I quaderni di Fondazione

theBRIDGE

BRCA: dal “gene Jolie” all’appropriatezza preventiva e predittiva

Q1

I quaderni di Fondazione

theBRIDGE

BRCA: dal "gene Jolie" all'appropriatezza preventiva e predittiva

Ringraziamenti
Per il loro contributo, i commenti e le riflessioni sul lavoro, si ringraziano:
aBRCAdabra Onlus, *Associazione di pazienti*
Alessandro Battistella, *già senior researcher Centro Studi Fondazione The Bridge*
Siranoush Manoukian, *Responsabile Dipartimentale Consulenza genetica oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano*
Giancarlo Pruneri, *Direttore S.C. Anatomia Patologica 2, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano*
Alessandro Venturi, *Professore di Diritto amministrativo e di Diritto regionale e degli enti locali presso il Dipartimento di Scienze politiche e sociali dell’Università degli Studi di Pavia, Alma Ticinensis; Presidente Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia*

Gruppo di lavoro
Centro Studi Fondazione The Bridge
- Luisa Brogonzoli
- Eva Massari
- Martina Sacchi

Per il capitolo 5: Centro sull’Economia e il Management nella Sanità e nel Sociale, LIUC Business School
- Davide Croce
- Sofia Silvola
- Umberto Restelli

Coordinamento e supervisione
Rosaria Iardino, *Presidente Fondazione The Bridge*
Luisa Brogonzoli, *Responsabile Centro Studi Fondazione The Bridge*

Finito di stampare a Marzo 2021

Sommario

Introduzione 6
Prefazione 8
Nota metodologica 10

1. I geni BRCA 13
1.1 Mutazioni germinali e somatiche 13
1.2 Aumento del rischio nello sviluppo di neoplasie 16
1.3 Contesto epidemiologico 20

2. Il test BRCA 22
2.1 Il contesto della genetica preventiva e predittiva 22
2.2 Test BRCA 24
2.2.1 Tipologie 25
2.2.2 Eleggibilità 26
2.2.3 Sequenza tra test somatico e germinale nella paziente con tumore ovarico 27
2.2.4 Strutture 27
2.2.5 I risultati del test BRCA 28

3. Accesso al test, percorsi e consulenza genetica 30
3.1 Due percorsi di accesso 30
3.2 Il test BRCA nel contesto della presa in carico della paziente mutata con sospetto tumore ovarico 30
3.3 La familiarità: la presa in carico dei soggetti sani con possibile mutazione 36
3.4 La consulenza genetica e il follow-up in caso di mutazione accertata 40
3.5 Il possibile ruolo per il medico di medicina generale 42
3.6 Il gene Jolie e il boom dei test 44

4. I modelli organizzativi 49
4.1 La normativa nazionale 49
4.2 La normativa regionale. Stato dell'arte 50
4.2.1 La comparazione tra Regioni dalla voce dei pazienti. Una survey 58
4.3 I modelli organizzativi emersi in merito alla presa in carico dei pazienti BRCAmutati e alla familiarità 60
4.3.1 La gestione del test BRCA 60
4.3.2 I percorsi di presa in carico. L'esempio della paziente con neoplasia all'ovaio e sospetta mutazione BRCA 63
4.3.3 Il percorso di approfondimento della familiarità 64
4.3.4 Esemplificazione dei modelli organizzativi 65

5. Analisi dei costi associati al test genetico per l'investigazione delle mutazioni BRCA in pazienti con sospetto tumore all'ovaio 66
5.1 Premessa 66
5.2 Review della letteratura 67
5.2.1 Risultati delle analisi farmaco-economiche in contesti europei 70
5.3 Percorso della paziente 103
5.4 Ricadute Sociali 108

6. Proposta per il riordino normativo e organizzativo della presa in carico delle persone BRCAmutate 109

Allegati 116
Allegato 1. – Gli atti del Webinar "LA GENETICA DELLA CONOSCENZA. I TEST BRCA TRA PREVENZIONE E APPROPRIATEZZA" 116
Allegato 2. – La comparazione tra Regioni dalla voce dei pazienti. Una survey 139
Allegato 3. – Dossier presentato in III Commissione permanente Sanità e Politiche Sociali Regione Lombardia 141

