D.A. n. 2347

REPUBBLICA ITALIANA
Regione Siciliana

ASSESSORATO DELLA SALUTE
L'ASSESSORE

"Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio" – Revisione n. 1 ed aggiornamento del PDTA approvato con D.A. n. 32 del 15/01/2019

Visto lo Statuto della Regione Siciliana;

Visto il Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n.502 e s.m.i.;

Vista la Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la biomedicina di Oviedo del 4 aprile 1997 che al cap. 4, art.11 sancisce che ogni forma di discriminazione nei confronti di una persona in ragione del suo patrimonio genetico è vietata e all'art. 12 che non si potrà procedere ai test predittivi di malattie genetiche che permettano sia di identificare il soggetto come portatore di un gene responsabile di una malattia sia di rivelare una predisposizione o una suscettibilità genetica a una malattia se non a fini medici o di ricerca medica, e sotto riserva di una consulenza genetica appropriata;

Visto il Decreto Ministeriale 18 maggio 2001 n. 279 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del D.Lgs. 29 aprile 1998, n. 124";

Visto l'Accordo tra il Ministro della Salute, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 15 luglio 2004 sul documento recante "Linee guida per le attività di genetica medica";

Vista la Legge Regionale 14 aprile 2009, n. 5, recante "Norme per il riordino del Servizio Sanitario Regionale";

Visto l'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 26 novembre 2009 sul documento recante "Attuazione delle linee guida per le attività di genetica medica", recepito dalla Regione Siciliana con il D.A. n. 1554 del 9 giugno 2010;

Visto il Piano Regionale della Salute 2011-2013;

Visto il Decreto Legge 13 settembre 2012, convertito con la legge 8 novembre 2012, n. 189 recante: «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute.»;

Vista l'Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 13 marzo 2013 recante «Linee di indirizzo sulla genomica in sanità' pubblica»;

Visto il Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018 ed in particolare il punto 3 del macro obiettivo 2.1 che espressamente recita: "sviluppare un percorso organizzato per la prevenzione del tumore della mammella su base genetica (mutazioni del BRCA1 e BRCA2) con caratteristiche di integrazione e complementarietà al percorso di screening già in essere per la prevenzione del tumore della mammella";

Vista la Legge Regionale 12 agosto 2014, art. 68, comma 4 inerente l'obbligo di pubblicazione

dei decreti assessoriali sul sito internet della Regione Siciliana;

Vista la nota del Dirigente Generale del Dipartimento Pianificazione Strategica prot. n. 85464 del 17 novembre 2014 con la quale è stato istituito il Tavolo Tecnico per l'attuazione nella Regione Siciliana delle "Linee guida per l'attività di genetica medica";

Vista l'Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 18 dicembre 2014 recante "Linee di indirizzo sulle modalità organizzative ed assistenziali della rete dei Centri di Senologia";

Visto il Decreto Assessoriale 30 dicembre 2014, n. 2300 recante "Recepimento delle Linee guida nazionali per le attività laboratoristiche di genetica e biologia molecolare – Indirizzi operativi";

Visto il Decreto Ministeriale 2 aprile 2015, n. 70 recante "Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera";

Viste le Raccomandazioni AIOM, SIGU, SIBIOC e SIAPC-IAP dell'8 luglio 2015 per l'implementazione del test BRCA nei percorsi assistenziali e terapeutici delle pazienti con carcinoma ovarico;

Visto il Decreto Assessoriale 7 settembre 2015 recante "Adozione Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali" ed in particolare l'Allegato 1 di approvazione del Documento sulla consulenza genetica;

Visto il Decreto Assessoriale 8 marzo 2016, n. 351 di approvazione del Piano Regionale di Prevenzione 2014-2018;

Visto il Decreto Assessoriale 21 aprile 2016, n. 727 recante "Individuazione della Rete della Genetica Medica";

Visto il D.P.C.M. 12 gennaio 2017 di definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'art.1 comma7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 (G.U.R.I. n. 65 del 18/03/2017);

Visto il Decreto Assessoriale 31 marzo 2017, n. 629 riguardante la riorganizzazione della Rete Ospedaliera ai sensi del D.M. 02 aprile 2015, n. 70 e s.m.i.;

Visto il Decreto Assessoriale 28 febbraio 2018, n. 343 e s.m.i. con il quale si è provveduto a riorganizzare la rete Regionale dei Centri di Riferimento per le Malattie Rare ai sensi del D.P.C.M. del 12.01.2017;

Visto il Decreto Assessoriale 24 aprile 2018, n. 733 di rimodulazione e proroga al 2019 del Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018 e degli indirizzi operativi;

Visto il Decreto Assessoriale 15 gennaio 2019, n. 32 con il quale è stato approvato il Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio;

Viste le "Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma ovarico e nei familiari con rischio elevato di neoplasia" elaborate nel gennaio 2019 dal Gruppo di Lavoro AIOM - SIGU - SIBIOC – SIAPEC - IAP;

Vista l'Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 17 aprile 2019 recante "Revisione delle Linee Guida organizzative e delle raccomandazioni per la rete oncologica che integra l'attività ospedaliera per acuti e post acuti con l'attività territoriale, recepito dalla Regione Siciliana con D.A. n. 1835 del 20.09.2019;

Visto il Decreto Assessoriale 8 maggio 2019, n. 831 recante "Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per la prevenzione, diagnosi e trattamento del tumore della mammella nella Regione Siciliana;

Viste le Raccomandazioni di ottobre 2019 per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con

carcinoma mammario e nei familiari a rischio elevato di neoplasia (AIOM - SIGU - SIBIOC – SIAPEC – IAP);

Viste le Raccomandazioni 2019 per l'implementazione dell'analisi mutazionale BRCA nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico (AIOM - SIGU - SIBIOC – SIAPEC – IAP)

Vista la Circolare Assessoriale 13 marzo 2019, n. 4 e s.m.i recante "Test di genetica medica e appropriatezza prescrittiva";

Vista la nota prot. n. 29026 del 27 giugno 2019 con la quale l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Vittorio Emanuele" di Catania chiede il riconoscimento del Centro di Oncologia ed Ematologia Sperimentale quale laboratorio riconosciuto ai fini della valutazione dello stato mutazionale dei geni BRCA1 e BRCA 2 germline e/o somatico, avendo quest'ultima superato i controlli di qualità europei EMQN;

Vista la nota prot. n. 17670 del 7 novembre 2019 con la quale l'Azienda Ospedaliera Cannizzaro di Catania chiede il riconoscimento della U.O. di Anatomia Patologica quale laboratorio riconosciuto ai fini della valutazione dello stato mutazionale dei geni BRCA1 e BRCA 2 germline e/o somatico, avendo quest'ultima superato i controlli di qualità europei EMQN;

Ritenuto di dover aggiornare la parte relativa ai criteri di selezione dei soggetti candidabili alla consulenza genetica alla luce delle nuove Raccomandazioni AIOM 2019;

Ritenuto di dover introdurre il codice di esenzione D99 esclusivamente dedicato per i soggetti e per le prestazioni del presente PDTA;

Ritenuto altresì di demandare ai Centri di Senologia (Breast Unit) individuati dalla Regione Siciliana e alle U.O. di Ostetricia e Ginecologia individuate nel documento allegato lo svolgimento del programma di sorveglianza;

Ritenuto pertanto di dover aggiornare il PDTA relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio sostituendo integralmente il documento allegato al D.A. n. 32 del 15 gennaio 2019

DECRETA

ART. 1

Per le motivazioni citate in premessa è approvata la revisione n. 1 del Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio allegato al presente decreto e che ne costituisce parte integrante e sostituisce integralmente l'Allegato 1 al D.A. n. 32 del 15 gennaio 2019.

ART. 2

Per le prestazioni inserite nel presente PDTA ed i relativi protocolli di sorveglianza periodica in favore dei soggetti individuati nel medesimo documento è introdotto il codice di esenzione D99.

ART. 3

Ai fini dell'assolvimento degli obblighi informativi, le prestazioni prescritte con il codice di esenzione D99 non dovranno essere trasmesse con il flusso xml di cui al comma 5 dell'art 50 della legge 326/2003 (per il SistemaTS), in quanto trattasi di prestazioni appartenenti all'area della prevenzione; dovranno essere trasmesse con i flussi txt (denominati "C" ed "M") al fine di consentirne la rendicontazione economica e la valutazione epidemiologica.

Art. 4

Restano invariate le tariffe determinate con l'art. 3 del D.A. n. 32 del 15 gennaio 2019 e che tali quote saranno rimborsate dalle Aziende Sanitarie Provinciali di residenza del paziente nell'ambito delle quote annualmente previste per le attività di prevenzione, così come resta invariato l'art. 2 del medesimo decreto.

ART. 4

Le previsioni contenute nel presente PDTA potranno essere soggette a revisione alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento.

Il presente decreto viene trasmesso al Responsabile del procedimento di pubblicazione dei contenuti sul sito istituzionale di questo Assessorato ai fini dell'assolvimento dell'obbligo di pubblicazione e alla Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana per la pubblicazione.

