



# Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte di AIOM – SIGU

Edizione Dicembre 2021

In collaborazione con:



**Versione 01.2013 a cura di:**

**AIOM:**

Paolo Marchetti (coordinatore)  
Carlo Capalbo  
Laura Cortesi  
Iole Cucinotto  
Stefania Gori  
Cristina Oliani  
Matilde Pensabene

**SIGU:**

Liliana Varesco (coordinatore)  
Maurizio Genuardi  
Barbara Pasini  
Paolo Radice  
Nicoletta Resta  
M.Grazia Tibiletti

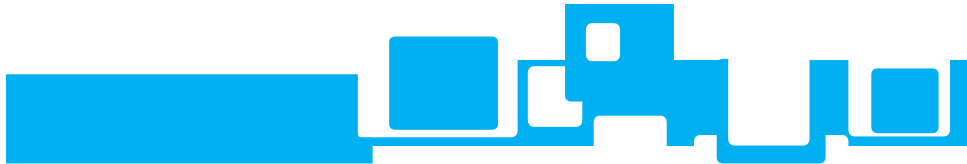
**Aggiornamento 2021 a cura di:**

**AIOM:**

Laura Cortesi  
Antonio Russo

**SIGU:**

Daniela Turchetti  
Liliana Varesco



<b>Indice</b>	<b>Pag.</b>
- Premessa	3
- Cambiamenti principali rispetto alla versione 2021	4
- Obiettivi del presente documento	4
- Condizioni minime per la consulenza genetica oncologica tradizionale	5
- Nuovi modelli di consulenza genetica oncologica [nuovo 2021]	5
1. Conoscere i tumori ereditari	5
2. Consulenza genetica oncologica tradizionale	6
2.1 La raccolta della storia familiare come strumento per l'invio in consulenza genetica	6
2.2 L'invio in CGO deve essere una decisione condivisa	7
2.3 Criteri specifici di accesso alla CGO	8
2.4 CGO tradizionale: sessione pre-test	8
2.5 Scelta del caso indice della famiglia da sottoporre al test genetico (probando)	9
2.6 Interpretazione del test genetico nella sessione post-test	10
2.7 Varianti di incerto significato clinico	10
2.8 Test non informativo	10
2.9 Test mutazione-specifico nei collaterali	11
3. Consulenza genetica in caso di test basato su pannelli multigenici [nuovo 2021]	12
3.1 Sessione pre-test	12
3.2 La comunicazione del risultato del test multigenico nella consulenza post-test	12
4. La consulenza genetica nei percorsi di diagnosi genetica costitutiva finalizzati al trattamento [nuovo 2021]	13
4.1 Il modello "Mainstreaming Cancer Genetics"	13
4.1.1 Il "mini-counselling" pre-test	13
4.1.2 La comunicazione del risultato del test nel modello MCG	15
5. Diagnosi genetica a partire da test su tessuto tumorale [nuovo 2021]	15
6. Prevenzione	17
6.1 Chirurgia di riduzione del rischio	18
6.2 Counselling psicologico	18
6.3 Farmacoprevenzione	19
6.4 Presa in carico	19
6.5 Oneri finanziari per l'utente	20
7. Ricerca clinica sul rischio ereditario di cancro	20
8. Proposta 2021	21

## Premessa

La Genetica Clinica Oncologica (GCO) è nata negli anni '90 per far fronte alle sfide poste dall'applicazione nella pratica medica corrente della scoperta dei geni responsabili di alcune forme non rare di tumori ereditari, quali il tumore ereditario del colon-retto non associato a poliposi (o sindrome di Lynch, 1993-1997) ed il tumore ereditario della mammella e dell'ovaio (1994-1995).

Nell'ambito della genetica oncologica, il processo clinico che conduce alla diagnosi di tumore ereditario e alla gestione dei soggetti ad alto rischio genetico di cancro viene comunemente denominato "Consulenza Genetica Oncologica" (CGO).

E' importante sottolineare che, in questa sede, con il termine di "tumori ereditari" ci si intende riferire a quelle patologie oncologiche che insorgono a causa della presenza di varianti genetiche costitutive che conferiscono rischi di cancro sensibilmente superiori a quelli della popolazione generale. Nel corso degli ultimi anni, gli studi nell'ambito della genetica oncologica hanno infatti identificato, oltre alle succitate varianti, numerosi fattori genetici associati a rischi di cancro bassi o moderati, che in parte sono analizzati nell'ambito di pannelli multigenici, sempre più spesso offerti in sostituzione delle tradizionali analisi di singoli geni, grazie al passaggio alla tecnologia NGS (*Next Generation Sequencing*). Questo cambiamento consente di aumentare la resa in termini di diagnosi genetiche conclusive con tempi più rapidi, ma allo stesso tempo aumenta il tasso di risultati di difficile interpretazione clinica [VUS (*Variant of Uncertain Significance*) o geni a penetranza incerta] e aumenta la complessità della CGO.

Per alcune forme di tumori ereditari, la disponibilità dei test genetici ha portato alla messa a punto di percorsi di prevenzione primaria e/o diagnosi precoce di provata efficacia (sia pure ancora con evidenze limitate per quanto riguarda i dati di riduzione di mortalità). In questi casi (es. tumore dell'ovaio) la CGO viene oggi considerata a pieno titolo un'attività clinica nel campo dei servizi assistenziali che devono essere offerti a tutti i cittadini.

Non esistono tuttavia standard di riferimento specifici per la CGO e solo di recente si sono sviluppate esperienze assistenziali basate su diversi modelli organizzativi. Inoltre, vi sono ancora tanti aspetti in cui le conoscenze sono in divenire (es. la scoperta di nuovi geni di predisposizione, gli studi sulle varianti genetiche di incerto significato, gli studi sui modificatori del rischio, l'applicazione di nuove tecnologie per la diagnosi precoce). E' quindi generalmente riconosciuto che le attività assistenziali di genetica oncologica debbano essere fortemente collegate alla ricerca, traslazionale e clinica.

Mentre a livello internazionale sono stati promossi piani o progetti nazionali (es. Francia, Germania, UK) per rispondere alle sfide poste dall'introduzione della genetica oncologica nella pratica medica corrente, in Italia queste problematiche non sono state ancora affrontate in modo strategico e si ravvisano significative disomogeneità tra le regioni.

Inoltre, i recenti progressi tecnologici e terapeutici hanno sollevato nuove problematiche per la CGO e i percorsi clinici associati. Per esempio, grazie alla disponibilità di nuovi farmaci quali i PARP inibitori, sempre più spesso le informazioni genetiche vengono impiegate anche per meglio definire le strategie terapeutiche dei pazienti affetti da tumore. I PARP inibitori sono in grado di bloccare la riparazione del danno alla singola elica del DNA e di indurre, in presenza di mutazioni nei geni della ricombinazione omologa, una letalità sintetica della cellula neoplastica. Tali farmaci sono stati approvati dall'AIFA per il trattamento di almeno tre

diversi tipi di neoplasia, quali il tumore dell'ovaio, della mammella e del pancreas, aprendo un nuovo importante capitolo di problematiche in relazione alla necessità di disporre di un numero elevato di test in tempi brevi e alla doppia valenza del test genetico in termini preventivi e terapeutici. Peraltro, in considerazione della rapida evoluzione della medicina di precisione, c'è da attendersi che nuove indicazioni e nuovi farmaci per cui si rendano appropriate diagnosi genetiche tempestive saranno progressivamente introdotti nella pratica clinica.

Alla luce di questi importanti cambiamenti, si è reso necessario un aggiornamento di alcuni contenuti del documento stilato nel 2013.

## Cambiamenti principali della versione 2021

I seguenti capitoli contengono i principali cambiamenti della versione 2021 rispetto alla precedente:

- Nuovi modelli di consulenza genetica oncologica
- Consulenza genetica in caso di test basato su pannelli multigenici
- La consulenza genetica nei percorsi di diagnosi genetica costitutiva finalizzati al trattamento
- Diagnosi genetica a partire da test su tessuto tumorale

## Obiettivi del presente documento

In relazione al ruolo centrale delle loro professioni, Oncologi e Genetisti sono stati i principali protagonisti dello sviluppo della genetica oncologica. Pertanto, AIOM e SIGU ritengono importante esprimere congiuntamente alcune considerazioni su **aspetti qualificanti e critici di un percorso di consulenza genetica oncologica** con lo scopo di offrire un **documento di riferimento utile agli oncologi, ai genetisti ed altri professionisti della salute coinvolti nei percorsi di CGO** perché, anche se rappresentano una piccola frazione dei casi di ciascun tumore, **i tumori ereditari nel loro complesso non sono una rarità nella pratica oncologica** (migliaia di casi / anno in Italia). Attualmente, inoltre, in relazione all'utilizzo quali test predittivi di risposta ai farmaci, **test in grado di rilevare Varianti Patogenetiche in geni associati a tumori ereditari vengono proposti a tutti i pazienti oncologici che potrebbero beneficiare di tali farmaci se portatori di mutazione**, indipendentemente dalla probabilità della presenza di una situazione ereditaria.

