessità di conoscere lo stato di *BRCA1/BRCA2* a scopo terapeutico sono:

- pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio di alto grado avanzato (stadi III e IV secondo FIGO), cancro della tuba di Falloppio o cancro peritoneale primitivo, in risposta (completa o parziale) dopo completamento della chemioterapia di prima linea a base di platino;
- pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma epiteliale dell'ovaio di alto grado, del cancro della tuba di Falloppio o del cancro peritoneale primitivo, che sono in risposta (completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino;
- pazienti con carcinoma della mammella, localmente avanzato inoperabile o metastatico, HER2 negativo, precedentemente trattati con un'antraciclina e un taxano nel setting (neo)adiuvante o metastatico (a meno che i pazienti fossero stati non eleggibili per questi trattamenti) ed in progressione o non eleggibili per terapia endocrina e Cdk4/6 inibitori nel caso di tumori recettori ormonali (HR)-positivi;
- pazienti con carcinoma della mammella recettori ormonali positivi/HER2 negativo non metastatico ad alto rischio (definito come ≥ 4 linfonodi positivi se chirurgia di prima istanza o residuo di malattia con CPS/EG score ≥ 3 se precedente CT neoadiuvante);
- pazienti con carcinoma della mammella recettori ormonali negativi/HER2 negativo non metastatico ad alto rischio (definito come \geq pT2 o \geq pN1 se chirurgia di prima istanza o residuo di malattia se precedente CT neoadiuvante);
- pazienti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione in progressione dopo precedente trattamento con agente ormonale di nuova generazione.

ALLEGATO 3

PDTA tumori eredo familiari
SCHEDA INVIO TEST GENETICO BRCA A SCOPO TERAPEUTICO PER IL CARCINOMA MAMMARIO

[compilazione a cura dell'oncologo richiedente ed invio al LABORATORIO]

Dati paziente: NOME..... COGNOME.....
 DATA DI NASCITA..... ETÀ..... Codice fiscale
 Tipo istologico.....

➤ **CRITERI DI SOSPETTA EREDITARIETÀ NELLA FAMIGLIA**

indicare la specifica situazione personale/familiare, se presente:

Numero di soggetti affetti presenti in famiglia	Condizione
1 caso dei seguenti tumori:	<input type="checkbox"/> Tumore della mammella in età ≤ 40 anni ^a
	<input type="checkbox"/> 2 tumori primari della mammella in età ≤ 50 ^b
	<input type="checkbox"/> Tumore della mammella maschile
	<input type="checkbox"/> Tumore della mammella e dell'ovaio ^c nella stessa paziente
	<input type="checkbox"/> Tumore della mammella di tipo "triplo negativo" (qualsiasi età) ^a
	<input type="checkbox"/> Tumore epiteliale ovarico non mucinoso e non borderline, carcinoma della tuba o tumore primitivo peritoneale
2 casi in una qualsiasi combinazione dei seguenti tumori ^d :	<input type="checkbox"/> Tumore della mammella ≤ 50 anni
	<input type="checkbox"/> 2 tumori primari della mammella ^b
	<input type="checkbox"/> Tumore epiteliale ovarico non mucinoso e non borderline, carcinoma della tuba o tumore primitivo peritoneale
	<input type="checkbox"/> Adenocarcinoma del pancreas
	<input type="checkbox"/> Tumore della prostata ^e
3 casi in una qualsiasi combinazione dei seguenti tumori:	<input type="checkbox"/> Tumore della mammella (qualsiasi età)
	<input type="checkbox"/> Tumore della prostata ≤60 anni
	<input type="checkbox"/> Adenocarcinoma del pancreas
	<input type="checkbox"/> Tumore dell'ovaio
-	<input type="checkbox"/> Presenza nella famiglia di VP nota

^a Criterio per il percorso di accesso al test secondo linee guida AIOM_carcinoma mammario 2023.

^b Bilaterali o ipsilaterali (nel caso in cui il secondo tumore sia chiaramente distinto e distante più di 3 cm dal primo e con morfologia e/o profilo di marcatori differenti).

^c In considerazione dell'ipotesi eziopatogenetica del carcinoma ovarico di alto grado (tipo II) a provenienza dalle tube, il termine carcinoma ovarico, ove non altrimenti specificato, viene utilizzato a comprendere anche la neoplasia tubarica.

^d In parenti di 1° grado (genitori, fratelli, figli) o di 2° grado in presenza di un maschio interposto appartenenti allo stesso ramo parentale.

^e Almeno un caso ≤60 anni, non grade group 1, se la combinazione prevede soltanto 2 casi di tumore della prostata.

➤ INDICAZIONI AL TEST BRCA A SCOPO TERAPEUTICO

Indicare in quale delle seguenti indicazioni terapeutiche ricade il caso in oggetto:

- Paziente con carcinoma della mammella recettori ormonali positivi/HER2 negativo non metastatico e ≥ 4 linfonodi coinvolti
- Paziente con carcinoma della mammella recettori ormonali positivi/HER2 negativo non metastatico trattata con precedente CT neoadiuvante e residuo di malattia con CPS/EG score≥3
- Pazienti con carcinoma della mammella recettori ormonali negativi/HER2 negativo non metastatico ad alto rischio (definito come ≥ pT2 o ≥ pN1 se chirurgia di prima istanza o residuo di malattia se precedente CT neoadiuvante)
- Paziente con carcinoma mammario inoperabile o metastatico recettori ormonali negativi/HER2 negativo precedentemente trattata con un'antraciclina e un taxano nel setting (neo)adiuvante o metastatico (o non eleggibile per questi trattamenti) - il test può essere eseguito durante una linea di terapia precedente per permettere un adeguato tempo di esecuzione e refertazione del test
- Paziente con carcinoma mammario inoperabile o metastatico recettori ormonali positivi/HER2 negativo precedentemente trattata con un'antraciclina e un taxano nel setting (neo)adiuvante o metastatico (o non eleggibile per questi trattamenti) ed in progressione a terapia endocrina e CdK4/6 inibitori (o non eleggibile per questi trattamenti) - il test può essere eseguito durante una linea di terapia precedente per permettere un adeguato tempo di esecuzione e refertazione