Palermo, 20 · 12 · 2018

L'Assessore
Avv. Ruggero Razza

Revisione n. 1 - Allegato al D.A. n. 2347 del 20.12.2019

Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOC)

1. PREMESSA

Il tumore della mammella (breast cancer, BC) è il primo tumore nel sesso femminile sia per incidenza che per mortalità: si stima che circa 1 donna su 8 svilupperà questo tumore nell'arco della propria vita. Gran parte di questi tumori sono classificabili come sporadici, ma si ritiene che circa il 5-10% costituiscano forme ereditarie e siano attribuibili a fattori genetici costituzionali di predisposizione ai tumori solidi.
Nell'uomo invece costituisce < 1% dei tumori, con un rischio nell'arco della vita inferiore ad 1/1000. Per via della sua rarità il tumore della mammella maschile (MBC, male breast cancer) è infatti considerato un elemento di sospetto di una forma ereditaria che viene riscontrato in circa il 10% dei casi.

Il tumore ovarico rappresenta circa il 30% di tutti i tumori maligni dell'apparato genitale femminile e occupa il decimo posto tra tutti i tumori femminili (3%). Le forme epiteliali hanno un'incidenza del 60% e rappresentano il 30% dei carcinomi del tratto genitale femminile. La maggior parte dei tumori ovarici epiteliali è sporadica, in più del 10% si riscontra un pattern familiare o ereditario. Tra le condizioni genetiche associate all'insorgenza di questi tumori vi è la sindrome eredo-familiare del carcinoma mammario ed ovarico (**H**ereditary **B**reast and **O**varian **C**ancer syndrome HBOC), la sindrome specifica del carcinoma ovarico familiare (SSOCS) e la sindrome ereditaria del carcinoma colon rettale non polipoide (HNPCC) di tipo II.

La Genetica Clinica Oncologica (GCO) è nata negli anni '90 quando furono scoperti i geni *BRCA1 e BRCA2*, responsabili di circa il 25-30% dei casi di tumore ereditario della mammella e/o dell'ovaio. La presenza di varianti patogenetiche (VP), cioè varianti associate ad un alto rischio di tumore in questi geni è trasmessa con modalità autosomica dominante ad alta penetranza e predispone all'insorgenza di numerose patologie oncologiche, conferendo al soggetto portatore un rischio che incrementa nel corso della vita rispetto alla popolazione generale di tumori correlati alla sindrome HBOC (prostata, pancreas, colon, tiroide ecc.).

È importante sottolineare come individui portatori di VP non abbiano la certezza di sviluppare la neoplasia nel corso della loro vita, ma presentino un incremento delle probabilità di sviluppare il tumore rispetto alla popolazione generale. Questo può dipendere dalla penetranza (alta, media, bassa) delle varianti di sequenza nei geni coinvolti.

Nel corso degli ultimi anni, gli studi nell'ambito della genetica oncologica hanno inoltre identificato altri fattori genetici associati ad un rischio basso o moderato di tumore. La suscettibilità poligenica è ancora oggetto di studio nella comunità scientifica, ma sta già entrando nella pratica clinica grazie allo sviluppo di protocolli diagnostici che si avvolgono di piattaforme di sequenziamento massivo per lo studio di pannelli multigenici associati alle sindromi oncogenetiche .

In linea generale, la presenza di una predisposizione ereditaria al tumore della mammella e/o dell'ovaio va sospettata tutte le volte in cui si riscontrino le seguenti caratteristiche:
- precoce età di insorgenza delle neoplasie (es. tumore della mammella < 50 anni);
- presenza di neoplasia mammaria bilaterale o maschile;
- incidenza più elevata rispetto all'attesa di neoplasie mammarie e/o ovariche in un gruppo familiare nella stessa linea parentale;
- associazione con tumori solidi a bassa incidenza (neoplasie della tiroide, cerebrali, sarcomi e dell'endometrio).

Nell'ambito della genetica oncologica, il percorso clinico che conduce alla diagnosi di tumore ereditario ed alla gestione dei soggetti ad *alto rischio* genetico di tumore viene comunemente denominato "Consulenza Genetica Oncologica" (CGO) secondo linee guida SIGU (Società Italiana Genetica Umana *Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte di AIOM – SIGU 16.10.2013*). Tale consulenza consente di valutare il livello di rischio d'insorgenza di tumori ereditari all'interno della famiglia e valutare il sospetto di una specifica sindrome genetica nella famiglia.

La presenza di una VP nei geni *BRCA* può avere implicazioni terapeutiche sia nel tumore ovarico che nella neoplasia mammaria e pertanto può assumere valore predittivo di efficacia alle terapie antitumorali in setting specifici. Diversi studi clinici hanno portato nel 2014 alla registrazione da parte dell'Agenzia Regolatoria Europea EMA (European Medicines Agency), dell'inibitore dell'enzima PARP, utilizzato come terapia di mantenimento nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, delle tube di Fallopio e primitivo del peritoneo in pazienti portarici di una variante di VP nei geni *BRCA1/2*. Dati recenti della letteratura scientifica dimostrano inoltre il beneficio clinico del trattamento delle pazienti con VP nei geni *BRCA* con carcinoma epiteliale dell'ovaio (non mucinoso, non borderline), tube di Falloppio e primitivo peritoneale nelle pazienti platino sensibili alla prima linea di trattamento.
Pertanto, per le donne con diagnosi di carcinoma ovarico portatrici di VP nei geni *BRCA* è stata accertata la possibilità di utilizzare l'esame genetico non solo come test preventivo del rischio oncologico, ma anche come test predittivo di risposta a specifici farmaci a bersaglio molecolare.
Il percorso virtuoso per la getione di queste pazienti e dei loro familiari sani portatori di VP viene descritto nelle *Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma ovarico e nei familiari a rischio elevato di neoplasia AIOM-SIGU-SIAPEC-IAP 2019.*
Nella neoplasia mammaria di nuova diagnosi il riscontro di VP *BRCA* può influire sia sulla scelta del trattamento loco-regionale che della terapia sistemica; tuttavia ad oggi i dati disponibili sul beneficio di un potenziale trattamento personalizzato per le pazienti con tumore mammario *BRCA* correlato sono ancora controversi e oggetto di studio.
L'uso degli inibitori di PARP nel setting metastatico *BRCA* correlato è stato oggetto di valutazione in studi clinici randomizzati che dimostrano un beneficio clinico per le pazienti con tumore metastatico triplo negativo o HER2-negativo; attualmente in Italia, per queste pazienti, è utilizzabile un PARP inbitore nell'ambito di un programma compassionevole, come descritto nelle *Raccomandazioni Ottobre 2019 AIOM, SIGU, SIBIOC e SIAPEC-IAP. per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma mammario e nei familiari a rischio elevato di neoplasia.*

L'uso degli inibitori di PARP nel setting metastatico *BRCA* correlato è stato anche oggetto di valutazione in studi clinici randomizzati che dimostrano un beneficio clinico per pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico; attualmente in Italia, per questi pazienti, è utilizzabile un PARP inibitore nell'ambito di un programma *early access*, come descritto nelle *Raccomandazioni Ottobre 2019 AIOM, AISP, SICO, SIGE, SIGU, SIBIOC, SIAPEC-IAP, ANISC e Fondazione AIOM. per l'implementazione del test BRCA nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico.*

2. DEFINIZIONE DI SINDROME EREDITARIA DI PREDISPOSIZIONE GENETICA AL CARCINOMA DELLA MAMMELLA E/O OVAIO (HBOC)

La sindrome ereditaria di predisposizione genetica al carcinoma della mammella e/o dell'ovaio si manifesta con l'insorgenza di molteplici casi di neoplasie mammarie ed ovariche nella stessa linea parentale, che si presentano spesso con precoce età d'insorgenza e localizzazione bilaterale. Queste forme tumorali possono anche essere associate a neoplasie del colon, del pancreas e della prostata nell'ambito della stessa famiglia.
I geni di suscettibilità correlati a tale sindrome vengono distinti in geni ad alta, media e bassa penetranza.

I geni **ad alta penetranza** *BRCA1* e *BRCA2*, localizzati rispettivamente nei cromosomi 13 e 17, sono entrambi geni oncosoppressori *caretakers*, coinvolti cioè nel riparo del danno al DNA, le cui alterazioni, trasmesse con modalità autosomica dominante, determinano un'instabilità genetica la quale favorisce la comparsa di ulteriori mutazioni a carico di altri geni implicati nel controllo del ciclo cellulare. Ne consegue un alto rischio di sviluppare neoplasie mammarie e/o ovariche nell'arco della vita. Le VP non ricadono all'interno di "hot spots" (non hanno cioè siti di insorgenza preferenziali all'interno del gene) ma sono uniformemente distribuite lungo l'intero gene. Spesso si osserva una prevalenza di alcune di esse in rapporto all'area geografica o al gruppo etnico di appartenenza del portatore di una variante di sequenza di significato clinico (effetto fondatore o *founder effect*). Si stima che, nella popolazione generale, la prevalenza di varianti di sequenza germinali nei geni *BRCA 1 e 2* sia rispettivamente di circa a 1/300-1/500.