Pertanto, **oggi l'Oncologo medico deve poter affrontare in modo corretto questa problematica ed è in una posizione privilegiata per proporre direttamente il test genetico a scopo predittivo di trattamento, per indirizzare alla CGO tradizionale i pazienti che presentano criteri di sospetto per predisposizione ereditaria, e per rassicurare gli individui che, in presenza di una storia familiare positiva, temono erroneamente che sia presente una condizione di tipo ereditario** mentre in realtà la situazione non presenta le caratteristiche per sospettare una condizione di alto rischio (in questi casi quindi la richiesta di CGO sarebbe inappropriata).

Parimenti, **il Genetista deve poter affrontare gli aspetti legati alla prevenzione, diagnosi e trattamento del cancro** in relazione alle patologie tumorali ereditarie di cui si occupa **al fine di poter condurre un colloquio informato** con i pazienti inviati in CGO.

Inoltre, il documento contiene la **proposta, diretta ai decisori delle politiche sanitarie e della ricerca, per la costituzione di un organismo di coordinamento nazionale per la genetica oncologica**, che corrisponde, secondo AIOM e SIGU, a una priorità d'azione a livello nazionale.

## Condizioni minime per la consulenza genetica oncologica tradizionale

Nel 2000, SIGU ha approvato un documento di consenso sulle condizioni minime per la consulenza genetica in oncologia con l'obiettivo di individuare gli aspetti peculiari della CGO (Box n. 1) e le condizioni minime che i centri che intendono offrire un servizio di CGO devono assicurare (Box n. 2).

Tale documento di carattere generale rimane valido e viene adottato come documento di riferimento da AIOM.

## Nuovi modelli di consulenza genetica oncologica [nuovo 2021]

In relazione al grande sviluppo della genetica oncologica a cui si è assistito negli ultimi vent'anni, i professionisti e le organizzazioni sanitarie hanno dovuto affrontare tante sfide per cercare di assicurare un'adeguata risposta ai bisogni che si venivano a creare.

Attualmente, dall'analisi della letteratura si possono individuare diversi nuovi modelli di CGO oltre a quello tradizionale. In particolare, i modelli proposti si distinguono per uno o più dei seguenti aspetti:

- Personale sanitario coinvolto (genetisti professionisti, medici e non-medici; non-genetisti)
- Organizzazione del percorso (mainstreaming vs high risk clinic)
- Inserimento della CGO in un percorso che preveda il test su tessuto

Nessuno dei modelli proposti è stato pienamente validato e, quindi, non c'è un "nuovo standard". Molti studi individuano la necessità di introdurre modelli flessibili che tengano conto anche delle preferenze dei pazienti oncologici e dei loro famigliari.

Nel presente documento vengono **presi in considerazione gli aspetti** delle fasi fondamentali del percorso di CGO (accesso, diagnosi, prevenzione) **che caratterizzano i momenti decisionali qualificanti e critici nel modello tradizionale e nei percorsi di diagnosi genetica, costituzionale o su tessuto, per il trattamento medico**. Tali aspetti dovranno essere tenuti in considerazione nell'implementazione dei percorsi per gli specifici tumori, che sono oggetto di raccomandazioni inter-societarie in continuo aggiornamento.

### 1. CONOSCERE I TUMORI EREDITARI

I progressi delle conoscenze nel settore della genetica in questi ultimi trent'anni **hanno reso possibile applicare la CGO ad un numero crescente di soggetti e nuclei famigliari**. Sono stati individuati i geni responsabili di molte forme di predisposizione ereditaria che interessano tumori di varia istologia, comuni e

rari. In particolare, negli ultimi dieci anni si è assistito ad un'accelerazione delle conoscenze legata anche all'introduzione della tecnologia NGS e dei pannelli genici.

Quindi, vi sono **molteplici percorsi assistenziali e di sanità pubblica** che debbono oggi prendere in considerazione questa problematica.

Le esperienze nel settore sono ancora parziali e non esistono programmi consolidati basati sull'evidenza. Tuttavia, **esistono varie linee guida internazionali** patologia-specifiche che affrontano il tema dei tumori ereditari, **alle quali si deve fare riferimento** nella definizione dei percorsi assistenziali e dei programmi di sanità pubblica.

**L'implementazione di linee guida deve essere accompagnata da adeguate azioni di informazione al pubblico e di formazione degli operatori**, analogamente a quanto succede in tutti i settori della medicina, ma con particolare rilevanza in quest'ambito data la recente evoluzione delle conoscenze in genetica oncologica e la riconosciuta bassa competenza nel settore della genetica da parte degli stessi Medici non genetisti.

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

## 2. CONSULENZA GENETICA ONCOLOGICA TRADIZIONALE

### 2.1 La raccolta della storia familiare come strumento per l'invio in consulenza genetica tradizionale

Al di fuori degli ambulatori di consulenza genetica, la modalità con cui viene effettuata la valutazione della storia familiare può variare a seconda del contesto clinico-organizzativo in cui viene utilizzata e ciò può condizionare in modo importante l'accuratezza della valutazione stessa.

Infatti, la raccolta dell'anamnesi familiare può essere eseguita con vari livelli di approfondimento: **occorre quindi individuare con chiarezza il grado di approfondimento necessario a svolgere la valutazione che ci si propone di effettuare** (es. invio o meno in CGO, avvio di un programma di prevenzione per familiarità nel caso in cui non vi siano criteri per CGO).

Il massimo grado di approfondimento prevede la ricostruzione completa dell'albero familiare almeno fino ai parenti di terzo grado (4 generazioni per il ramo materno e paterno) e la valutazione della documentazione clinica relativa ai casi di tumore riferiti. Questo tipo di approfondimento è proprio della CGO.

**Nella fase preliminare di valutazione del rischio genetico** (che ha come obiettivo la decisione se inviare o meno alla CGO), è **importante raccogliere informazioni sui parenti prossimi e sull'età alla diagnosi delle neoplasie riferite, ma non è solitamente necessario ricostruire in modo completo l'albero familiare né richiedere la documentazione dei casi riferiti**.

E' importante ricordare che l'anamnesi familiare riportata nella cartella clinica di un paziente affetto spesso è inadeguata per porre il sospetto di tumore ereditario.

Inoltre, è noto che il grado di correttezza dell'informazione riferita è variabile, alto per i parenti di primo grado (genitori, fratelli, figli) e per alcune patologie (es. tumore della mammella) ma sensibilmente inferiore per certi tipi di tumore (es. dell'ovaio, delle alte vie urinarie) e per i parenti più lontani.

Infine, la storia familiare è un concetto dinamico poiché può variare nel tempo e, quindi, i soggetti esclusi dalla CGO o ritenuti non eleggibili ad un test genetico possono essere meritevoli di rivalutazione in caso di cambiamento dell'anamnesi oncologica personale e/o familiare.

**Deve essere incoraggiata l'adozione di strumenti e prassi validati che aiutino i Medici a valutare in modo semplice ma il più possibile corretto la storia familiare oncologica riferita.**

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

E' importante tener presente che la decisione del Medico specialista o di medicina generale sull'invio alla CGO deve essere frutto di un insieme di considerazioni relative anche al **grado di motivazione della persona** (è importante rispondere ad una domanda del paziente, più delicato sollevare il problema se ciò non viene richiesto o se ignorato) ed al suo stato di salute o di malattia (il tempo intercorso dalla diagnosi o dalla fine delle terapie, l'eventuale ripresa di malattia o la malattia avanzata pongono in rilievo aspetti personali e medici molto diversi). **L'utilità della CGO tradizionale (per il paziente e/o per i familiari) deve essere soppesata tenendo conto delle condizioni psicologiche e relazionali del momento, in quanto quasi mai essa si configura come prestazione urgente.**

E' fondamentale ricordare che **una valutazione formale del rischio eredo-famigliare di cancro è appropriata solo se sono disponibili interventi di prevenzione specifici in base al livello di rischio e di dimostrata utilità** per il/i tumori compresi nella storia familiare (es. tumore del colon-retto, tumore della mammella/ovaio, tumore midollare della tiroide). In tutti gli altri casi (es. tumori polmonari, tumori cerebrali) vi può essere la necessità di rispondere ad una domanda sollevata dal paziente e/o dai suoi familiari, ma raramente vi è indicazione ad avviare approfondimenti genetici.