➤ PERCORSO DI INVIO AL TEST

SOSPETTA EREDITARIETÀ	TEST PER SCOPO TERAPEUTICO	INDICAZIONE
	✓	<input type="checkbox"/> <i>minicounseling</i> e invio al laboratorio
✓	✓	<input type="checkbox"/> Invio in CGO con priorità terapeutica

Refertazione del test richiesta entro il:

Oncologo richiedente: Nome e Cognome

U.O.C. Data ___/___/_____

Firma.....

[compilazione a cura del laboratorio]

LABORATORIO

- Data accettazione

- Invio tramite: CGO *minicounseling*
priorità terapeutica oncologo

- Documentazione corretta si no
(consenso informato, impegnative, compilazione scheda, ecc..)

- Campione idoneo si no
(quantità, stato, etichettatura, conservazione, ecc..)

- Data refertazione:

- Esito: positivo non informativo

Note:.....

ALLEGATO 4

QUESTIONARIO SEMPLICE DI ANAMNESI ONCOLOGICA FAMILIARE PER LE PAZIENTI AFFETTE DA CARCINOMA SIEROSO EPITELIALE DI ALTO GRADO OVARICO/TUBARICO CON RICHIESTA DI TEST A SCOPO TERAPEUTICO

[COMPILAZIONE A CURA DELLO SPECIALISTA RICHIEDENTE]

DATI DELLA PAZIENTE:

COGNOME: _____ NOME: _____

Data di nascita: _____

Codice fiscale _____

1. Alla paziente è stato diagnosticato in passato un carcinoma della mammella? si no

2. Qualche parente di 1° grado (genitori, fratelli, figli) o di altro grado (in presenza di soli maschi interposti) ha avuto una delle seguenti diagnosi di:

- Tumore dell'ovaio no si [...] età [...] test BRCA
- Tumore della mammella no si [...] età [...] test BRCA
- Tumore del pancreas no si [...] età [...] test BRCA
- Tumore della prostata no si [...] età [...] test BRCA

3. Nella famiglia sono presenti più casi dei seguenti tumori:

colon-retto, utero, pancreas, gastrico, vie urinarie si no

 In caso di risposta affermativa alle domande 1- 3 valutare invio alla CGO per possibile sindrome ereditaria.

Dati del Medico richiedente: Nome e Cognome..... U.O.C.

Data ____/____/____ Firma del medico

INDICATORI

La revisione degli indicatori identificati nella precedente versione del PDTA ha messo in luce come gli indicatori rilevanti per questo PDTA non siano misurabili a partire da dati di flussi amministrativi.

Tenuto quindi conto di ciò, potrebbe pertanto essere utile l'implementazione di una piattaforma digitale protetta accessibile mediante *login* da ciascuno dei centri prescrittori per la richiesta del test genetico a scopo terapeutico.

Tale piattaforma, da implementarsi inizialmente in via sperimentale solo per l'invio delle pazienti affette da carcinoma mammario (test a scopo terapeutico), potrebbe non solo permettere una maggiore uniformità della richiesta, ma anche la valutazione a livello centrale degli indicatori rilevanti per questo PDTA. Anche in considerazione del fatto che l'aspetto terapeutico costituisce il focus del presente PDTA, in questa prima fase sono stati individuati quattro indicatori relativi al test BRCA1/BRCA2 a scopo terapeutico per le pazienti affette da carcinoma mammario. Tali indicatori, di seguito riportati, non hanno in questa fase un valore soglia, ma saranno fondamentali per ottenere una fotografia dell'adesione al percorso indicato:

1. % di test BRCA1/BRCA2 effettuati in tempo utile alle finalità terapeutiche (rispetto delle tempistiche di refertazione richieste) $[(n. \text{ di test BRCA1/BRCA2 effettuati in tempo utile} / n. \text{ totale di test BRCA1/BRCA2 effettuati}) \times 100]$;
2. % di richieste di test BRCA1/BRCA2 eseguiti con finalità terapeutica che rispettano le indicazioni, corredati da modulistica completa e campione biologico $[(n. \text{ di richieste di test BRCA1/BRCA2 eseguiti con finalità terapeutica che rispettano le indicazioni} / n. \text{ totale di test BRCA1/BRCA2 effettuati}) \times 100]$;
3. % di campioni ematici idonei per test BRCA1/BRCA2 per finalità terapeutica $[(n. \text{ campioni ematici idonei per test BRCA1/BRCA2 per finalità terapeutica} / n. \text{ totale di campioni ematici}) \times 100]$;
4. % di pazienti con test BRCA1/BRCA2 positivo per la finalità terapeutica $[(n. \text{ di pazienti con test BRCA1/BRCA2 positivo per la finalità terapeutica} / n. \text{ totale di pazienti inviati al test BRCA1/BRCA2}) \times 100]$.

N.B. Nelle more della definizione del protocollo informatizzato, gli indicatori saranno elaborati a partire dai dati registrati nell'Allegato 3 e i dati aggregati utili al calcolo degli indicatori saranno inviati alla U.O.S. Tumori eredo-familiari della mammella/ovaio dell'Istituto Oncologico Veneto IOV (lab.oncogenetica@iov.veneto.it), che sarà di riferimento per il CRAO e produrrà un report con scadenza annuale.