Glossario 150

Bibliografia 157

Introduzione

Tra gli obiettivi che Fondazione The Bridge si pone nell'ambito della sua *mission*, volta a promuovere ricerca, azioni, collaborazioni che possano condurre a migliorare costantemente l'approccio universalistico del nostro sistema sanitario, nell'ottica della continua garanzia del diritto alla salute, vi è sicuramente la sensibilizzazione sul tema della prevenzione.

Situandosi nell'alveo di quel nuovo approccio alla medicina che si distacca dal concetto di cura prettamente reattiva, focalizzata sui sintomi, la prevenzione trova fondamento e supporto nei concetti della personalizzazione delle cure e della centralità del paziente, come basi per rivoluzionare l'assistenza sanitaria.

Negli ultimi anni il tema della prevenzione ha trovato un suo sviluppo nell'ambito delle indagini di tipo genetico: avere a disposizione esami che consentono di ottenere un margine di predittività nello sviluppo di certe patologie, può facilitare la gestione del paziente nell'eventuale anticipazione di una diagnosi e nell'inquadramento del trattamento terapeutico migliore.

Rispetto a questo ampio tema, Fondazione The Bridge ha voluto svolgere un'accurata analisi relativa alle mutazioni genetiche a carico dei ***geni*** BRCA, mutazioni responsabili di un aumento del rischio di sviluppare determinate neoplasie maligne e che possono essere individuate grazie alla somministrazione di test specifici.

Uno dei risultati del nostro lavoro è rappresentato da questo quaderno nel quale, dando conto del percorso intrapreso e delle evidenze emerse dal confronto con diversi autorevoli *stakeholder*, si è inteso fornire un quadro complessivo sia sulla presa in carico dei pazienti con neoplasie nei quali si individua la mutazione BRCA, che sulla gestione della ***familiarità*** nel contesto della medicina preventiva.

In due anni di ricerca e approfondimento, abbiamo voluto incentrare la nostra attenzione verso due tematiche distinte ma fondamentalmente interconnesse: da una parte il diverso approccio organizzativo e gestionale adottato a livello nazionale rispetto alle mutazioni BRCA, dall'altro l'appropriatezza dei percorsi e dell'accesso alla consulenza e alle analisi genetiche.

Rispetto ai modelli organizzativi, partendo da un *focus* iniziale su Regione Lombardia, nella successiva analisi comparativa con altre Regioni è emersa la sostanziale

disomogeneità delle politiche sanitarie, sviluppatesi "a macchia di leopardo", senza la coerenza necessaria a garantire il diritto all'equo accesso ad alcuni esami specifici.

Superando la mera ricognizione dei processi di strutturazione dei percorsi di cura, si è inteso, quindi, considerare gli stessi secondo criteri di appropriatezza non solo clinica, ma anche dal punto di vista etico, economico-organizzativo, di *cost-effectiveness*, rispetto alle aspettative dei pazienti e delle associazioni che li rappresentano.

In Italia, mancando una regolamentazione nazionale univoca che si riferisca a specifiche ***linee guida***, le prestazioni offerte a livello locale sono frammentarie e non razionalizzate in percorsi lineari, con l'ovvia conseguenza di produrre, nei cittadini, incertezze sul significato e sull'opportunità o meno di sottoporsi ad analisi genetiche, dubbi a fronte dei quali il sistema sanitario mostra ancora l'incapacità di rispondere con coerenza anche comunicativa.

Ecco che, allora, partendo dall'esempio analizzato in questo quaderno, si ritiene utile favorire una riflessione di più ampio respiro sulla medicina preventiva e predittiva come approccio che, pur orientandosi al futuro, necessita già di essere pensato "nel presente", adottando non solo le necessarie revisioni normative, ma un vero e proprio cambiamento culturale e innovativo che coinvolga tutti i *Key Opinion Leader*, dal paziente, al medico, alle istituzioni, in un lavoro sinergico di ristrutturazione e ripensamento dell'assistenza sanitaria.