Il test *BRCA* per l'identificazione di VP costituzionali è eseguito mediante metodiche ampiamente validate (Next Generation Sequencing – NGS). Le VP includono piccole delezioni, inserzioni o mutazioni puntiformi le quali portano alla formazione di codoni di stop e conseguentemente alla generazione di proteine tronche non più funzionali, esse costituiscono circa l'80% delle varianti di sequenza identificate. Alcune mutazioni missenso, delezioni o inserzioni *in frame,* sono patogene perché ricadono in domini funzionali delle proteine *BRCA* compromettendone così la funzione, mentre altre hanno un chiaro significato benigno e si configurano pertanto come semplici polimorfismi. In famiglie ad alto rischio di carcinoma della mammella e dell'ovaio sono stati descritti, sebbene con minore frequenza globalmente inferiore al 10% delle mutazioni osservate, riarrangiamenti genomici germinali a livello dei geni *BRCA* identificati attraverso metodiche di "**M**ultiplex **L**igation-depedent **P**robe **A**mplification" (**MLPA**) "Multiplex Amplicon Quantification" (MAQ)) e "Copy Number Variation" (CNV). L'interpretazione delle varianti di sequenza in questi geni è parte integrante del percorso di consulenza oncogenetica e garantisce il

migliore follow-up per i membri di famiglie che sono portatori di VP o varianti di significato clinico incerto (VUS) rispetto a quelli portatori di alterazioni chiaramente benigne.

Si stima che il rischio cumulativo medio di sviluppare una neoplasia mammaria ed ovarica, a 80 anni in donne con VP *BRCA*, corrisponde al 72% per carcinoma mammario e 44% per carcinoma ovarico quando è coinvolto *BRCA 1*; 69% per carcinoma mammario e 17% per carcinoma ovarico in caso di VP a carico del gene *BRCA 2*. Il carcinoma mammario ereditario ha un'alta probabilità di insorgenza precoce (donne di età <40), è spesso multifocale o multicentrico e con caratteristiche biologiche aggressive (G3, alta attività proliferativa, recettori ormonali negativi).
Entrambi i geni sono inoltre responsabili di un rischio di carcinoma della mammella maschile di circa il 10%. Le diverse casistiche mostrano anche un leggero incremento (6-14%) del rischio di sviluppare carcinoma della prostata, del colon e del pancreas.

Circa 1-2% di tutti gli adenocarcinomi del pancreas, indipendentemente dalla storia familiare, mostrano VP germinali nei geni *BRCA 1* e/o *BRCA 2*; invece i pazienti con storia familiare mostrano VP nei geni *BRCA 1* e/o *BRCA 2* nel 10-20%. Nello specifico, per i portatori di VP in *BRCA 2*, il rischio nell'arco della vita di sviluppare il tumore del pancreas è stimato tra il 5% e il 10%; mentre per i portatori di VP in *BRCA 1* viene stimato un rischio aumentato dalle due alle quattro volte (3% nell'arco della vita).
I portatori sani di VP hanno un rischio relativo di sviluppare un tumore pancreatico dalle 2 alle 7 volte in più rispetto ai non portatori.

Altri geni di suscettibilità ad alta penetranza, come il gene *PTEN*, coinvolto nella sindrome di Cowden; il gene *TP53*, nella sindrome di Li Fraumeni; il gene *CDH1*, nella sindrome del carcinoma gastrico ereditario diffuso; il gene *PTCH*, nella sindrome di Gorlin; il gene *STK11* nella sindrome di Peutz-Jeghers ed i geni del *MMR* nella sindrome di Lynch sono associati a sindromi specifiche ed hanno un'applicazione limitata a famiglie selezionate per la presenza nella storia personale e/o familiare di specifiche e peculiari manifestazioni cliniche.
Inoltre possono essere considerati altri geni di suscettibilità quali: *PALB2*, il quale conferisce un rischio medio/alto, *CHECK2* ed *ATM* i quali conferiscono invece un rischio intermedio.
Nell'identificazione dei geni responsabili del carcinoma ereditario della mammella e dell'ovaio, sono stati identificati nuovi geni **a media e bassa penetranza** che conferiscono un rischio inferiore. Questi sono distinti in:

- Geni a media penetranza: *BARD1, CHEK2, ATM, FANCM, NBN, MRE11A, FANCD, RAD50, RAD51C, RAD51D, BRIP1 e XRCC2.*
- Geni a bassa penetranza: *ESR1, FGFR2, MAP3K1, RAD51L1, TNRC9, LSP1, CASP8.*

3. PERCORSO DI PREVENZIONE NEI SOGGETTI SANI

In relazione alla classificazione individuata dalle linee guida NICE (The **N**ational **I**nstitute for Health and **C**are **E**xcellence) è possibile suddividere la popolazione generale in tre differenti categorie di rischio:

- Basso rischio: livello di rischio oncologico equivalente a quello della popolazione generale.
- Medio rischio: livello di rischio oncologico due/quattro volte superiore a quello della popolazione generale.
- Alto rischio: livello di rischio oncologico quattro volte superiore rispetto a quello della popolazione generale. Le donne appartenenti a questa classe di rischio vengono identificate come DAR: Donne al Alto Rischio.

Al fine di identificare tra le donne residenti in Sicilia, quelle ad alto rischio da inviare a consulenza oncogenetica le figure professionali sotto elencate somministreranno ad ogni assistito di età maggiore di 18 anni il questionario riportato in tabella 1 e registreranno le risposte alle domande proposte:

- Medici di Medicina Generale (MMG)
- Operatori dei centri di screening mammografico e cervicale,
- Operatori dei consultori,
- specialisti ginecologi, senologi, oncologi.

Tabella 1: strumento di selezione per la stratificazione del rischio

	Carcinoma mammario					Carcinoma ovarico*
Età d'insorgenza	<40 anni	40-49 anni		50-59 anni	≥60 anni	indifferente
		Bilaterale^	Monolaterale			
Donna stessa	2	2	1	1	0	2
Madre	2	2	1	1	0	1
Sorella 1	2	2	1	1	0	1
Sorella 2	2	2	1	1	0	1
Figlia 1	2	2	1	1	0	1
Figlia 2	2	2	1	1	0	1
Nonna paterna	2	2	1	1	0	1
Zia paterna 1	2	2	1	1	0	1
Zia paterna 2	2	2	1	1	0	1
Nonna materna	1	1	1	0	0	1
Zia materna 1	1	1	1	0	0	1
Zia materna 2	1	1	1	0	0	1
Parente maschio con carcinoma della mammella	2	2	2	2	2	-
Cugina (solo se figlia di fratello del padre)	1	0	0	0	0	1
Nipote	1	1	1	0	0	1

* Tumore dell'ovaio sicuramente maligno, trattato con chemioterapia

^ Inserire in questa colonna se il primo tumore è insorto in questa fascia d'età, indipendentemente dall'età di insorgenza del tumore nell'altra mammella.

Se il punteggio totale è minore di 2 i soggetti rientrano nella categoria a basso rischio, pertanto non vi sono indicazioni per ulteriori approfondimenti e le donne rientreranno nei programmi di sorveglianza regionale di screening.
I soggetti a medio ed alto rischio che avranno raggiunto un punteggio ≥ 2 potranno accedere alla consulenza oncogenetica .
L'accesso avverrà con ricetta SSN così compilata:

- codice della prestazione: 89.01- Consulenza oncogenetica Pre-test
- codice di esenzione: D99
- nel campo della ricetta riservato all'area della prescrizione apporre la dicitura "probando sano ad alto rischio familiare".

Le strutture che potranno effettuare la consulenza oncogenetica sono le strutture di Genetica Medica individuate con il D.A. n. 727 del 21.04.2016.
Se durante la consulenza oncogenetica viene individuato un familiare oncologico in vita (caso indice) con i requisiti specificati nel successivo capitolo 4, l'esecuzione del test genetico si effettuerà sul caso indice con le modalità previste nel capitolo relativo al paziente oncologico In ogni caso i soggetti sani con probabilità della presenza di VP nei geni *BRCA* stimata > 40% (secondo Tyrer-Cuzick e/o BRCAPRO), potranno accedere all'esecuzione del test genetico previa firma del consenso informato.
L'accesso all'esecuzione del test genetico *BRCA* avverrà con ricetta SSN così compilata:

- Codici delle prestazioni: 91365, 91303 (quest'ultimo codice per 13 prestazioni)
- Codice di esenzione: D99
- nel campo della ricetta riservato all'area della prescrizione apporre la dicitura "probando sano ad alto rischio familiare"
- Allegato di cui alla Circolare 4 del 13.3.2019

Il test genetico *BRCA* completo potrà essere eseguito esclusivamente presso uno dei laboratori di Genetica Medica individuati dalla Regione Siciliana **(vedi Allegato 1).**

Ottenuto il risultato del test genetico il soggetto dovrà effettuare la consulenza post-test presso una delle strutture individuate dalla Regione individuate con il D.A. n. 727 del 21.04.2016
L'accesso alla consulenza post-test avverrà con ricetta SSN così compilata:

- Codici della prestazione: 89.7 Consulenza oncogenetica post test
- Codice di esenzione: D99
- nel campo della ricetta riservato all'area della prescrizione apporre la dicitura "probando sano ad alto rischio familiare".

Nell'ambito della consulenza post-test ai soggetti risultati positivi al test e quindi portatori di variante di sequenza patogenetica (VP) si provvederà al rilascio della certificazione necessaria ai fini del riconoscimento dell'esenzione D99 utilizzando il modello di cui all'Allegato 2 del presente documento, da effettuarsi presso le ASP di residenza del soggetto.
Tali soggetti, ad alto rischio genetico, rientreranno nel programma di sorveglianza di cui al paragrafo 5.2 del presente documento e verranno presi in carico dalle "Breast Unit" e dalle Unità Operative di Ginecologia Oncologica individuate dalla Regione che si faranno carico di dare attuazione al suddetto programma.