Qualunque sia il risultato della valutazione formale del rischio eredo-famigliare di cancro, **è importante rassicurare la persona perché la percezione del rischio di cancro in presenza di familiarità è spesso superiore al rischio reale.** E' noto infatti che la gran parte dei soggetti con familiarità per tumore non svilupperà la stessa malattia e sarà sufficiente per essi seguire le raccomandazioni di prevenzione valide per la popolazione generale. Inoltre, anche gran parte dei casi inviati in CGO non rappresentano situazioni di rischio elevato di malattia. Infine, anche nel caso in cui l'esito della valutazione in CGO fosse l'identificazione di una mutazione ereditaria, ciò non corrisponde necessariamente ad una diagnosi di malattia nel tempo.

In ogni caso, **la discussione sull'invio in CGO deve far riferimento a linee guida patologia-specifiche sviluppate secondo i criteri dell'Evidence Based Medicine** da organismi riconosciuti a livello nazionale/internazionale.



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

### 2.3 Criteri specifici di accesso alla CGO tradizionale

Non rientra nello scopo di questo documento definire criteri di accesso alla CGO condivisi a livello nazionale.

E' utile tuttavia ricordare che, escluse le forme di predisposizione allo sviluppo di tumori di tipo sindromico nelle quali la malattia può essere sospettata sulla base di specifici segni clinici, **i criteri di invio comunemente usati nel sospetto di un tumore ereditario si basano sostanzialmente sulla presenza di un insieme di caratteristiche** (numero di parenti affetti, rapporto di parentela tra gli affetti, età allo sviluppo dei tumori, parenti affetti da tumori bilaterali o multipli, caratteristiche istologiche delle neoplasie) **che configurano una probabilità convenzionalmente pari o superiore al 10% di essere in presenza di una predisposizione ereditaria per la quale è disponibile un test diagnostico.**

Tale soglia viene ritenuta essere un **ragionevole compromesso** tra l'utilità clinica presunta e la salvaguardia dell'appropriatezza prescrittiva, a fronte dell'attuale complessità e costi dei test genetici.

Al fine di consentire una valutazione della probabilità di mutazione, sono **stati sviluppati vari strumenti** (es. modelli, score, criteri tabellari) che sono **utilizzati nelle linee guida** patologia-specifiche (<https://www.aiom.it/category/pubblicazioni/raccomandazioni-position-paper/>).

In relazione all'aumento delle conoscenze (nuovi geni, nuovi studi sulla prevalenza delle mutazioni, eventuali "effetti fondatore" che rendano una malattia o una mutazione particolarmente frequente in una specifica area geografica), i criteri di invio alla CGO per una data forma di predisposizione ereditaria possono variare nel tempo.

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

### 2.4 CGO tradizionale: sessione Pre-Test

Nella prima parte della consulenza genetica oncologica (CGO pre-test) vengono ridiscusse le motivazioni che hanno portato il soggetto alla CGO (cercando in particolare di far emergere le aspettative e/o i preconcetti) e viene effettuata la ricostruzione approfondita dell'anamnesi personale e familiare.

In particolare, oltre alla ricostruzione dell'albero genealogico completo (almeno fino al terzo grado), viene valutata l'attendibilità delle informazioni fornite e viene in genere richiesta la documentazione clinica dei casi di tumore riferiti.

Inoltre, per porre una diagnosi clinica di tumore ereditario è talvolta necessario procedere con esami strumentali specifici o alla rivalutazione di esami già eseguiti (es., rivalutazione istologica mirata), soprattutto quando vi è il sospetto di sindromi rare che presentano caratteristiche patognomoniche di malattia, ma che sono talvolta poco significative dal punto di vista clinico e quindi spesso misconosciute (es. lesioni pigmentate della cute, dell'iride o del fondo oculare).

Nel contesto di questa rivalutazione clinica complessiva, si colloca la decisione di effettuare o meno il test genetico per uno o più geni potenzialmente responsabili di malattia in quella famiglia.

L'appropriatezza di un test genetico per sospetto tumore ereditario è difficile da stabilire soprattutto per le forme ereditarie dei tumori più frequenti nella popolazione e qualora non vi siano caratteristiche patognomoniche della malattia ereditaria, ma solo dati di prevalenza della mutazione in sottogruppi di casi selezionati per diversi criteri. Pertanto, i criteri di accesso al test genetico per le forme comuni di tumore ereditario rappresentano un compromesso tra la necessità di contenere i costi e l'opportunità di offrire un test che può cambiare in modo significativo le possibilità di prevenzione e sono spesso sovrapponibili ai criteri di invio alla CGO.

La decisione della richiesta di un test genetico deve far riferimento a linee guida patologia-specifiche sviluppate secondo i criteri dell'Evidence Based Medicine da organismi riconosciuti a livello nazionale/internazionale (<https://www.aiom.it/category/pubblicazioni/raccomandazioni-position-paper/>).

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

Un aspetto peculiare della CGO è la necessità di coinvolgere altri familiari oltre all'individuo che per primo ha richiesto la consulenza.

Questo si verifica nella fase preliminare di approccio alla diagnosi quando si rende necessario scegliere il membro della famiglia più idoneo per la ricerca di un'eventuale "mutazione ignota".

Quando il soggetto che richiede la CGO è una persona sana, viene solitamente proposto di coinvolgere un parente prossimo che abbia già sviluppato la malattia perché il risultato del test genetico consentirà di dirimere sulla presenza o meno della predisposizione in famiglia. Infatti, analizzando in prima istanza il membro della famiglia malato e con più alta probabilità di mutazione (es. età più bassa alla diagnosi o presenza di tumori multipli), se il test genetico risulta normale, si potrà concludere che la storia oncologica familiare non è (con buona probabilità) riconducibile alla presenza di mutazioni del gene analizzato. Se il test genetico risulta invece positivo, tutti i membri della famiglia che lo desiderano potranno giovare del test genetico per la ricerca della "mutazione specifica", riducendo così i costi e i tempi del percorso diagnostico. Al contrario, se viene analizzato in prima istanza un membro sano della famiglia e il test genetico per la ricerca di "mutazione ignota" risulta normale, non sarà possibile concludere se il soggetto non ha ereditato la mutazione presente in famiglia o se nella famiglia non vi è alcuna mutazione (nel/nei gene/i analizzato/i) e la stima del rischio oncologico dovrà tener conto di questo limite del test.

Tuttavia, nella pratica corrente è talvolta molto difficile o addirittura impossibile “scegliere” il candidato più idoneo al test genetico diagnostico per la famiglia anche per motivi non dipendenti dalla volontà della persona che si sottopone alla CGO (i.e., nessun malato vivente o disponibile a fare il test genetico). E’ importante in questi casi ricordare che la stima della probabilità di mutazione o i criteri di accesso al test sono ugualmente validi sia per soggetti malati sia per quelli sani e quindi, soprattutto nei nuclei famigliari ad alto rischio, non è appropriato negare il test genetico ad una persona sana in base ai limiti interpretativi di cui sopra, poiché anche un risultato normale del test può essere utile per adottare le misure preventive più appropriate.

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

## 2.6 Interpretazione del Test Genetico nella sessione Post-Test

Un test genetico eseguito sul caso indice della famiglia (ovvero la ricerca di una “mutazione ignota” di un gene non precedentemente analizzato in alcun membro della famiglia, cosiddetto “test diagnostico”) può considerarsi positivo ai fini della identificazione di una predisposizione ereditaria solo quanto identifica una variante genetica che, per le sue caratteristiche, può essere associata con certezza (o con probabilità molto elevata) ad un rischio oncologico significativo ed ereditario (“**variante patogenetica**”).

Nei soggetti affetti, questa informazione permette di confermare l’origine eziologica della patologia e, nei collaterali sani, la verifica della presenza/assenza della mutazione consente di dirimere sulla presenza/assenza di un alto rischio oncologico.

Bisogna però sottolineare che **una variazione del DNA rispetto alla sequenza di riferimento del gene non è necessariamente associata ad un effetto patogenetico** perché il cambiamento introdotto nel gene (ed eventualmente nel prodotto genico) può non avere alcun effetto oppure un effetto biologico non correlato ad un alto rischio di malattia.

Nel box n.3 sono riportate le principali classi in cui vengono suddivise le varianti genetiche.

In questi anni l’utilizzo dei test genetici su ampie popolazioni ha evidenziato che **la variabilità della sequenza dei singoli geni nella popolazione è ampia** per cui non è infrequente identificare varianti geniche mai descritte in precedenza. In molti casi, quindi, l’interpretazione del significato clinico della variante genetica identificata è un momento difficile che richiede la presenza di esperienza professionale elevata da parte del laboratorio che fornisce tale test.

## 2.7 Varianti di incerto significato clinico

Situazioni critiche in CGO post-test sono i casi in cui il laboratorio classifica la variante identificata come di incerto significato clinico.