A tal fine Fondazione The Bridge, ha promosso una prima iniziativa di confronto in sede istituzionale, presentando, in data 4 dicembre 2020, il dossier "*Proposta per il riordino normativo e organizzativo della presa in carico delle persone BRCAmutate*" durante un'audizione alla presenza della III Commissione permanente - Sanità e politiche sociali del Consiglio di Regione Lombardia, documento che, nell'ottica di un approccio multidisciplinare e condiviso, è stato accompagnato dalle relazioni di diversi stakeholder.

Rosaria Iardino
Presidente Fondazione The Bridge

Prefazione

I test genetici, a oggi, sono più di mille e la loro utilità è sicuramente indubbia se si considera che il risultato di un esame può confermare o meno una diagnosi, definire una prognosi, facilitare l'individuazione di un percorso terapeutico e consentire l'identificazione di mutazioni che potrebbero svilupparsi in malattia.

Va sempre ricordato che predisposizione e ***familiarità*** non sono sinonimi di ereditarietà genetica; solo in quest'ultimo caso un soggetto con una variante a carico di precisi geni, oltre a essere soggetto a un rischio aumentato di sviluppo di determinate patologie, può trasmettere la mutazione ai propri discendenti, con tutto ciò che questo comporta in termini di monitoraggio e controlli scadenzati nel tempo per giungere a un'eventuale diagnosi precoce, anche nell'eventualità che questa, fortunatamente, non debba giungere mai.

Al fine di non confondere ambiti simili ma comunque differenti, quindi, nell'ottica di accertamento di un'ereditarietà, le indagini genetiche devono essere gestite con criteri di razionalità e appropriatezza considerando i singoli casi, il contesto familiare di provenienza, la rilevanza dei risultati degli esami in relazione con la cura e la presa in carico. Trattasi, in sostanza, di adottare e implementare, sia a livello nazionale che regionale, un'idea di sanità che non sia più soltanto reattiva ma che proceda sulle direttrici della personalizzazione, della partecipazione e, soprattutto, della prevenzione e della predittività.

È proprio in questo contesto che andrebbe riletto il ruolo dei test BRCA, per i quali prevenzione e predittività vengono a giocare un ruolo fondamentale: nel primo caso, sempre adottando un approccio personalizzato, prevenire significa individuare eventuali fattori di rischio per la salute dei singoli prima che si sviluppino in minacce concrete; nel secondo, eseguire analisi predittive – come possono essere intese le indagini genetiche in generale – consente di identificare, in un circolo virtuoso, percorsi di prevenzione, terapeutici e farmacologici individualizzati.

Il nostro Paese non ha ancora adottato politiche sanitarie che includano percorsi di medicina e genetica preventiva, lasciando in gran parte l'iniziativa alle singole aziende ospedaliere. Questo comporta uno scarso coordinamento tra singole realtà locali e regionali con applicazioni pratiche differenti e non organiche quando, invece,

sarebbe necessario favorire lo sviluppo di modelli organizzativi che prevedano l'apporto del *know-how* di esperti afferenti a varie discipline nonché l'adeguato stanziamento di investimenti in risorse umane e strutture in grado di approntare le tecniche di profilazione genetica di una persona, studiare e raccogliere i dati che ne derivano.

In tutta Italia la decentralizzazione ha creato una situazione critica per l'accesso alle cure. Credo, quindi, che il tema vada sollevato a livello ministeriale anche per aiutare le Regioni a erogare servizi più uniformi con un *setting* chiaro e risorse allocate.

All'interno della Rete Oncologica Lombarda è stato istituito un tavolo di lavoro che ha stilato la bozza iniziale di un primo PDTA (percorso diagnostico terapeutico assistenziale) per la presa in carico dei soggetti con tumori eredo-familiari correlati alla mutazione dei geni BRCA. Penso che questa sia una priorità ineluttabile sulla quale il governo regionale debba investire, un'opportunità per ripensare al valore delle indagini genetiche, cercando di renderne l'accesso ai cittadini il più chiaro e uniforme possibile.