4. PERCORSO DI PREVENZIONE NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

Nel caso di pazienti con patologia tumorale della mammelle e/o dell'ovaio accertato, gli specialisti di branca (ginecologi, senologi, oncologi,) valuteranno la stratificazione del rischio , in accordo allo strumento fornito nella Tab.1, per l'avvio della consulenza oncogenetica nelle forme e con le modalità previste dal D.A. 7 settembre 2015 e dalla Circolare 4 del 13.3.2019 e s.m.i., L'indicazione all'esecuzione del test genetico e l'individuazione dei soggetti candidati è basata sulla storia personale e familiare e fa riferimento ai criteri identificati dalle linee guida AIOM 2019 e sotto riportati:

Storia personale e familiare di:
1.Maschio con carcinoma mammario
2.Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico;
3.Donna con carcinoma mammario < 36 anni
4.Donna con carcinoma mammario triplo negativo < 60 anni;
5.Donna con carcinoma epiteliale dell'ovaio (non mucinoso, non bordeline), delle tube di Falloppio o primitivo peritoneale a qualsiasi età
6.Donna con carcinoma mammario bilaterale < 50 anni;
Storia personale di carcinoma mammario < 50 anni e familiarità di primo grado* per:
- Carcinoma mammario < 50 anni; - Carcinoma ovarico epiteliale (non mucinoso non borderline) a qualsiasi età; - Carcinoma mammario bilaterale; - Carcinoma mammario maschile;
Storia personale di carcinoma mammario ≥ 50 anni e familiarità per carcinoma mammario, ovarico in 2 o più parenti in primo grado* tra loro (di cui uno in primo grado con lei*)
Donna con tumore ovarico e almeno un parente di primo grado* con:
- Carcinoma mammario <50 anni - Carcinoma ovarico a qualsiasi età - Carcinoma mammario bilaterale - Carcinoma mammario maschile
Storia familiare di: Variante patogenetica nota in un gene predisponente (*BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN*, ecc...) presente in un familiare

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

In caso di sospetta sindrome ereditaria e dopo consulenza oncogenetica, per i pazienti che confermano la propria decisione di effettuare il test genetico, lo specialista di branca provvederà a fare firmare il consenso informato per essere sottoposti ad un prelievo di sangue periferico per l'analisi molecolare dei geni *BRCA1* e *BRCA2* (il campione va siglato, in accordo alle direttive sulla privacy, con un codice identificativo alfanumerico che garantisca l'anonimato) e prescriverà la richiesta di test genetico utilizzando la ricetta SSN e apponendo nella ricetta:

- Codice di esenzione 048
- Codici delle prestazioni da riferire a test genetico *BRCA* completo: 91365, 91303 (quest'ultimo codice per 13 prestazioni)
- nel campo della ricetta riservato all'area della prescrizione apporre la dicitura "paziente con sospetta sindrome ereditaria"
- Circolare 4 del 13.3.2019

Il test genetico verrà effettuato esclusivamente presso i laboratori individuati dall'Assessorato della Salute di cui **all'Allegato 1** al presente documento.

In caso di esito negativo del test BRCA 1 e 2 (test non informativo) , si potrà estendere il test genetico anche ai geni *TP53, PTEN, STK11, MMR, PALB2, ATM e CHEK2,* indicati nelle Linee Guida AIOM 2019.

La comunicazione dell'esito del test deve avvenire entro 3 mesi dall'effettuazione, ed entro 30-40 giorni se richiesto con finalità clinica.

Dovrebbe inoltre riportare l'informativa circa l'esistenza di associazioni di pazienti come le Associazioni Nazionali aBRCAdaBRAonlus (http://abrcadabra.it) e Salute Donna onlus (http://www.salutedonnaonlus.it) che si propongono di sostenere i diritti e i bisogni delle persone portatrici di VP nei geni *BRCA1* e *BRCA2.*

**Un test dubbio con score 2+ in Immunoistochimica (IHC) richiede l'analisi di ibridazione in situ (ISH), in linea con le raccomandazioni AIOM 2018.*

Focus Test genetici

Il test germinale per lo stato mutazionale dei geni BRCA viene eseguito su sangue periferico attraverso la tecnica d'elezione del sequenziamento massivo di nuova generazione (NGS) , di tutti gli esoni codificanti e delle porzioni introniche confinanti con gli esoni. È inoltre consigliato lo studio dei riarrangiamenti genomici dei geni *BRCA1* e *BRCA2.*, mediante MLPA, MAQ o CNV. Il sequenziamento mediante Sanger può essere utilizzato per la validazione delle varianti e per il test mirato alla ricerca della variante familiare.

Il significato clinico delle eventuali varianti di sequenza individuate va interpretato sulla base dei dati disponibili in letteratura, tramite consultazione di appositi database informatizzati riconosciuti dalla comunità scientifica.

La presenza di variante di sequenza di significato clinico incerto (Variants of Uncertain Significance o VUS), può verificarsi per varianti non precedentemente riportate in letteratura o già note ma con significato clinico ancora incerto.

Nel caso delle varianti di significato clinico sconosciuto la classificazione della variante di sequenza prevede anche la verifica del grado di conservazione dell'aminoacido, dell'evoluzione e della frequenza della variazione nella popolazione di controllo.

Le varianti VUS vengono revisionate nel tempo con il Consorzio Enigma (https://enigmaconsortium.org/) perché, l'acquisizione di ulteriore esperienza e conoscenza da parte della comunità scientifica può chiarire o modificare giudizi precedentemente formulati. Pertanto il laboratorio di diagnostica è tenuto a riconfermare con scadenza annuale la classificazione di varianti VUS e notificare al clinico di riferimento e al paziente un eventuale modifica della classificazione.

Generalmente, il miglioramento della classificazione di una variante dipende dalla generazione di nuove evidenze di vario tipo attraverso sforzi di ricerca collaborativa nazionale ed internazionale. Qualora invece esistano ulteriori accertamenti di comprovata utilità per una migliore classificazione della variante, questi devono essere indicati nel referto come test di approfondimento.

L'interpretazione delle varianti di sequenza nei geni *BRCA* è competenza del laboratorio di genetica molecolare ed è possibile utilizzare un sistema a 3 o (come proposto dal gruppo IARC e ACMG-AMP) a 5 categorie:

Schema a 3 categorie:

- sicuramente o probabilmente patogenetica (o causativa);
- di incerto significato (variant of uncertain significance, VUS);
- sicuramente o probabilmente benigna (o di scarso o nullo significato clinico).

Schema IARC/ACMG-AMP a 5 categorie:

- patogenetica (causative, classe 5);
- probabilmente patogenetica (classe 4);
- di incerto significato clinico (VUS, classe 3);
- probabilmente benigna (classe 2);
- benigna (classe1).

L'utilizzo della classificazione IARC/ACMG-AMP è attualmente preferibile rispetto alla classificazione a 3 categorie (*Gruppi di Lavoro SIGU Genetica Oncologica e Genetica Molecolare Dic. 2015 SIGU CERT Standard Laboratori Genetica Medica Rev.: 30.04.2014*).

Per l'interpretazione e classificazione delle varianti si raccomanda l'utilizzo dei criteri specifici sviluppati dal consorzio ENIGMA e la consultazione dei database ClinVar, LOVD *BRCA*. Nel referto deve essere indicato il significato clinico della variante e devono essere elencate le informazioni relative ai criteri utilizzati per la classificazione.

L'esito del test genetico può essere interpretato come positivo, non informativo, non conclusivo:

1. **Positivo:** si identifica una variante genetica patogena (VP); in un **soggetto affetto da neoplasia,** la variante di sequenza identificata si presume essere responsabile del quadro clinico, e si associa ad un alto rischio di sviluppare un secondo tumore;
2. **Non informativo**: non si identifica alcuna variante patogenetica in soggetti che presentano la neoplasia, ma non si può escluderne la presenza.
   - Nel caso di un test genetico NON INFORMATIVO nel contesto di una famiglia ad alto rischio si suggerisce un programma di sorveglianza i cui costi però non potranno essere garantiti dal SSN. In questo caso NON verrà estesa ad altri membri della famiglia l'esecuzione del test genetico.

3. **Non conclusivo**: viene identificata una variante di sequenza di significato clinico incerto (Variants of Uncertain Significance o VUS), escludendo i polimorfismi (comuni varianti di sequenza di significato neutro o benigno).

Focus sui familiari di soggetti con diagnosi di malattia oncologica risultati positivi al test

Solo nei casi di esito del test positivo è possibile estendere il test ai consanguinei maggiorenni di primo grado; individuato il ramo familiare da cui è stato ereditata la VP, si estende ulteriormente l'indagine agli altri membri della famiglia appartenenti a quel ramo.
In questo caso il medico genetista o lo specialista di branca potrà formulare la richiesta di test genetico per ciascun membro della famiglia utilizzando la ricetta SSN e apponendo nella ricetta:

- Codice di esenzione D99
- Codice della prestazione: apporre la dicitura "Test genetico mirato" 91365,91293,91303
- nel campo della ricetta riservato all'area della prescrizione apporre la dicitura "probando sano ad alto rischio familiare"
- Circolare 4 del 13.3.2019

Il test genetico mirato potrà essere eseguito esclusivamente presso uno dei laboratori di Genetica Medica individuati dalla Regione Siciliana **(vedi Allegato 1).**

Ottenuto il risultato del test genetico il soggetto dovrà effettuare la consulenza post-test presso una delle strutture individuate dalla Regione individuate con il D.A. n. 727 del 21.04.2016.
L'accesso alla consulenza post-test avverrà con ricetta SSN così compilata:

- Codici della prestazione: 89.7 Consulenza oncogenetica post test
- Codice di esenzione: D99
- nel campo della ricetta riservato all'area della prescrizione apporre la dicitura "probando sano ad alto rischio familiare".