E’ importante che **il medico che gestisce la consegna del risultato del test nel percorso di CGO abbia adeguate conoscenze professionali per comprendere le basi scientifiche che hanno portato a questa classificazione** e per valutare le evidenze presenti in letteratura sul possibile significato patogenetico della variante identificata. Solo in questo modo potrà effettuare un **utilizzo clinico consapevole del test** che ha richiesto, pur essendo le responsabilità principali dell’interpretazione del test genetico di pertinenza del laboratorio che lo esegue e ne stila il referto. La successiva eventuale classificazione delle varianti ad incerto

significato necessiterà di una ulteriore consulenza post-test per rivalutare e comunicare il rischio al probando alla luce del significato clinico attribuito alla variante.

## 2.8 Test non informativo

Quando il test genetico per la ricerca di una “mutazione ignota” risulta normale (i.e. nessuna variante o, se è stata identificata una variante, questa è classificabile come non patogenetica), il risultato del test genetico deve essere accuratamente interpretato nel contesto individuale e familiare.

In caso di mancata identificazione di una mutazione patogenetica, si parla di test “non informativo” o “non conclusivo” in quanto non è generalmente possibile *escludere* l’esistenza di mutazioni in altri geni di predisposizione (al momento non indagabili o non indagati) o di mutazioni nel gene esaminato che non siano riconoscibili dalle metodiche di laboratorio oggi correntemente in uso (che esaminano solo le regioni codificanti del gene e le giunzioni esone-introne, ma non il tratto genomico completo corrispondente all’intera unità genica funzionale).

Un test genetico per ricerca di “mutazione ignota” (test sul probando) risulta positivo solo in una percentuale di casi che si aggira complessivamente intorno al 20-30% (variabile a seconda della patologia in analisi e dei criteri utilizzati per l’accesso al test stesso).

**Ciò significa che in una significativa percentuale di casi inviati al test genetico non verrà confermata (ma, dati i limiti del test, neppure esclusa) la presenza di una predisposizione genetica non essendo stata identificata alcuna variante VP.**

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

## 2.9 Test mutazione-specifico nei collaterali

Diverso è il contesto dell’utilizzo del test genetico mutazione-specifico nei collaterali. In questo caso, essendo nota la mutazione responsabile del rischio oncologico ereditario in famiglia, vi è la possibilità di fornire un risultato sicuramente negativo (i.e., di “non predisposizione”, con rischio simile alla popolazione generale), qualora un membro della famiglia non abbia ereditato la mutazione patogenetica.

Nella gran parte delle forme di predisposizione ereditaria, ciascun familiare di primo grado (figli, fratelli/sorelle, genitori) di un individuo portatore della mutazione ha il 50% di probabilità di avere ereditato/trasmesso la mutazione stessa (*ereditarietà autosomica dominante*). In alcune forme, invece, è necessario che un individuo abbia una mutazione in entrambe le copie del gene (allele materno e paterno), affinché vi sia una condizione di alto rischio oncologico (*ereditarietà autosomica recessiva*): in questi casi, il

test genetico è innanzitutto indicato per i fratelli/sorelle del caso indice perché ciascuno di loro ha il 25% di probabilità di aver ereditato entrambe le mutazioni (una dal padre e una dalla madre).

Per quanto riguarda le forme autosomiche dominanti, è importante ricordare **che l'utilizzo del test genetico mutazione-specifico nei collaterali presenta dei limiti interpretativi** qualora venga offerto a soggetti con legame di parentela oltre il secondo grado rispetto al caso indice e non vi siano dati molecolari sui parenti più prossimi. In questi casi, se il test genetico del collaterale risulta normale bisogna essere cauti nell'interpretazione del risultato del test (assenza di rischio genetico) perché non è possibile escludere con certezza che alcuni dei casi di tumore in famiglia siano dovuti alla presenza di una predisposizione genetica non riconducibile alla mutazione identificata nel caso indice. Inoltre, nella valutazione del rischio di cancro individuale si dovrà tenere in considerazione il fatto che parte della storia familiare di malattia potrebbe non essere associata ad alcuna mutazione ereditaria.

### 3. CONSULENZA GENETICA IN CASO DI TEST BASATO SU PANNELLI MULTIGENICI [NUOVO 2021]

#### 3.1 Sessione pre-test

Il modello tradizionale di consulenza genetica si basa sul presupposto che per raggiungere l'obiettivo di un consenso informato e consapevole al test genetico, la consulenza pre-test debba includere un'informazione completa sul test proposto, comprendente i concetti fondamentali dell'ereditarietà, il rischio di malattia associato ai geni analizzati, le opzioni di gestione per i singoli geni, le implicazioni mediche e psicosociali, incluso il significato per i familiari. Tale modello non appare direttamente applicabile ai test basati su pannelli multigenici, in quanto questi permettono di analizzare contemporaneamente geni multipli che tipicamente differiscono per entità del rischio (penetranza alta, moderata o bassa), spettro neoplastico (da rischio sede-specifico a sindromi multi-tumorali), modalità di trasmissione e implicazioni cliniche. A questo contesto è possibile applicare il **modello proposto da Bradbury e colleghi\*** ("**tiered and binned genetic counseling model**"), che permette: 1) di **distinguere più livelli di informazione** (il primo livello riguarda informazioni fondamentali sulla predisposizione genetica ai tumori e su metodi e possibili esiti dei test genetici che tutti i consultandi devono ricevere, il secondo livello informazioni più specifiche in base al tipo di paziente/patologia e alle domande del consultando) e: 2) di **suddividere i geni in categorie** in base al loro rischio, alle opzioni per la gestione clinica, e alla solidità delle evidenze disponibili. Il consultando sarà cioè informato che "alcuni dei geni del pannello" comportano rischi di cancro elevati per cui mancano opzioni di sorveglianza efficaci, e quindi la chirurgia profilattica potrà essere prospettata come possibile opzione di riduzione del rischio, che per "altri geni" le acquisizioni sulla precisa entità del rischio e sulla gestione appropriata sono recenti e necessitano di ulteriore consolidamento, etc.

*\*Bradbury et al. Patient feedback and early outcome data with a novel tiered-binned model for multiplex breast cancer susceptibility testing. Genet Med. 2016 Jan;18(1):25-33*

#### 3.2 La comunicazione del risultato del test multigenico nella consulenza post-test

L'adozione di un modello di consulenza pre-test fluido e generale come quello descritto implica, **in caso di riscontro di varianti, un momento informativo più approfondito e delicato nella fase post-test**, che, a differenza del modello tradizionale, **non si baserà sulla rielaborazione delle informazioni già fornite nel pre-**

**test, ma dovrà affrontare dettagli nuovi e in parte potenzialmente inattesi** per il consultando. In particolare, potrebbero essere individuate alterazioni in geni associati a fenotipi (tumorali e non tumorali) diversi dalla motivazione clinica che ha condotto al percorso di CGO (*incidental findings*). Inoltre, l'analisi di geni multipli determina un considerevole aumento della probabilità di identificare varianti di incerto significato (si veda 2.7).

Si impone, pertanto, di **adattare le modalità di comunicazione e di raccolta del feed-back** e l'eventuale follow-up alla specificità del modello, prendendo in considerazione la possibilità di prevedere più incontri e creando percorsi multidisciplinari che tengano conto della molteplicità dei rischi evidenziabili dal test, in modo da garantire una presa in carico efficace.

Per i geni a penetranza bassa o moderata, nella consulenza post-test occorrerà integrare anche il rischio empirico legato alla familiarità e ad altri fattori di rischio individuali ai fini della definizione del rischio oncologico.

Infine, sarà necessario diversificare l'offerta del test mirato sui familiari in base alla penetranza del gene alterato e alle evidenze più o meno solide sulla sua associazione con il rischio oncologico, nonché al possibile significato ai fini riproduttivi (geni causativi di sindromi recessive a esordio perinatale o infantile).

Il box n. 4 riporta alcune considerazioni generali sui pannelli multigenici.

## **4. LA CONSULENZA GENETICA NEI PERCORSI DI DIAGNOSI GENETICA COSTITUZIONALE FINALIZZATI AL TRATTAMENTO [NUOVO 2021]**

### **4.1 Il modello "Mainstreaming Cancer Genetics"**

La necessità di definire lo stato genetico di un paziente oncologico ai fini della programmazione terapeutica ha imposto di trovare soluzioni alternative in grado di superare la complessità della CGO tradizionale in termini di fasi e tempi di esecuzione, tenendo presente le limitate risorse dei centri di CGO e considerando la ridotta probabilità a priori di una diagnosi di tumore ereditario di gran parte dei pazienti per cui il test è indicato, nonché le diverse implicazioni psico-sociali.