La lettura di questo quaderno, oltre a essere utile per la sua chiara esposizione della definizione scientifica delle mutazioni BRCA, fornisce un ottimo spunto di riflessione rispetto allo stato dell'arte, dal punto di vista organizzativo, della presa in carico dei pazienti mutati e dei loro familiari, consentendo al lettore di comprenderne criticità e margini di miglioramento grazie anche al prezioso apporto dei diversi stakeholder coinvolti: clinici, associazioni di pazienti, esperti di politica sanitaria e referenti delle aziende farmaceutiche.

Emanuele Monti
Presidente della III Commissione
Sanità e Politiche Sociali
Regione Lombardia

Nota metodologica

Il lavoro che presentiamo è frutto di due anni di ricerca e studio dedicati da Fondazione the Bridge a comprendere il complesso quadro inerente alle indagini di tipo genetico per individuare le mutazioni a carico dei ***geni*** BRCA1 e 2, mutazioni responsabili dell’aumento del rischio di sviluppo di alcune neoplasie maligne.

Il percorso svolto ha previsto l’utilizzo di diverse azioni e strumenti:

- analisi della letteratura grigia nazionale e internazionale
- analisi della normativa nazionale e regionale
- confronti con panel *multi-stakeholder*
- indagini *on desk*
- interviste
- *survey*
- webinar.

Primo anno

Partendo dall’analisi generale della letteratura grigia scientifica nazionale e internazionale, considerata la vastità del tema, è stato deciso di focalizzare l’attenzione sul tumore ovarico, patologia meno attenzionata dai cittadini rispetto al ***cancro*** al seno, sia dal punto di vista dei numeri delle persone che ne vengono colpite, sia dal punto di vista organizzativo, considerato che, come vedremo, mentre il carcinoma mammario è più spesso inserito in percorsi specifici di terapia e diagnosi integrati, così non può dirsi per l’altra patologia.

Il percorso svolto ha previsto l’utilizzo di diverse azioni e strumenti, partendo dall’analisi generale della letteratura grigia scientifica nazionale e internazionale sul tema.

Dati i risultati della prima *review on desk,* l’equipe di lavoro ha inizialmente optato per un’indagine strutturata sull’osservazione di casi di *worst* e ***best practice*** legati esclusivamente all’ambito della ***familiarità***; tuttavia, successivamente al convegno ESMO 2018[1], con la repentina evoluzione del test BRCA e del conseguente cambiamento nella presa in carico delle pazienti a causa dell’ingresso di nuove opzioni terapeutiche per il tumore ovarico in donne BRCAmutate, e grazie a un confronto *multi-stakeholder*, si è modificato l’approccio di ricerca a favore di un’analisi con più *focus*, allo scopo di studiare tutto il percorso di presa in carico della paziente con neoplasia ovarica e

[1] ESMO 2018 Congress. *Securing access to optimal cancer care*.

sospetta presenza di variante patogenetica e la conseguente proposta del test genetico ai familiari della stessa.

Dopo una prima revisione del comparto di norme nazionali e regionali prodotte sul tema, per alcuni approfondimenti si è deciso di concentrare l’analisi su un territorio specifico, scegliendo come riferimento Regione Lombardia, in quanto, a fronte di una sua comprovata eccellenza in diversi ambiti della salute pubblica, nell’ambito dei test genetici oncologici rispetto alle mutazioni BRCA, presenta diverse problematiche dal punto di vista dell’impianto normativo, organizzativo e strutturale.

L’indagine è partita dall’individuazione delle ASST lombarde di riferimento, sia centrali che periferiche, diffuse su tutto il territorio della Regione e con bacini d’utenza differenti. I criteri di scelta delle strutture si sono basati su una ripartizione tra centri maggiori, medi e piccoli definiti tali con riferimento a tre variabili:

- alle dimensioni vere e proprie
- localizzazione sul territorio
- livello specializzazione
- e rispetto al numero dei casi trattati all’anno[2].