Durante questo incontro al soggetto viene spiegato il significato del test e le implicazioni del rischio genetico che il risultato ha per se stesso e per i suoi familiari.
Per i soggetti identificati ad alto rischio potranno essere stabilite strategie di prevenzione primaria (chirurgia; modifiche dello stile di vita) o secondaria dettagliati nel capitolo 5 del presente documento.
Nel caso in cui non viene riscontrata una variante patogenetica precedentemente identificata in un individuo affetto della famiglia, l'esito del test genetico è da considerarsi negativo.
In questo caso i soggetti rientreranno nel programma di sorveglianza indicato per la popolazione generale.

4.1 Pazienti con carcinoma dell'ovaio di tipo epiteliale (non mucinoso, non borderline), delle tube di Falloppio o primitivo peritoneale.

In pazienti affetti da carcinoma dell'ovaio di tipo epiteliale (non mucinoso, non borderline) delle tube di Falloppio o primitivo peritoneale che, dopo consulenza oncogenetica, confermano la propria decisione di effettuare il test genetico verranno invitate a sottoporsi al test su tessuto tumorale (test somatico) oppure su sangue.
È preferibile, laddove possibile, eseguire in prima istanza il test su tessuto tumorale, considerando in ogni caso che entrambi i test, su sangue o su tessuto, richiedono standard qualitativi da rispettare

ed esperienza di analisi ed interpretazione. Se il test genetico su tessuto tumorale risulta positivo con l'individuazione di una VP nei geni *BRCA*, la stessa VP deve essere ricercata mediante l'analisi mutazionale nel DNA germinale per il sospetto di una sindrome ereditaria.

Nel caso di esito positivo del test genetico, con individuazione di una VP germinale, i consanguinei, vanno avviati a consulenza oncogenetica per individuare i soggetti ad alto rischio con le medesime procedure previste nel "*Focus sui familiari di soggetti neoplastici risultati positivi al test*" del paragrafo precedente.

La comunicazione dell'esito del test deve avvenire entro un mese dall'effettuazione dello stesso sia per le donne con carcinoma epiteliale dell'ovaio (non mucinoso, non borderline), delle tube di Falloppio o primitivo peritoneale, sia per le donne che hanno completato la prima linea di terapia con platino.
Inoltre dovrebbe riportare l'informativa circa l'esistenza di associazioni di pazienti come le Associazioni Nazionali aBRCAdaBRAonlus (http://abrcadabra.it) e Salute Donna onlus (http://www.salutedonnaonlus.it), che si propongono di sostenere i diritti delle persone portatrici di VP nei geni *BRCA1* e *BRCA2*.

4.2 Pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico

Il tumore pancreatico, in Italia, rappresenta circa il 3% di tutti i tumori ma a causa della breve sopravvivenza dei soggetti affetti è la quarta causa di morte per neoplasie. Studi recenti hanno dimostrato la presenza di carcinoma pancreatico in circa il 7% delle famiglie con storia di cancro ovarico e mammario. Circa 1-2% di tutti gli adenocarcinomi del pancreas, indipendentemente dalla storia familiare, mostrano VP nei geni *BRCA1* e/o *BRCA2*; inoltre l'analisi di sequenziamento massivo di soggetti affetti da carcinome del pancreas ha mostrato un'incidenza di mutazioni somatiche di *BRCA1* e *BRCA2* nel 2-4% dei casi.
Recentemente uno studio di fase III ha dimostrato un beneficio terapeutico in termini di sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) dell'aggiunta dei PARP inibitori nello schema terapeutico di mantenimento per i soggetti portatori di VP BRCA, tale studio ha portato all'apertura di un programma di Early Access per l'inibitore Olaparib per i pazienti con adenocarcinoma metastatico. Sulla base di queste evidenze le recenti Raccomandazioni Aiom 2019 per l'implementazione dell'analisi mutazionale *BRCA 1/2* nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico" raccomadano l'esecuzione del test germinale in questo setting clinico.
L'avvio del test per l'analisi genetica germinale deve essere effettuato in linea con le modalità previste dal D.A. 7 settembre 2015 e dalla Circolare 4 del 13.3.2019. Lo specialista di branca prescriverà la richiesta di test genetico utilizzando la ricetta SSN utilizzando il codice di esenzione 048 cón le stesse modalità descritte per il paziente oncologico nel precedente capitolo 4.

L'importanza dell'intervento psicologico

L'identificazione di una alterazione genetica predisponente al tumore ha molteplici implicazioni sia per l'aspetto terapeutico, che per quello preventivo, con rilevanti conseguenze sul piano psicologico e sociale dei probandi e dei familiari. Il counselling oncogenetico e il test genetico includono una valutazione completa del rischio di tumore, counselling genetico pre-test e post-test, e counselling psicologico, attraverso un approccio multidisciplinare e integrato (oncologico, genetico e psicologico), che tenga conto dei diversi aspetti e dei diversi bisogni della persona a rischio di cancro ereditario.

L'impatto con il processo di counselling e con il test genetico implica conseguenze cliniche (necessità di una gestione medica appropriata), conseguenze psicologiche (potenziali risposte di distress), conseguenze sociali (comunicazione del rischio tra i familiari).

L'intervento psicologico deve essere offerto a tutte le persone candidate a esecuzione del test genetico germinale, ma anche durante la comunicazione del risultato con la consulenza genetica post-test che prevede la discussione della scelta del percorso di gestione del rischio (sorveglianza clinico-strumentale, chirurgia Riduzione del Rischio), al fine di migliorare il loro benessere e la loro qualità della vita. La valutazione psicologica integrata all'interno del counselling, intende valutare i fattori di rischio psichico, rilevando l'impatto individuale e familiare della comunicazione di rischio. Consentirà inoltre di esplorare la presenza di eventuali problematiche e preoccupazioni che possono influenzare la decisione di sottoporsi al test, le risposte agli esiti del test e l'adozione di raccomandazioni per gestire il rischio. L'attenzione agli aspetti emotivi, cognitivi e comportamentali, favorisce l'adesione ai programmi di sorveglianza, promuovendo l'acquisizione di consapevolezza ("empowerment") e l'autonomia decisionale ("decision making") dei soggetti afferenti. L'adozione di un modello di tipo cognitivo-comportamentale, con l'utilizzo di specifiche strategie, quali la psicoeducazione, aiuta i soggetti che afferiscono al counselling a prendere consapevolezza delle informazioni fornite e a modularle in senso funzionale. La percezione del rischio, il livello di ansia e di distress psichico, sono considerati i fattori modulatori e/o predittivi del grado di adesione ai programmi di sorveglianza e dei processi comunicativi intra-familiari.

In seguito alla comunicazione di una diagnosi genetica, si manifestano nel soggetto, sia probando che familiare, importanti cambiamenti nel modo in cui l'individuo percepisce se stesso, con forti ripercussioni sull'identità personale e sull'appartenenza familiare. Il disagio psicologico genera un certo grado d'indeterminatezza, influendo sulla capacità di tollerare l'ansia, sulla perdita di controllo sugli eventi della propria vita, sul senso ambiguità e ambivalenza. La determinazione della vulnerabilità genetica per lo sviluppo di un tumore colloca l'individuo in una nuova condizione lungo un continuum tra salute e malattia: il rischio.

Un adeguato intervento psicologico è utile a superare le barriere della comunicazione dell'informazione ai familiari, circa il proprio rischio. Il probando, o la prima persona della famiglia che si sottopone alla consulenza, diventa il custode, di un importante informazione di salute familiare.

5. PROGRAMMI DI PREVENZIONE

Le Linee guida internazionali, quali NICE ed NCCN, hanno negli ultimi anni rivolto molta attenzione alla corretta gestione delle strategie di sorveglianza e/o di riduzione del rischio oncologico

In base alle conoscenze attuali, le strategie disponibili sono:

5.1 Programmi di educazione alimentare e al movimento

5.2 Programmi di sorveglianza clinico strumentale

5.3 Strategie di riduzione del rischio oncologico:

5.3.a farmacoprevenzione

5.3.b chirurgia di riduzione del rischio oncologico.

5.1) Programmi di educazione alimentare e al movimento

Diversi studi hanno valutato l'impatto dello stile di vita e della dieta sul rischio oncologico ed è stata dimostrata una correlazione inversa tra uno stile di vita sano ed il rischio di sviluppare una neoplasia. L'esercizio fisico regolare, il mantenimento del peso forma, moderazione nel consumo alcolico e l'abolizione del fumo di sigaretta sono le strategie migliori per ridurre il rischio di sviluppare un tumore, soprattutto nei pazienti portatori di varianti di sequenza patogenetica sui geni *BRCA1* e *BRCA2*.