In questo contesto, si è affermato un nuovo modello, proposto inizialmente dagli inglesi con il termine **"Mainstreaming Cancer Genetics-MCG"** e attualmente diffuso a livello internazionale, nel quale **si ritiene appropriato che Oncologi Medici e altri specialisti del percorso diagnostico e terapeutico oncologico avvino direttamente il paziente alla diagnosi genetica quando questo presenta caratteristiche di malattia tali da rendere utile al team oncologico il risultato di uno specifico test genetico costituzionale a scopo di trattamento** (es. test BRCA). Secondo questo modello, l'oncologo propone il test (che potrà essere eseguito su tessuto, sangue o entrambi) al paziente e lo informa sui suoi significati (per lui/lei ed eventualmente per la famiglia), raccoglie il consenso informato ed invia il materiale biologico al laboratorio di genetica. Il laboratorio invia il risultato del test all'oncologo e al paziente con una lettera di accompagnamento; solo nel caso in cui sia stata identificata una VP germinale viene fissato un appuntamento con il genetista clinico. E' previsto che l'invio in CGO tradizionale possa essere chiesto sia in fase pre-test che in fase post-test in casi particolari (es. se il paziente chiede un colloquio più approfondito prima di decidere se fare il test o nel sospetto di una situazione di predisposizione a fronte di test non informativo). **I pazienti oncologici che non rientrano nelle categorie che prevedono l'attivazione di un percorso MCG vengono inviati alla CGO**

**tradizionale se l'oncologo ravvisa una situazione di sospetta ereditarietà**, secondo i criteri d'invio in uso. Infine, **le persone a rischio che presentano una situazione di sospetta predisposizione ereditaria continuano ad accedere al percorso tradizionale** in cui la CGO pre-test e post-test viene fatta dal team dei servizi di genetica.

Il punto di forza di questo modello è il fatto che esso colloca il test genetico entro il percorso terapeutico oncologico facilitandone l'utilizzo (in termini di numero e tempistica) e, quindi, permette un accesso ai nuovi farmaci a tutti i pazienti che ne possono beneficiare (equità). Tuttavia, la definizione e l'implementazione di un programma MCG può presentare problematiche molto diverse a seconda della realtà di partenza e delle costrizioni imposte dal tipo di organizzazione sanitaria in cui si opera.

#### 4.1.1 Il "mini-counselling" pre-test

Per far fronte alla necessità di fornire indicazioni utili all'introduzione equa dei test genetici costitutivi predittivi di risposta ai farmaci per specifiche patologie oncologiche, dal 2015 AIOM ha promosso la stesura di raccomandazioni intersocietarie che hanno coinvolto SIGU e altre società scientifiche. All'interno di queste raccomandazioni è stato inserito il concetto di "mini-counselling" pre-test a cura dell'oncologo (o di altro specialista) e si è ribadita la necessità di individuare percorsi locali che definiscano con attenzione il ruolo delle diverse strutture coinvolte (es. modalità di gestione dei risultati del test nel paziente e di invio alla CGO dei suoi famigliari in caso di positività al test).

Le raccomandazioni italiane attuali, quindi, contengono già l'indicazione alla necessità di utilizzare il modello MCG per i test utili a scopo terapeutico e si soffermano in particolare sulla prima fase del percorso, cioè sul colloquio di proposta del test e di raccolta del consenso all'esecuzione del test.

Gli obiettivi principali della CGO pre-test sono a) verificare l'indicazione all'esecuzione del test richiesto e b) garantire la libera, autonoma, informata e consapevole decisione del paziente di sottoporsi al test proposto. Entrambi debbono essere opportunamente adattati nel caso del mini-counselling:

- a) Nel caso di un percorso in cui il test genetico costitutivo viene proposto perché necessario in quella specifica situazione di malattia alla miglior definizione biologica del tumore che risulta, a sua volta, utile in modo concreto sulle scelte terapeutiche, **la verifica dell'indicazione al test è compito dell'oncologo e rientra nelle normali sue attività spiegare al paziente perché propone quel test** dato che l'indicazione al test non si basa sulla probabilità di ereditarietà ma sul tipo di malattia.
- b) Più complesso è il secondo compito che l'oncologo deve affrontare perché "l'informata e consapevole decisione" implica che il paziente **abbia compreso anche che un eventuale risultato positivo per variante costituzionale avrà riflessi importanti non solo per lui/lei ma anche per le persone care**. Idealmente occorre modulare il tempo dedicato a questa eventualità in relazione alla probabilità che il risultato sia positivo (fatto che dipende non solo dalla situazione di malattia ma anche dalla storia familiare) e al contesto familiare (ci sono o meno persone care a potenziale rischio). La gran parte dei pazienti che entrano in un percorso MCG avrà un test costitutivo normale per cui è importante che il dover parlare degli eventuali riflessi sulla famiglia non generi ansie o aspettative sbagliate, fornendo solo le informazioni necessarie ma utilizzando modalità comunicative adeguate (verbali e non verbali). E' però parimenti importante saper rispondere in modo corretto ad eventuali domande sulla trasmissione genetica dell'eventuale mutazione per non generare/perpetuare falsi miti.

**Il professionista del team oncologico non esperto in genetica dovrà acquisire le competenze necessarie per affrontare questo secondo compito in modo adeguato nella maggior parte delle situazioni.** Questa nuova capacità può essere ottenuta attraverso un percorso strutturato che includa: 1) eventi formativi che facciano acquisire/consolidare le conoscenze di base di genetica oncologica necessarie a spiegare la trasmissione ereditaria, la forza della relazione tra gene e malattia cancro (“rischio genetico”), i possibili risultati attesi del test genetico proposto e che consenta di riflettere sulle modalità comunicative utilizzate nella relazione con il paziente su questi aspetti (gestione dell’incertezza/inadeguatezza); 2) un breve training pratico sotto la supervisione di colleghi che abbiano già acquisito e messo in pratica dette competenze (i cosiddetti “champions”).

Il percorso dovrà sempre prevedere la possibilità che in situazioni particolari un esperto in genetica venga coinvolto nella fase pre-test, su richiesta del paziente o se l’oncologo ravvisa una situazione in cui ritiene utile la sua presenza (es. dubbio di sindrome rara). **I percorsi MCG sono focalizzati su uno specifico test genetico e quindi il mini-counselling fatto da non esperti in genetica non ha la funzione di verificare se c’è l’indicazione ad altri test genetici. Qualora l’oncologo ravvisi una situazione di sospetta ereditarietà al di fuori del test indicato a scopo terapeutico deve indirizzare il paziente alla CGO tradizionale,** solitamente a fronte del risultato negativo del test proposto. (<https://www.aiom.it/category/pubblicazioni/raccomandazioni-position-paper/>).

L’attivazione di un percorso MCG **deve prevedere un programma strutturato di formazione e training** per gli operatori del team oncologico che possono effettuare il mini-counselling pre-test

Il box n. 5 approfondisce alcuni aspetti generali del modello MCG.

#### **4.1.2 La comunicazione del risultato del test nel modello MCG**

Qualora il test genetico costituzionale (o su tessuto se questo esamina geni frequentemente mutati a livello germinale) venga proposto a scopo terapeutico mediante un mini-counselling da parte di personale del team oncologico non esperto in genetica, si pone il problema di individuare un corretto percorso di comunicazione del risultato del test. Si possono individuare diversi modelli, quali ad esempio:

- il risultato del test viene comunicato al paziente dal medico che l’ha richiesto che può a sua volta poi consigliare/prenotare una CGO tradizionale in caso di VP germinale;
- il risultato del test viene comunicato al medico che l’ha richiesto e al paziente dal team di genetica che fisserà un appuntamento per i casi con VP germinale;
- il risultato del test viene discusso dal medico richiedente e dal team di genetica che concordano le modalità di comunicazione del risultato in modo da inserirlo in modo consono nell’iter del paziente.

Nel percorso MCG **occorre cioè stabilire chiaramente il ruolo del laboratorio di genetica e del medico esperto in genetica clinica che non sono stati coinvolti in fase pre-test.**

In particolare, due sono le situazioni in cui diventa critico il modo con cui il team oncologico e quello di genetica interagiscono nella quotidianità:



- gestione delle VUS (capacità di individuare le VUS “sospette” da quelle “non sospette” e di fare un ragionamento genetico-clinico sul caso specifico);
- gestione del test nei famigliari (capacità di farsi carico di individuare i soggetti a rischio della famiglia e di facilitare il passaggio dell’informazione nella famiglia).

Il **percorso proposto dovrà specificare in modo concreto i passaggi di responsabilità e le modalità con cui essi vengono attuati**. Al momento non esistono standard di riferimento. I protocolli devono specificare chi è responsabile della comunicazione al paziente del risultato del test genetico ai fini di terapia e di utilizzo nella famiglia, in particolare in presenza di varianti di incerto significato e patogenetiche, ed individuare idonee modalità di interazione tra il team oncologico e il team genetico.