Alle strutture così identificate, al fine di comprendere il modello organizzativo applicato, è stata richiesta la possibilità di svolgere interviste con figure professionali che avessero le seguenti qualifiche:

- Direttore Generale
- Direttore Sanitario
- Ginecologo
- Anatomopatologo
- Ginecologo-oncologo
- Oncologo
- Genetista.

In una fase immediatamente successiva, si è ampliato lo spettro delle interviste anche ai medici di medicina generale e alle associazioni di pazienti.

Il percorso del primo anno ha visto la costante collaborazione, in tutti i processi di studio e nei momenti di confronto, del Centro sull’Economia e il Management nella Sanità e nel Sociale della LIUC Business School, che ha poi curato un ulteriore e importantissimo lavoro di approfondimento riguardante l’analisi dei costi associati al test genetico per l’investigazione delle mutazioni BRCA in pazienti con sospetto tumore all’ovaio.

[2] Alto: 100/150 casi nuovi all’anno, medio: 30/50 casi nuovi all’anno, piccolo: meno di 15 casi nuovi all’anno.

Secondo anno

Durante il secondo anno, per avere un quadro ancora più chiaro dello stato dell’arte sul territorio nazionale, si è svolta un’ulteriore analisi comparativa delle normative regionali. Tale comparazione è stata resa possibile anche grazie ai risultati emersi da una *survey* sottoposta ai diversi referenti locali dell’associazione di pazienti aBRCAdabra Onlus.

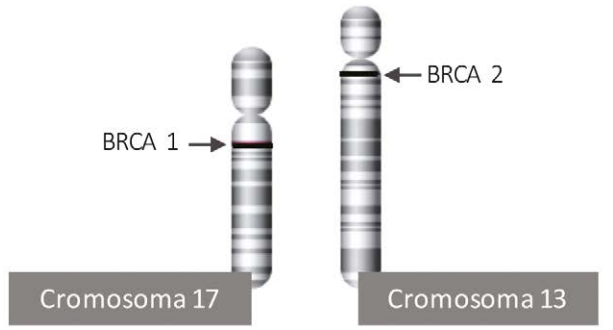
Con l’intento di far emergere, in termini di appropriatezza, le criticità e le possibili soluzioni nella presa in carico dei pazienti con neoplasie BRCAmutati, dei loro familiari e dei soggetti con sospetta ereditarietà genetica, è stato instaurato un gruppo di confronto con diversi *key opinion leader*, tra cui un esperto di politiche sanitarie, un anatomopatologo, un responsabile di dipartimento di oncogenetica, associazioni di pazienti.

Le ricerche *on desk* sono proseguite per assicurare allo studio un costante aggiornamento; al fine di affrontare il tema dell’appropriatezza anche da punti di vista non prettamente clinici e organizzativi, è stata compiuta una *review* delle esperienze condivise sul web da pazienti oncologici con mutazione o da portatori sani.

Per ampliare ulteriormente il confronto sul tema, il 13 luglio 2020 è stato organizzato il webinar “*La genetica della conoscenza. I test BRCA tra prevenzione e appropriatezza*” da cui parte di questo elaborato prende in parte spunto, riproponendo quanto emerso. Gli atti del webinar sono consultabili negli allegati.

Nella parte conclusiva di questo lavoro abbiamo inserito un glossario che possa accompagnare la lettura del quaderno facilitandone la comprensione. Tutte le parole evidenziate nel testo in grassetto corsivo sono infatti riportate in esso.

1. I geni BRCA



1.1 Mutazioni germinali e somatiche

Il comparto del genoma umano, ovvero il patrimonio genetico, rappresenta la complessa struttura alla base dello sviluppo fisico e comportamentale del nostro organismo; in questo comparto i ***geni BRCA*** *(BReast CAncer)* di tipo 1 e 2, appartengono alla famiglia che controlla la proliferazione cellulare (***oncosopressori***), producendo proteine in grado di riparare eventuali danni al ***DNA***; sono presenti in ogni persona in due coppie, ciascuna delle quali è stata ereditata dai rispettivi genitori.