5.2) Programma di sorveglianza clinico-strumentale

In tabella sono riassunti i benefici derivanti dalle diverse strategie di gestione del rischio aumentato in termini di probabilità di sopravvivenza

Tabella 2: Linee guida AIOM 2017: probabilità di sopravvivenza a 70 anni in base alla strategia di riduzione del rischio di tumore della mammella/ovarico per una donna di 25 anni con mutazione a carico dei geni *BRCA1/2*

AZIONE	SOPRAVVIVENZA IN BRCA1 CARRIER	SOPRAVVIVENZA IN BRCA2 CARRIER
Screening, mastectomia profilattica a 50 anni, salpingo-ovariectomia a 40 anni	**75%** (morte per cancro mammario = 25% morte per cancro ovarico = 17%)	**81%** (morte per cancro mammario = 13% morte per cancro ovarico = 5%)
Screening, mastectomia profilattica a 50 anni, salpingo-ovariectomia a 50 anni	**71%** (morte per cancro mammario = 28% morte per cancro ovarico = 28%)	**81%** (morte per cancro mammario = 18% morte per cancro ovarico = 8%)
Screening, mastectomia profilattica a 40 anni, salpingo-ovariectomia a 40 anni	**77%** (morte per cancro mammario = 18% morte per cancro ovarico = 18%)	**82%** (morte per cancro mammario = 9% morte per cancro ovarico = 6%)
Screening, mastectomia profilattica a 40 anni, salpingo-ovariectomia a 50 anni	**74%** (morte per cancro mammario = 18% morte per cancro ovarico = 32%)	**83%** (morte per cancro mammario = 11% morte per cancro ovarico = 9%)
Screening, mastectomia profilattica a 30 anni, salpingo-ovariectomia a 40 anni	**79%** (morte per cancro mammario = 8% morte per cancro ovarico = 20%)	**83%** (morte per cancro mammario = 4% morte per cancro ovarico = 6%)
Screening, mastectomia profilattica a 30 anni, salpingo-ovariectomia a 50 anni	**76%** (morte per cancro mammario = 9% morte per cancro ovarico = 36%)	**83%** (morte per cancro mammario = 6% morte per cancro ovarico = 10%)
NON Screening, mastectomia profilattica a 25 anni, salpingo-ovariectomia a 40 anni	**79%** (morte per cancro mammario = 6% morte per cancro ovarico = 21%)	**83%** (morte per cancro mammario = 3% morte per cancro ovarico = 6%)
NON Screening, mastectomia profilattica a 25 anni, salpingo-ovariectomia a 50 anni	**76%** (morte per cancro mammario = 7% morte per cancro ovarico = 36%)	**83%** (morte per cancro mammario = 5% morte per cancro ovarico = 10%)

Note: La probabilità di sopravvivenza per una donna della popolazione generale a 70 anni, in U.S.A, è pari all'84%

I Centri di Senologia (Breast Unit) e le U.O. di Ginecologia Oncologica individuati dalla Regione Siciliana dovranno dare attuazione al sotto elencato programma di sorveglianza clinico strumentale per i soggetti in possesso del codice D99

Esami di sorveglianza per le donne:

ETA'	ESAME	FREQUENZA
25-29 anni	Visita senologica (897SE/8901SE) ed ecografia mammaria (88731)	Semestrali
	Risonanza magnetica mammaria bilaterale +/- MDC (88929)	Annuale
30-34 anni	Visita senologica (897SE/8901SE) ed ecografia mammaria (88731)	Semestrale
	Risonanza magnetica mammaria bilaterale +/- MDC (88929)	Annuale
	Visita ginecologica e (8926/8901GI) CA125 (90551)	Semestrale
	Ecografia transvaginale (88797)	Semestrale
35-69 anni	Visita senologica (897SE/8901SE) ed ecografia mammaria (88731)	Semestrali
	Risonanza magnetica mammaria bilaterale +/- MDC (88929)	Annuale
	Mammografia bilaterale (87371)	Annuale (alternato RM)
	Visita ginecologica e (8926/8901GI) CA125 (90551)	Semestrali
	Ecografia transvaginale (88797)	Semestrale

Esami di sorveglianza per gli uomini

ETA'	ESAME	FREQUENZA
35-70 anni	Visita senologica (897SE/8901SE) ed ecografia mammaria (88731)	Annuali
	Visita urologica (897UR/8901UR) e PSA (90565)	Annuali

In entrambi i sessi è importante che venga spiegata al paziente l'importanza dell'autopalpazione periodica e la sua corretta esecuzione.

STORIA FAMILIARE	ESAME	FREQUENZA
K colon	Colonscopia (4523)	Quinquennale
K pancreas	ColangioRM (88951) o RMN addome superiore (88952)	Annuale
Melanoma	Visita oculistica (9502/8901OC) e visita dermatologica con mappatura dei nei (897DE78901DE)	Annuale

I soggetti che rientrano nella categoria definita "ad alto rischio", ma che risultino negativi alla ricerca per varianti di sequenza patologiche nei geni *BRCA1/2* è comunque raccomandata l'esecuzione del programma di sorveglianza sopra indicato rispetto al solo screening consigliato nella popolazione generale.
In questo caso i costi non potranno essere comunque posti a carico del Servizio Sanitario Regionale.

5.3) Strategie di riduzione del rischio oncologico

5.3.a) Farmacoprevenzione

La farmacoprevenzione rappresenta uno degli elementi più innovativi nell'ambito della riduzione del rischio oncologico nelle pazienti portatrici di varianti patogenetiche nei geni *BRCA1* e *BRCA2*.

✓ Chemoprevenzione del carcinoma mammario

Numerosi studi hanno valutato l'efficacia del Tamoxifene o del Raloxifene in chemioprevenzione nelle pazienti a medio/alto rischio di carcinoma mammario, con risulati statisticamente significativi che ne hanno permesso l'approvazione come agente preventivi da parte dell'FDA, ruolo confermato anche dalle ultime linee guida ASCO e NICE, che raccomandano di considerare il Tamoxifene o il Raloxifene per donne ad alto/moderato rischio. Una recente metanalisi ha evidenziato una significativa riduzione del rischio di carcinoma mammario controlaterale in pazienti portatrici di variante patogenetica, tuttavia, i dati disponibili sono ancora molto limitati.
Altri farmaci in corso di valutazione per un utilizzo a scopo preventivo sono i farmaci inibitori dell'aromatasi (Letrozolo, Anastrazolo) e la Fenretinide, un derivato della vitamina A.
In ogni caso, in Italia l'utilizzo di farmaci a scopo di chemio prevenzione del carcinoma mammario non è approvato, ed il loro utilizzo deve rispondere alle normative che disciplinano l'uso "off-label" dei farmaci.

✓ Chemoprevenzione del carcinoma ovarico

L'uso di contraccettivi orali (OC) è associato ad una riduzione del rischio di tumore ovarico nella popolazione generale. Questa è correlata al tempo di somministrazione e arriva fino al 50% per le donne che hanno usato gli estroprogestinici per 10 anni, effetto che continua anche dopo la sospensione della terapia. Questo tipo di chemio-prevenzione è una opzione già validata per le donne BRCA mutate in età fertile che non abbiano sviluppato un carcinoma mammario e che non abbiano ancora completato il loro ciclo riproduttivo, in attesa dell'intervento di ovaro-salpingectomia. I dati sull'aumento del rischio di carcinoma mammario non sono univoci, ma l'utilizzo di contraccettivi orali per periodi di tempo limitati, associato a programmi di sorveglianza intensiva, non sembra associarsi ad un aumento del rischio clinicamente significativo.
Per quanto riguarda la terapia sostitutiva, questa non va mai praticata nelle pazienti *BRCA* mutate con pregresso carcinoma mammella, mentre in quelle senza carcinoma della mammella è possibile con le stesse modalità della popolazione generale.

5.3.b) Chirurgia di riduzione del rischio oncologico

Tutti gli interventi di chirurgia di riduzione del rischio oncologico sono a carico del Servizio Sanitario regionale