Bisogna fare in modo che tutti i clinici che gestiranno il paziente siano a conoscenza del risultato del test.

La decisione terapeutica non può prescindere da ulteriori accertamenti e valutazioni da parte del team multidisciplinare, generalmente discussi nell’ambito del tumor board.

## 5. DIAGNOSI GENETICA A PARTIRE DA TEST SU TESSUTO TUMORALE [NUOVO 2021]

La diagnosi genetica avviene solitamente in un centro di riferimento per la genetica oncologica, all’interno di un percorso di *consulenza genetica* con le caratteristiche sopra descritte. Esula dal presente documento un’analisi delle problematiche proprie dei laboratori di diagnosi genetica che effettuano test per i tumori ereditari.

Tuttavia, è indubbio che la diagnosi genetica in CGO si basa oggi quasi sempre sul risultato di (almeno) un test genetico richiesto sulla base di un sospetto diagnostico. **Pertanto, la qualità dell’attività del laboratorio che effettua ed interpreta il test genetico è di fondamentale importanza.**

In relazione all’avanzamento tecnologico in atto (nuove tecnologie di sequenziamento e di analisi del genoma) è anche auspicabile che vengano individuati pochi laboratori super-specialistici che assicurino un corretto ed efficiente utilizzo dei test di nuova generazione.

Ulteriore sfida in questo settore è la necessità di raccordo tra l’analisi su sangue periferico (ove generalmente viene condotta la ricerca di mutazioni germinali) e l’analisi su tessuto tumorale (che consente l’identificazione delle varianti somatiche e germinali).

Percorsi che prevedono il test tissutale (per esempio quelli relativi al tumore ovarico o prostatico) quale test di partenza possono essere intrapresi al momento della diagnosi, da parte del genetista, del chirurgo oppure dell’oncologo.

Tali percorsi rientrano necessariamente nel modello MCG sopra discusso qualora l’avvio dello stesso avvenga da parte di un operatore non esperto in genetica ed il test proposto riguardi l’analisi di geni responsabili di tumori ereditari.

Valgono, pertanto, le stesse considerazioni sopra riportate e qui brevemente riassunte con riferimento ad aspetti specifici del percorso a partenza dal test su tessuto.

I medici prescrittori devono utilizzare **un'adeguata modalità di comunicazione e raccolta del consenso scritto, attraverso la definizione di moduli informativi e di consenso informato specifici per il test eseguito a partire dal tessuto tumorale**, in cui dovranno essere riportate le caratteristiche del percorso proposto. Inoltre, pur essendo questo test diagnostico, **poiché il risultato del test è un dato genetico sensibile (in quanto atto a rilevare varianti germinali), serve il consenso scritto della paziente affinché l'esito possa essere discusso collegialmente**. Questo è implicito nel caso dei Centri che prevedono il Tumor Board ma non nel caso venga coinvolta una struttura esterna, per cui è importante porre attenzione a questo aspetto nella fase di comunicazione e raccolta del consenso.

Il test su tessuto può essere effettuato sul tumore primitivo o sulle recidive di un tumore primitivo con caratteristiche note, su un campione di tessuto paraffinato, oppure congelato a fresco. L'esecuzione di test complessi (i.e. geni completi multipli) presenta problematiche tecniche che la limitano a laboratori specializzati e richiede stretta cooperazione tra chirurghi, patologi e team del laboratorio di biologia molecolare (che può non coincidere con il laboratorio di genetica). Il laboratorio deve eseguire sia una validazione interna al momento dell'implementazione del test sia una periodica Valutazione Esterna di Qualità con enti e programmi certificati nazionali e internazionali.

Per potere eseguire una diagnosi genetica completa (i.e. presenza di VP costitutiva) è necessario ottenere anche un campione di sangue periferico per conferma della natura germinale delle mutazioni osservate nel tessuto tumorale ed eventualmente per completare la diagnosi con indagini germinali aggiuntive, come l'analisi dei grandi riarrangiamenti, qualora necessario in base ai criteri clinici. Questo comporta un'ulteriore complessità nel percorso MCG qualora il laboratorio che esegue il test su tessuto sia diverso rispetto al laboratorio che esegue il test germinale.

Nella comunicazione del risultato del test va sottolineato al paziente che il risultato del test su tessuto serve a guidare la scelta della terapia più appropriata e che quando è confermata la natura germinale della mutazione, è importante per la valutazione del rischio di un secondo tumore primario e dei familiari.

Nel caso di un test tissutale negativo confermato, la comunicazione dei risultati del test al paziente da parte dell'operatore che ne ha richiesto l'esecuzione non necessita di ulteriore approfondimento del genetista, a eccezione di casi con storia familiare suggestiva e a meno che non ne faccia richiesta il/la paziente.

Nel caso di un test tissutale positivo, se si conferma la natura germinale della mutazione, bisogna indirizzare il paziente alla CGO creando un percorso specifico a livello regionale in cui si individuino i Centri di riferimento con elevati expertise e competenza a cui indirizzare il paziente in tale situazione, qualora tale percorso non sia già presente nel Centro in cui la paziente ha iniziato il suo.

In futuro, si prevede che sempre più test per la ricerca di varianti associate al tumore vengano effettuati su biopsia liquida, che potrebbe ovviare alla mancata disponibilità di materiale tumorale, in quanto l'analisi viene eseguita su DNA tumorale circolante (circulating tumor DNA, ctDNA) che rappresenta una frazione del DNA libero circolante (cell freeDNA, cfDNA) isolato dal sangue periferico (principalmente plasma).

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

**I laboratori di biologia molecolare non facenti parte di un centro di genetica oncologica che effettuano su tessuto tumorale come test di partenza a fini di terapia test genetici comprendenti geni responsabili di tumori ereditari devono essere inseriti in un percorso che assicuri la corretta interpretazione del test su tessuto anche ai fini della diagnosi genetica**

Nel box 6 sono riassunti i principali aspetti interpretativi dei test genetici oncologici che devono essere anticipati durante la fase pre-test della CGO e tenuti in considerazione durante la consegna dei risultati del test.

## 6. PREVENZIONE

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

La complessità della gestione dei soggetti ad alto rischio oncologico deriva dalla necessità di gestire un "rischio multi-organo" durante un lungo periodo di tempo (dai 20-25 anni ai >70 anni), caratterizzato da esigenze e problematiche diverse nelle varie fasi della vita.

Occorre quindi valutare attentamente l'esigenza dei pazienti di tutela della salute, il loro atteggiamento psicologico nei confronti del rischio, i dati disponibili di efficacia delle varie misure preventive per i vari tumori associati alla specifica forma ereditaria e la necessità di limitare il più possibile i danni iatrogeni.

In generale, in assenza di malattia, **non è sempre giustificato un atteggiamento aggressivo**: occorre dimostrare che la prevenzione è utile prima di avviare un intervento preventivo, perché mentre è incerto se esso si rivelerà utile in termini di riduzione della mortalità, è possibile che esso provochi costi e potenziali danni. D'altro canto, un intervento chirurgico profilattico, seppur non accompagnato da dati certi di riduzione di mortalità può in alcuni casi avere un beneficio psicologico importante sul soggetto. Pertanto, in ogni singolo individuo deve essere sempre valutato lo specifico bilancio costo/beneficio.

In ogni caso, i programmi di prevenzione per i tumori ereditari **devono far riferimento alle linee guida patologia-specifiche che sono state sviluppate secondo i criteri dell'Evidence Based Medicine** da organismi riconosciuti a livello nazionale/internazionale e devono essere applicati in maniera uniforme sul territorio nazionale. Sebbene esuli dallo scopo di questo documento la definizione di specifici protocolli di prevenzione, è utile tener presente che esistono oggi diversi approcci che consentono di gestire l'aumentato rischio di sviluppare neoplasie, che includono la sorveglianza intensiva clinico-strumentale, la chirurgia di riduzione del rischio, studi di farmacoprevenzione, oltre che modificazioni dello stile di vita (dieta ed attività fisica). Per incorporare le diverse opzioni nella gestione degli individui a rischio sarà necessario il consolidamento di percorsi multidisciplinari condivisi.

## 6.1 Chirurgia di riduzione del rischio

Un aspetto molto delicato è quello della chirurgia preventiva (o chirurgia di riduzione del rischio), ovvero dell'asportazione di organi sani sulla base di un rischio genetico e della valutazione del rapporto tra costi (nel senso più generale) e benefici.