La loro identificazione è avvenuta negli anni ’90 grazie alle ricerche della genetista Mary-Claire King, impegnatasi, per due decenni, a scoprire quali ***geni*** fossero responsabili del tumore al seno e all’ovaio nelle donne[3]; attraverso l’individuazione del BRCA1 sul ***cromosoma*** 17, nel 1994 venne trovato il gene BRCA2 sul ***cromosoma*** 13[4].

Quadro sinottico del comparto genetico
Cellule. *Particelle microscopiche che danno forma e funzioni a tutti gli organi del nostro corpo. Ogni cellula contiene una copia di ognuno dei* ***geni*** *presenti nel nostro organismo.*
Geni. *Codici chimici che controllano il funzionamento del corpo; sono circa 20.000.*

[3] Si vedano tra gli altri:
Hall J., Lee M., Newman B., Morrow J., Anderson L., Huey B., King, M., *Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21* in “Science”, Vol. 250, numero 4988, 1990, pp. 1684-1689, DOI: 10.1126/science.2270482.
Friedman L. S., Ostermeyer E. A., Szabo C. I., Dowd P., Lynch E D., Rowell S. E. King M., *Confirmation of BRCA1 by analysis of germline mutations linked to breast and ovarian cancer in ten families*, in “Nature Genetics”, 1994, DOI: 10.1038/ng1294-399.

[4] Wooster R., Neuhausen SL., Mangion J., Quirk Y., Ford D., Collins N., et al., *Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13*, in “Science”, 1994, DOI: 10.1126/science.8091231.

DNA. *Ogni gene è composto da* ***DNA*** *(acido desossiribonucleico), catena a spirale formata da composto chimico che riproduce il cosiddetto codice genetico umano.*
Cromosoma. *Sono le strutture interne alla* ***cellula*** *deputate a contenere i* ***geni****. Ogni cromosoma è una fila di* ***DNA****. Le cellule contengono 46 cromosomi in 23 coppie; in ogni coppia genitoriale uno dei cromosomi è trasmesso dal padre, l’altro dalla madre.*

I ***geni*** BRCA 1 e 2 possono subire delle varianti, dette mutazioni ***patogenetiche***, in grado di portare all’aumento del rischio dello sviluppo di un ***cancro (neoplasia maligna)***, soprattutto all’ovaio e alla mammella ma anche – sebbene in percentuale inferiore – alla prostata e al pancreas[5], colpendo, quindi, sia la popolazione femminile che maschile. I soggetti che presentano una mutazione a carico dei due ***geni*** in oggetto hanno anche più probabilità di veder sviluppata la neoplasia a un’età più giovane rispetto alla popolazione generale.

La variante patogenetica può essere ereditata da ambo i genitori, con una probabilità del 50%[6], sin dalla nascita (c.d. ***mutazione germinale***) ma, allo stesso modo, è ereditata anche la copia normale del gene; qualora anche quest’ultimo subisca un’alterazione, con una ***degenerazione cellulare neoplastica***, si avrà la cosiddetta ***mutazione somatica***[7], correlata a fattori acquisiti durante la vita di una persona, indipendente quindi dall’ereditarietà e non trasmissibile ai propri figli (si veda figura seguente, caso 2).

[5] Silvestri V., Leslie G., Barnes D.R., ... Ottini L., *Characterization of the cancer spectrum in men with germline BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants: Results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA)*, in “JAMA Oncology”, 2020, DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.2134.

[6] La modalità di trasmissione di questo tipo è definita “mendeliana di tipo autosomico dominante”.

[7] NIH, National Cancer Institute, *BRCA Gene Mutations: Cancer Risk and Genetic Testing*, 2020 https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet#what-are-brca1-and-brca2.