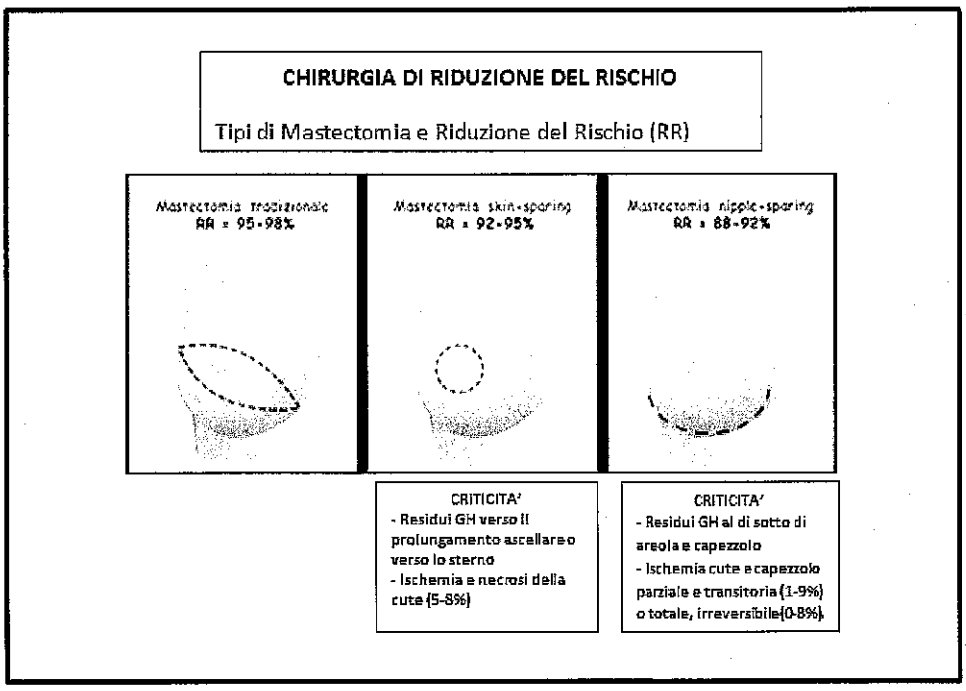
✓ Mammella

La mastectomia bilaterale (o controlaterale nel caso di pregressa mastectomia per diagnosi di carcinoma mammario) di riduzione del rischio (risk reducing mastectomy, RRM) è la più efficace metodica per la prevenzione del carcinoma mammario nelle donne portatrici di VP *BRCA*: consente una drastica riduzione del rischio (90-95%), senza tuttavia azzerarlo completamente, a causa del

permanere di tessuto ghiandolare residuo in sede del prolungamento ascellare. e in regione retroareolare (per gli interventi di mastectomia nipple-sparing, NSM).

I principali tipi di intervento sono:

- mastectomia totale: è la tecnica che, più di ogni altra, consente di ridurre il rischio, a discapito del risultato estetico qualora non fosse possibile effettuare la ricostruzione mammaria nel medesimo intervento chirurgico ;
- mastectomia skin-sparing (SSM): si preserva la cute, consentendo un miglior risultato estetico, a discapito di una non completa asportazione del tessuto ghiandolare;
- mastectomia nipple-sparing (NSM): consente il miglior risultato estetico, ma permane una certa quota di tessuto ghiandolare residuo retroareolare.



La scelta della tecnica da utilizzare dipende non solo dalle preferenze della donna, ma anche da una attenta valutazione caso per caso del senologo e dalle caratteristiche anatomiche delle mammelle.
La paziente deve essere informata in modo completo e aggiornato anche dei limiti e dei rischi intrinseci della chirurgia, delle potenzialità e dei limiti della ricostruzione.
Il trattamento chirurgico deve essere esposto alla paziente esclusivamente dal chirurgo senologo/plastico che deve spiegare i rischi e le sequele della chirurgia e le possibilità di ricostruzione sia con materiale sintetico – espansori e protesi – sia con tessuto autologo – prelevato dalla stessa paziente .
E' fondamentale che durante il colloquio con la donna, venga non solo esposta la possibilità di sottoporsi a CRR attraverso un colloquio non direttivo, (scevro da pregiudizi o orientamenti personali), ma che sia indicato chiaramente a quale struttura/equipe sanitaria la donna possa rivolgersi.

Dovrebbe sempre essere offerta la ricostruzione immediata, con la presenza contemporanea in sala sia del chirurgo senologo che del chirurgo plastico, al fine di garantire alla paziente il massimo impegno per il miglior risultato cosmetico possibile.

✓ Ovaio

Sebbene in una donna portatrice di una variante di sequenza nei geni *BRCA* il rischio di sviluppare un carcinoma ovarico sia inferiore rispetto a quello di sviluppare un carcinoma mammario, la mancanza di metodi affidabili di diagnosi precoce e la prognosi infausta del carcinoma ovarico diagnosticato in fase avanzata possono giustificare l'intervento di annessiectomia bilaterale profilattica. Questa procedura, in grado di ridurre il rischio di circa l'80-90% e la mortalità, dovrebbe essere proposta come opzione di riduzione del rischio a tutte le donne portatrici di varianti di sequenza *BRCA1* tra i 35-40 anni e *BRCA2* tra i 40-45 anni, e comunque dopo avere esaudito il desiderio di prole. Vanno chiariti alla donna i rischi e i benefici di questa procedura, compresi gli effetti legati alla menopausa precoce.

Poiché il 70% dei carcinomi sierosi di alto grado sporadico dell'ovaio e del peritoneo si associano alla presenza di un carcinoma sieroso intraepiteliale della tuba (serous tubal intraepithelial carcinoma [STIC]), spesso in corrispondenza della fimbria, questa lesione può rappresentare il precursore del carcinoma sieroso di alto grado sia nelle donne con VP dei geni *BRCA1* o *BRCA2* sia nelle donne prive di tali VP.

Se l'epitelio tubarico è la fonte di origine dei tumori sierosi che rappresentano le neoplasie ovariche più frequenti, la chirurgia profilattica nelle donne a rischio potrebbe limitarsi alla salpingectomia bilaterale con conservazione delle gonadi e quindi con preservazione sia della funzione endocrina sia della fertilità, seppur con l'ausilio di tecniche di procreazione assistita.

L'asportazione chirurgica dovrebbe avvenire per via laparoscopica e comprendere le ovaie e le tube sino al loro impianto nell'utero; va inoltre eseguito un washing della cavità addominale con successivo esame citologico. La rimozione dell'utero non è necessaria, in quanto il rischio oncologico legato alla porzione transmurale delle tube è molto basso, fatta eccezione per le donne portatrici della mutazione *BRCA1* (Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, et al. Uterine cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy without hysterectomy in women with BRCA mutations. JAMA Oncol 2016; 2:1434-1440).

Gestione degli effetti della menopausa chirurgica nelle donne giovani: cosa si può offrire? Accennare alla possibilità di effettuare trattamenti locali nei centri di riferimento per migliorare la lubrificazione vaginale quindi la qualità di vita sessuale delle donne.

E' fondamentale che durante il colloquio con la donna, venga non solo esposta la possibilità di sottoporsi a ovaro-salpingectomia attraverso un colloquio non direttivo, (scevro da pregiudizi o orientamenti personali), ma che sia indicato chiaramente a quale struttura/equipe sanitaria la donna possa rivolgersi.

Le pazienti portatrici di VP nei geni *BRCA* potranno essere seguite, per quanto concerne la chirurgia ovarica oncologica e di riduzione del rischio, dalle UOC di Ginecologia Oncologica individuate dalla Regione Siciliana.

6. BIBLIOGRAFIA

- Breast Cancer Information Core An Open Access On-Line Breast Cancer Mutation Data Base http://research.nhgri.nih.gov/bic/
- Calò V, Agnese V, Gargano G, Corsale S, Gregorio V, Cascio S, Cammareri P, Bruno L, Augello C, Gullo A, Sisto PS, Badalamenti G, Valerio MR, Napoli L, Gebbia N, Bazan V, Russo A: A new germlinemutation in BRCA1 gene in a sicilian family with ovarian cancer. Breast Cancer Res Treat 2006;96:97-100.
- Calò V, Bruno L, La Paglia L, Perez M, Margarese N, Di Gaudio F, and Russo A. The clinical significance of unknown sequence variants in BRCA genes. Cancer 2010; 2:1644-1660.
- Caruso A, Vigna C, Marozzo B, Sega FM, Sperduti I, Cognetti F and Savarese A. Subjective versus objective risk in genetic counseling for hereditary breast and/or ovarian cancers Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 2009; 28:157.
- Conferenza Stato-Regioni (Seduta del 15 Luglio2004), Accordo tra il Ministero della Salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante: "Linee guida per le attività di genetica medica".
- Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte di AIOM - 16 Ottobre 2013 SIGU curato dai componenti del TAVOLO AIOM - SIGU (Società Italiana Genetica Umana) Tumori Ereditari - http://www.sigu.it
- ENIGMA (Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles) - http://enigmaconsortium.org/
- Falchetti M, Lupi R, Rizzolo P, Ceccarelli K, Zanna I, Calo V, Tommasi S, Masala G, Paradiso A, Gulino A, Giannini G, Russo A, Palli D, Ottini L: BRCA1/BRCA2 rearrangements and CHEK2 common mutations are infrequent in Italian male breast cancer cases. Breast Cancer Res Treat 2008;110:161-167.
- Ferla R, Calo V, Cascio S, Rinaldi G, Badalamenti G, Carreca I, Surmacz E, Colucci G, Bazan V, Russo A: Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. Ann Oncol 2007; 18 Suppl 6:vi93-98.
- European Public Assessment Report for Olaparib - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003726/human_med_001831.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- Ledermann J, Harter P, Gourley C, ey 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: 852-61.
- Linee guida AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica) NEOPLASIE DELLA MAMMELLA E DELL'OVAIO Edizione 201 - http://www.aiom.it
- K.N. Moore, N. Colombo, G. Scambia, et al. Maintenance olaparib following platinum-based chemotherapy in newly diagnosed patients (pts) with advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA1/2 mutation (BRCAm): Phase III SOLO1 trial. Annals of Oncology Volume 29, 2018 Supplement 8, Abstract Book of the 43rd ESMO Congress. (ESMO 2018), LBA7_PR. Munich, Germany.
- I numeri del cancro in Italia 2018, AIOM 2018, www.aiom.it
- I numero del cancro in Italia 2019, www.aiom.it
- The National Institute for Health and Care Excellence (https://www.nice.org.uk/guidance)
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian) - www.nccn.org
- Ottini L, Palli D, Rizzo S, Federico M, Bazan V, Russo A: Male breast cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2009.

- Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nei percorsi assistenziali e terapeutici delle pazienti con carcinoma ovarico, 8 Luglio 2015, AIOM, SIGU, SIBIOC e SIAPEC-IAP.
- Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma ovarico e nei familiari a rischio elevato di neoplasia, 31 Ottobre 2018, AIOM, SIGU, SIBIOC e SIAPEC-IAP.
- Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma ovarico e nei familiari a rischio elevato di neoplasia, 02 Gennaio 2019, AIOM, SIGU, SIBIOC e SIAPEC-IAP.
- Raccomandazioni 2019 per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma mammario e nei familiari a rischio elevato di neoplasia Ottobre AIOM, SIGU, SIBIOC e SIAPEC-IAP
- Raccomandazioni 2019 per l'implementazione dell'analisi mutazionale BRCA nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico AIOM, SIGU, SIBIOC e SIAPEC-IAP-SICO-AISP, SIGE
- Russo A, Calo V, Agnese V, Bruno L, Corsale S, Augello C, Gargano G, Barbera F, Cascio S, Intrivici C, Rinaldi G, Gulotta G, Macaluso M, Surmacz E, Giordano A, Gebbia N, Bazan V: BRCA1 genetic testing in 106 breast and ovarian cancer families from Southern Italy (Sicily): a mutational analyses. Breast Cancer Res Treat 2007;105:267-276.
- Russo A, Calo V, Bruno L, Rizzo S, Bazan V, Di Fede G: Hereditary ovarian cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2009;69:28-44.
- Russo A, Calo V, Bruno L, Schiro V, Agnese V, Cascio S, Foddai E, Fanale D, Rizzo S, Di Gaudio F, Gulotta E, Surmacz E, Di Fede G, Bazan V: Is BRCA1-5083del19, identified in breast cancer patients of Sicilian origin, a Calabrian founder mutation? Breast Cancer Res Treat 2009;113:67-70.
- Smith A, Dougall A, Posluszny D, Somers T, Rubinstein W, Baum A: Psychological distress and quality of life associated with genetic testing for breast cancer risk. J Psycho- Oncology 2008;17:767-773.
- Welcsh PL, King MC: BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. Hum Mol Genet 2001;10:705-713.
- Wiggans AJ, Cass GK, Bryant A, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. Cochrane Database SystRev 2015 May 20;5:CD007929.
- Querleu D, Planchamp F, Chiva L, et al. European Society of Gynaecologic Oncology Quality Indicators for Advanced Ovarian Cancer Surgery. Int J Gynecol Cancer. 2016 Sep;26(7):1354-63.
- Balmaña J, Díez O, Rubio IT, Cardoso F. BRCA in breast cancer: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol 2011;22(Suppl 6):31-34.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 3.2019. http://www.nccn.org.
- Dieci MV, Del Mastro L., Cinquini M et al., Inclusion of platinum-agents in neoadjuvant triple negative breast cancer patients: development of GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation)recommendation by the Italian Association of Mecical Oncology. Cancers (Basel) 2019;11(8
- Bartsch DK, Gress TM, Langer P. Familial pancreatic cancer: current knowledge. NatRevGastroenterolHepatol. 2012;9:445-453.
- Grant RC, Selander I, Connor AA, et al. Prevalence of germline mutations in cancerpredispositiongenes in patients with pancreatic cancer. Gastroenterology. 2015;148:556-564
- Roberts NJ, Norris AL, Petersen GM, et al. Whole genome sequencing defines the geneticheterogeneity of familialpancreaticcancer. Cancer Discov. 2016;6:166-175.

Allegato 1

LABORATORI DI GENETICA MEDICA

I laboratori di Genetica Medica che effettuano il test nei geni BRCA ed eventualmente anche nei geni ad alta penetranza devono essere funzionalmente collegati alle Strutture cliniche di Genetica Medica alle Breast Unit e alle U.O. di Ginecologia Oncologica individuate dalla Regione Siciliana, al fine di attuare programmi operativi integrati nell'ambito della genetica oncologica.
Tra i Laboratori che nella Regione Siciliana hanno superato un controllo di qualità esterno presso una struttura accreditata ISO 17043 vi sono:

- AOU Policlinico di Palermo - UOC di Oncologia Medica già Laboratorio di Oncologia Molecolare e Genetica Oncologica del Centro di Riferimento Regionale per la prevenzione, la diagnosi e la cura dei Tumori rari e dei tumori solidi eredo-familiari dell'adulto, diretto dal Prof Antonio Russo - Via del Vespro 127 – Tel. 0916554404 0916554459, e-mail: antonio.russo@usa.net - valentinacalo74@gmail.com

- Laboratorio di Oncoematologia e Manipolazione Cellulare- Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello – Palermo. – P.O. Cervello, Via Trabucco 180 – Tel. 0916802638, e-mail: emaoncolab@gmail.com , diretto dalla Dott.ssa Alessandra Santoro.

- AOU Policlinico di Catania – Laboratorio del Centro di Oncologia ed Ematologia Sperimentale di Catania, diretto dal Prof. Paolo Vigneri, Via S. Sofia, 78 - Edificio 8/D2 95123 Catania – Tel. 095-3782301, e-mail: diagnostica.mol.ct@gmail.com; coes@pec.policlinico.unict.it

- AO Cannizzaro di Catania – U.O.C. di Anatomia Patologica, diretto dal dr. Filippo Fraggetta Via Messina 829, edificio Q - 95126 Catania – Tel. 095/7262385; 095/7262386, e-mail: filippo.fraggetta@aoec.it; filippofra@hotmail.com sito web: https://www.aocannizzaro.it/utente/reparti-e-servizi/anatomia-patologica/

- L.C. Laboratori Campisi srl – Corso Vittorio Emanuele 231 – Avola (SR) – Tel. 0931832499, e-mail: direzione@lccampisigroup.it

Fonte informativa "Survey per laboratori di biologia molecolare - Valutazione dello stato mutazionale dei geni BRCA1 e BRCA 2 germline e/o somatico (Gruppo di Lavoro AIOM – SIGU – SIBIOC – SIAPEC-IAP)" e che in prima

Potranno essere inseriti nel tempo, previa richiesta al Dipartimento Pianificazione Strategica, Servizio 4 "Programmazione ospedaliera" dell'Assessorato Salute, quei laboratori che avranno superato il controllo di qualità esterno organizzato da Enti pubblici o accreditati ISO 17043 con obbligo di caricamento dei risultati sul sito crq.regione.sicilia.it , giusto D.A. 1682 del 19.09.2013. Tale procedura resterà in vigore sino a quando non entreranno in vigore programmi regionali VEQ per BRCA1 e BRCA2, momento in cui scatterà l'obbligo di partecipazione ai programmi regionali.

L'Assessorato Salute ed i laboratori individuati all'interno del percorso concordano nella possibilità di attivare dei Registri digitali: un Registro contenente tutte le famiglie con VP *BRCA* ed un Registro contenente tutte le varianti di sequenza nei geni *BRCA* con significato clinico sconosciuto (VUS).

Ciascun laboratorio dovrebbe aggiornare annualmente il proprio Registro VUS di *BRCA* e dovrebbe partecipare agli studi di genetica medica nazionali ed internazionali in campo oncologico ed impegnarsi a condividere tutte le informazioni in possesso con gli altri laboratori del territorio regionale ogni primo mese dell'anno solare. Tale condivisione farà in modo da garantire a tutte le famiglie Siciliane portatrici di VUS nei geni *BRCA1* e/o *BRCA2* la maggiore accuratezza di interpretazione delle varianti di sequenza, in modo da dare un significato clinico benigno o patologico nel tempo e prevedere la migliore strategia di prevenzione possibile. Tutti i laboratori dovrebbero essere collegati alle strutture di genetica clinica per registrare le famiglie con VP di *BRCA* ai fini di studi traslazionali, di strategie di prevenzione, di individuazione dei percorsi clinici dei carriers nelle Breast Unit e nelle U.O. di Ginecologia Oncologica individuate dalla Regione Siciliana.

Allegato 2

REPUBBLICA ITALIANA

Regione Siciliana

ASSESSORATO DELLA SALUTE

CERTIFICAZIONE AI FINI DEL RICONOSCIMENTO DEL DIRITTO ALL'ESENZIONE
(Rilasciata dal Presidio di rete di cui al DA 32 del 15 gennaio 2019 e successive modifiche)

SI CERTIFICA CHE

Cognome e Nome dell'assistito _____

Data di nascita _____ C.F. _____

Azienda Sanitaria Provinciale di appartenenza _____

Comune di residenza _____ Prov. _____

Regione di residenza _____

è risultato positivo per mutazione patogenetica del gene _____

che conferisce aumentato rischio neoplastico.

Pertanto si attribuisce il codice di esenzione **D99**

Presidio Certificatore

Struttura _____

Azienda Sanitaria _____

Cognome e Nome del medico _____

Timbro e firma del medico

_____

DOCUMENTO PER IL PAZIENTE: Questo modulo firmato dal medico deve essere consegnato alla propria ASP di residenza ai fini del rilascio dell'attestato di esenzione per le prestazioni di specialistica ambulatoriale correlate alla prevenzione dell'insorgenza del tumore della mammella e/o dell'ovaio.