E' importante tener presente che la valutazione delle indicazioni mediche (pro e contro delle diverse opzioni) e degli aspetti psicologici (motivazioni e priorità o ansie personali) nel percorso decisionale che porta alla scelta di effettuare o meno la chirurgia di riduzione del rischio **impegnano il paziente ed i Medici specialisti coinvolti in una relazione che presenta dinamiche complesse**: l'asportazione dell'organo a rischio non è infatti reversibile e può causare gravi danni, fisici e psicologici-relazionali, ma è ancora il modo più efficace per ridurre la mortalità in molte forme ereditarie.

## 6.2 Counselling psicologico

La consulenza psicologica viene inclusa nel percorso oncogenetico trasversalmente nelle diverse fasi del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) al fine di facilitare e sostenere il processo decisionale della persona che affronta la scelta di effettuare o meno il test genetico e di adattamento in caso di esito positivo del test genetico. Gli ambiti centrali della consulenza riguardano diversi aspetti: l'esplorazione e l'approfondimento dell'assetto motivazionale individuale, l'assenza di condizionamenti esterni/pressioni, la complessità emotivo-affettiva legata al processo decisionale (sia per quanto riguarda il test quando necessario, sia per la decisione sulla modalità di gestione del rischio oncologico), l'analisi funzionale dell'assetto personale, gli stili di coping, l'assetto dei meccanismi di difesa, i limiti e le risorse intrapsichiche ed interpersonali per far fronte al risultato, l'analisi dei costi-benefici individuali nel sottoporsi al test genetico, il processo di adattamento all'esito positivo, eventuali problematiche nella comunicazione familiare.

Nell'ambito della chirurgia profilattica, il counselling psicologico è fondamentale sia nella fase pre-chirurgica, allo scopo di preparare il soggetto ad affrontare un intervento che potrebbe modificare la propria fisicità, sia nella fase post-chirurgica, per adattare il soggetto alla nuova realtà corporea.

## 6.3 Farmacoprevenzione

Studi di farmacoprevenzione che generalmente impiegano farmaci già autorizzati per altri usi clinici, sono disponibili per la prevenzione primaria di alcune patologie ereditarie. Purtroppo ad oggi i risultati ottenuti su soggetti predisposti non sono tali da poter rendere questi farmaci prescrivibili a tale scopo.

E' comunque indispensabile continuare a proporre studi di questo tipo all'interno di Centri ad alta specializzazione che dispongono di tutte le figure sanitarie necessarie per condurre trials clinici (study coordinators, farmacisti dedicati, casemanager etc.)

## 6.4 Presa in carico

La programmazione dei vari esami nel tempo (quasi tutti controlli annuali, raramente semestrali, talvolta biennali) **può risultare di difficile attuazione se lasciata alla libera iniziativa dell'utente**, magari costretto a migrare tra varie strutture nel tentativo di mantenere i corretti intervalli di tempo tra un esame e il successivo.

Similmente, nei momenti critici (es., esame dubbio, sospetto o con diagnosi di cancro) possono rendersi necessarie rivalutazioni specifiche (multi-organo) per quelle forme di tumore ereditario che si avvantaggino della presenza di un'equipe esperta.

E' importante quindi **che la gestione clinica dei soggetti ad alto rischio oncologico venga affrontata in modo organico ed integrato**, all'interno di un percorso diagnostico-assistenziale Aziendale e/o Regionale, completo e sottoposto a verifiche periodiche.

### 6.5 Oneri finanziari per l'utente

Infine, vi è un aspetto delicato che riguarda l'accesso alle prestazioni in relazione all'onere finanziario che ne deriva per l'utente, perché i programmi di prevenzione per i soggetti ad alto rischio ereditario di cancro prevedono spesso l'esecuzione periodica di numerose prestazioni particolarmente costose.

In particolare, **le forme comuni di predisposizione ai tumori, ad eccezione della Sindrome di Lynch, non rientrano nei D.M. 279 del 2001 e DPCM 12 gennaio 2017 sulle Malattie Rare e, a livello nazionale, non è attualmente previsto alcuno specifico codice di esenzione al pagamento delle prestazioni preventive di comprovata efficacia.**

A livello regionale, anche per la condizione più nota di rischio ereditario legato a VP *BRCA1/2* esiste un'estrema eterogeneità per quanto riguarda la disponibilità di percorsi organizzati e la gratuità delle prestazioni erogate (nel 2021 l'esenzione D99 era riconosciuta in sole 9 regioni italiane: Piemonte, Lombardia, Emilia-Romagna, Liguria, Sicilia, Toscana, Valle D'Aosta, Campania, Veneto).

Il box n.7 riassume le criticità connesse all'adozione delle misure preventive.

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

## 7. RICERCA CLINICA SUL RISCHIO EREDITARIO DI CANCRO

In questo settore vi sono ancora **molte lacune di conoscenza** per cui vi sono domande ancora senza risposta e anche la gran parte delle indicazioni cliniche si basa ancora sul consenso di esperti a fronte di studi osservazionali, spesso di limitate dimensioni.

**E' quindi fondamentale promuovere e/o partecipare a studi clinici**, nazionali ed internazionali.

L'evoluzione recente della genetica oncologica (uso sempre più routinario di pannelli genetici in sempre più ampie categorie di pazienti oncologici sia a scopo preventivo che terapeutico) pone in particolare la necessità di promuovere studi di implementazione di soluzioni organizzative atte a rispondere in modo equo e sostenibile alle sfide poste al sistema sanitario da questa nuova situazione.

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

E' importante che vengano create le condizioni per l'avvio di **studi implementativi nazionali che valutino la rispondenza dei percorsi attuati ai principi del sistema sanitario pubblico** nell'ottica della qualità e sostenibilità

## 8. PROPOSTA 2021

In Italia vi sono numerosi centri di CGO e la maggior parte opera all'interno di strutture di Genetica Medica o di Oncologia. Queste strutture sono distribuite sull'intero territorio nazionale; la maggioranza di esse appartengono ad enti che hanno anche una *mission* di ricerca (Aziende ospedaliero-universitarie, IRCCS).

Queste esperienze sono confluite in azioni di programmazione sanitaria nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale (con conseguente identificazione di percorsi ed indicatori) solo in alcune regioni e con differenze anche rilevanti a livello di contenuti dei programmi proposti.

Inoltre, **non è stato ancora avviato alcun piano nazionale per la promozione, l'implementazione e il corretto utilizzo della Genetica Oncologica**. Pertanto, la risposta alle nuove esigenze introdotte dalle più recenti novità in ambito terapeutico sopra descritte (i.e. necessità di effettuare pannelli genetici su tessuto tumorale in un sempre più ampio numero di pazienti oncologici) sta avvenendo necessariamente in modo disomogeneo, con gravi potenziali ricadute negative sui pazienti e sul SSN. L'Italia, ad esempio, non dispone oggi di informazioni atte a consentire stime dei bisogni per la popolazione nei prossimi anni basate sulla valutazione delle attività in essere né sta capitalizzando la mole di informazioni che vengono generate nei singoli centri attraverso la creazione di un sistema centralizzato, contrariamente a quanto successo in altri paesi europei (es. Francia, Regno Unito).

Particolarmente rilevante è la disomogeneità territoriale nell'offerta di percorsi clinici organizzati per la presa in carico degli individui a rischio genetico ai fini preventivi.

**E' necessario che in Italia, così come in altri paesi europei, venga avviato un piano nazionale alla luce della crescente necessità di introdurre test genetici atti ad evidenziare forme di predisposizione ereditaria ai tumori nella pratica clinica oncologica, del conseguente aumento della domanda di prevenzione e, inoltre, considerando lo scenario prevedibile di un aumento esponenziale di disponibilità sul mercato di test genetici e genomici di suscettibilità al cancro di non provata utilità** (inclusi quelli disponibili direttamente al consumatore attraverso internet).

AIOM e SIGU **sollecitano il Ministero della Salute a promuovere la creazione di un organismo di coordinamento sulla Genetica Oncologica che possa dare luogo ad azioni specifiche atte alla preparazione alla definizione di un Piano Nazionale per la Genetica Oncologica** finalizzato alla realizzazione di programmi specifici di tipo assistenziale e di ricerca.

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

### **Obiettivi della CGO**

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

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

### **Aspetti specifici della CGO**

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

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

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

Nella maggior parte delle malattie genetiche, la prevenzione è quasi sempre confinata nell'ambito della programmazione consapevole delle scelte riproduttive della coppia a rischio genetico (prevenzione primaria). Al contrario, la prevenzione dei tumori rappresenta un vasto e complesso settore della medicina che possiede specifici strumenti conoscitivi e d'attuazione. La prevenzione secondaria dei tumori ha oggi un ruolo principale. Tuttavia, per la maggior parte dei tumori, l'efficacia delle misure clinico-strumentali potenzialmente disponibili è ancora oggetto di studio ed il livello delle conoscenze è variegato, a seconda del tipo di tumore e della fascia di rischio considerati.