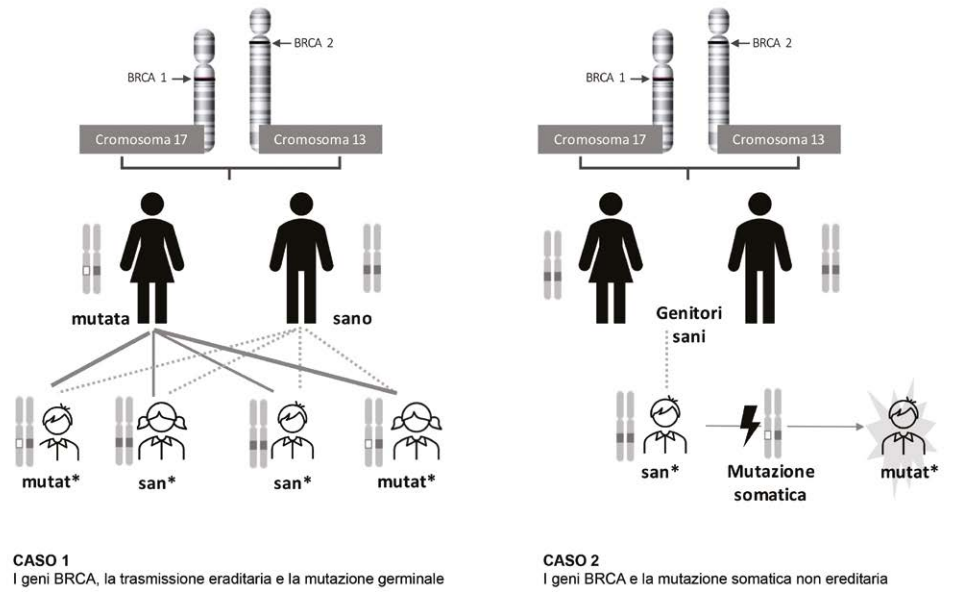


Figura 1. I geni BRCA e le mutazione ereditarie e non ereditarie. Nostra elaborazione

Guardando il caso 1 della figura, possiamo notare come l’ereditarietà comporti unicamente la trasmissione della mutazione genetica germinale (in questo caso da parte della madre), indipendentemente dal sesso; lo sviluppo di una patologia non si verificherà con certezza, ma con una percentuale di rischio sicuramente più elevata rispetto alla popolazione non mutata, percentuale che varia a seconda del tipo di tumore considerato.

Nel caso 2, invece, la mutazione si presenta come alterazione assimilabile a tutte quelle che si possono evidenziare nello sviluppo di un tumore, indipendentemente dalla ***familiarità***; in questo caso, quindi, la mutazione non è ereditaria. In generale, tuttavia, come sottolineato nel Rapporto AIOM - AIRTUM del 2018, l’ereditarietà ha una bassa incidenza nella genesi delle ***neoplasie maligne*** tumorali[8], attestandosi ad appena il 2% del totale. Più nello specifico, e con riferimento alle neoplasie maggiormente correlate, le alterazioni ai ***geni*** BRCA sono responsabili di circa il 25% dei casi di tumore ereditari della mammella e di circa il 10% dei casi di tumore

[8] AIOM, AIRTUM, *I numeri del cancro in Italia*, 2018 https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/10/2018_NumeriCancro-operatori.pdf.

ereditari dell’ovaio[9].

È importante sottolineare come le tipologie di ***cancro*** dipendenti da mutazione genetica BRCA siano comunque particolarmente invasive, soprattutto se non diagnosticate in tempo.