Queste conoscenze non rientrano nel bagaglio professionale del genetista e, pertanto, è importante che la CGO sia svolta da genetisti con esperienza nel settore oncologico. Inoltre, è importante che la definizione dei percorsi della CGO sia fatta in collaborazione con specialisti in oncologia o in programmi di prevenzione dei tumori.

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

Il processo di adattamento dell'individuo all'informazione ricevuta in occasione della CGO comprende l'assunzione consapevole di eventuali comportamenti preventivi, anche se non è limitato a quest'ambito. Soprattutto quando l'informazione è supportata da un'analisi che identifichi il difetto genetico, responsabile del rischio di malattia, il percorso conoscitivo identifica un'informazione su una caratteristica biologica già presente, che diventerà o potrà diventare malattia nel futuro. E' importante quindi che, nell'identificare percorsi assistenziali della CGO, si tenga conto del fatto che fattori di natura non-medica potrebbero avere un ruolo rilevante nelle decisioni assunte dopo la CGO.

## Box n. 2: Condizioni minime della CGO

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

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

### ***Percorsi di CGO.***

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

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

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

In relazione agli aspetti peculiari della CGO, i centri che offrono questo servizio devono avvalersi di professionisti con competenze integrate, tra cui Genetisti, Specialisti in medicina preventiva, diagnosi e cura dei tumori e Psicologi. Inoltre, i centri devono individuare i laboratori di riferimento accreditati per l'esecuzione dei test genetici.

E' auspicabile che si sviluppino in Italia percorsi formativi e d'aggiornamento periodico che, fornendo a ciascuno dei professionisti coinvolti gli strumenti conoscitivi per comprendere i problemi connessi ai vari aspetti della CGO, integrino le professionalità in modo ottimale.

La presenza di più specialisti è necessaria sia nella fase di definizione dei percorsi della CGO sia nelle fasi della loro gestione e valutazione. Pertanto, ciascun servizio di CGO deve avvalersi di uno staff di consulenti, interni o esterni, e deve formalizzare le competenze e responsabilità dei collaboratori. La responsabilità delle varie fasi del percorso di CGO (diagnosi genetica, esecuzione del test, controlli clinico-strumentali per la diagnosi precoce, interventi di chirurgia profilattica) si configura come responsabilità d'equipe.

E' possibile individuare CGO con diverso livello di complessità a cui possono corrispondere diverse modalità organizzativo-gestionali e diversi bacini d'utenza (regionali, sovra-regionali, nazionali).

Relativamente agli aspetti organizzativo-gestionali (ad es. ruolo delle diverse figure nei momenti di contatto diretto con il paziente), non esistono modelli riconosciuti come ottimali da studi dedicati. Pertanto, rientra nei compiti dei singoli centri la decisione di adottare protocolli che prevedano la presenza contemporanea di una o più figure professionali durante i colloqui con il paziente. E' ragionevole pensare che percorsi gestionali, che prevedono il coinvolgimento costante di più figure professionali, possano essere utili nell'affrontare aspetti specifici, come la chirurgia profilattica, la diagnosi prenatale o la diagnosi su minori.



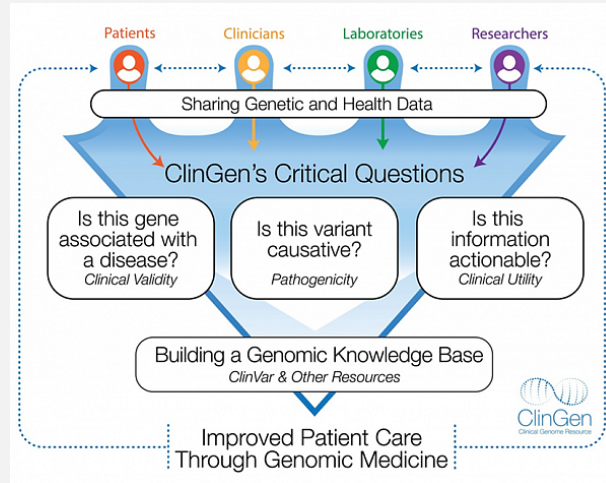
### Box n. 3 Classificazione delle varianti genetiche

#### Le varianti genetiche vengono solitamente distinte in:

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

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

## Box n. 4: Pannelli genetici con geni a diversa ricaduta clinica

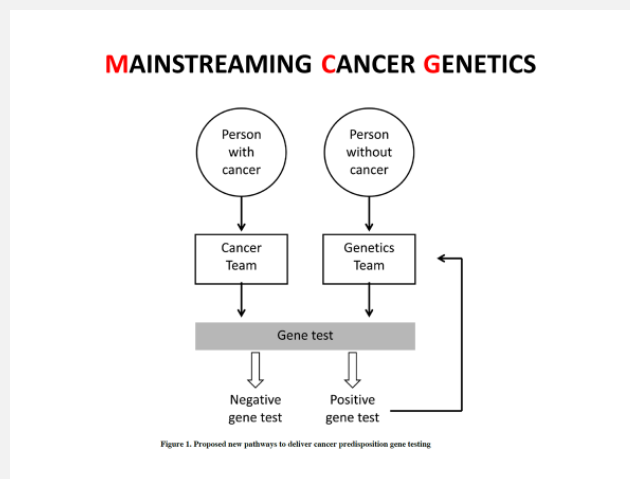


Generalmente, i pannelli genetici proposti a livello assistenziale contengono geni che presentano tra loro differenze importanti rispetto a:

- **Forza dell'associazione tra gene-malattia** (alto rischio vs rischio moderato/basso);
- **Tipo di malattia oncologica a cui predispongono** (varie combinazioni di tumori, inclusa diversa forza dell'associazione per tumori diversi per lo stesso gene)
- **Livello di confidenza dell'associazione riportata dagli studi esistenti** (definitiva, moderata, limitata)
- **Capacità di interpretare il significato di specifiche varianti** (problema delle VUS nei geni rari/poco noti)
- **Livello di evidenze sull'utilità clinica di opzioni di prevenzione/riduzione del rischio** specifiche (opinione di esperti vs studi prospettici)

L'utilizzo sempre più ampio dei pannelli genetici pone quindi delle sfide che coinvolgono il SSN su vari fronti perché siamo in una fase potenziale di evoluzione costante delle conoscenze con un passaggio più rapido delle stesse dalla ricerca all'assistenza che va però governato adeguatamente per evitare/minimizzare gli sprechi di risorse e l'uso inadeguato dei risultati a danno dei pazienti.

## Box n. 5 : Mainstreaming Cancer Genetics



- Punto critico del modello “mainstreaming” è il fatto che esso rappresenta una **“rivoluzione culturale”** perché non era mai stato messo in discussione il fatto che per eseguire il test genetico costituzionale è necessario effettuare una consulenza genetica e che questa deve essere fornita da un professionista esperto in genetica.
- Si tratta quindi di far in modo non solo che i non-genetisti (team oncologico) acquisiscano le **necessarie competenze** (formazione) ma anche che siano **motivati ad applicarle** (comprensione del nuovo ruolo) e che abbiano a disposizione **soluzioni organizzative che li facilitino** in questo nuovo compito (interazione con genetisti clinici e di laboratorio).
- Inoltre, è necessario **adattare i contenuti della consulenza genetica al nuovo scenario** mantenendo una modalità di comunicazione adeguata, in particolare per quanto riguarda i potenziali riflessi di un eventuale risultato positivo del test sui familiari.
- Infine, occorre far in modo che la **collaborazione tra team oncologico e servizi di genetica** sia tale da non incorrere in una errata interpretazione del risultato del test o ad una diminuzione dell’utilizzo dello stesso da parte dei familiari (cascade testing).

Le esperienze disponibili di programmi strutturati di mainstreaming sembrano indicare che il successo dell’implementazione di un tale modello, oltre a necessitare di un adeguato piano di formazione degli operatori, è molto collegato alla presenza di “champions” nel team oncologico, cioè di persone che sono in grado di rappresentare dei punti di riferimento per i colleghi/e in quanto molto interessate all’argomento e desiderose di contribuire alla corretta implementazione del percorso e alla capacità del team oncologico e del team di genetica di interagire fattivamente tra di loro nel momento dell’interpretazione clinica del risultato del test (es. miglioramento della gestione delle VUS).

## Box n. 6 : Criticità ed interpretazione dei test genetici di rischio oncologico

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

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

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

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

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

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

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

## **Box n. 7: Programmi di sorveglianza clinica e prevenzione chirurgica dei soggetti ad alto rischio oncologico**

### ***Programmi di sorveglianza clinica:***

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

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

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

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

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

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