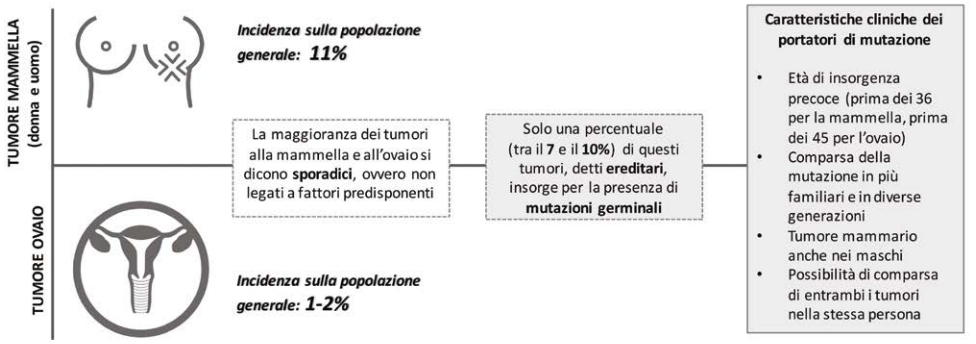
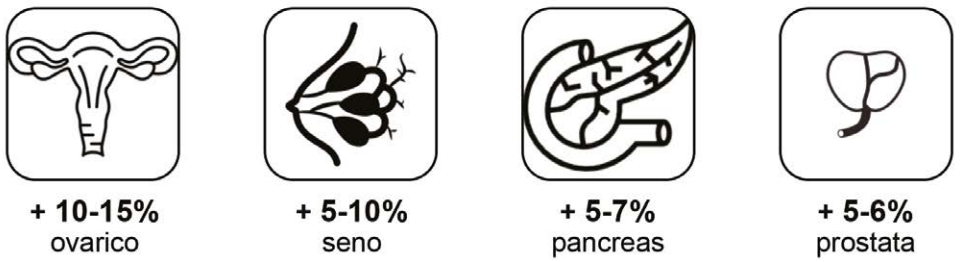


Figura 2. L’ereditarietà nel tumore alla mammella e all’ovaio. Incidenza e caratteristiche cliniche dei portatori della mutazione germinale. Nostra rielaborazione da IEO, Oncogenetica, https://www.ieo.it/it/PREVENZIONE/Tumori-ereditari/Oncogenetica/

1.2 Aumento del rischio nello sviluppo di neoplasie



Gli studi rispetto al rischio aumentato sono genericamente effettuati su popolazioni diverse e con l’adozione di differenti approcci di analisi; sebbene, incrociando i dati, si sia giunti a definire dei *range* medi delle probabilità di insorgenza di tumori maligni

[9] Collegio Italiano dei Senologi – indicazioni per la miglior pratica clinica, *Predisposizione genetica al tumore mammario e geni BRCA1 e BRCA2*, 2019 https://www.senologia.it/wp-content/uploads/2019/10/Carcinoma-eredo-familiare-10.19.pdf.

correlati a mutazioni BRCA[10], questi risultati presentano alcune discrepanze e non sempre si mostrano univoci. Nella disamina che segue si vuole dar conto anche di tali difficoltà interpretative rispetto alla ricerca nella letteratura grigia.

Nei soggetti sani con mutazione, solitamente il ***rischio cumulativo*** (BRCA1 e 2) viene indicato con un aumento del 40-80% per il ***cancro*** alla mammella dell’11-40% per il carcinoma ovarico (soprattutto epiteliale sieroso di alto grado, forma particolarmente maligna), dell’1-10% per il carcinoma mammario maschile[11], dell' 1-7% per il carcinoma pancreatico (soprattutto adenocarcinoma di tipo metastatico) e fino al 39% per il tumore alla prostata negli uomini (forma generale). A prescindere dal dato cumulativo, è poi spesso indicata la differenza di aumento del rischio tra mutazioni afferenti al gene di tipo BRCA 1 e di tipo BRCA 2 (tabella 1).

Tipo di tumore	Donna	Uomo
Cancro alla mammella	+ 55%-72% BRCA 1 + 45%-69% BRCA 2 *+ 40-80% (BRCA1+2)*	+ 1%-5% BRCA 1 + 5%-10% BRCA 2 *+ 1-10% (BRCA1+2)*
Cancro all’ovaio	+ 24%-40% BRCA 1 + 11%-18% BRCA 2 *+ 11-40% (BRCA1+2)*	
Cancro alla prostata		+ 17%-30% BRCA 1 Fino a + 40% BRCA 2 *+ 39/40% (BRCA1+2)*
Cancro al pancreas	Fino al 3% BRCA 1 + 3%-5% BRCA 2 *+ 1-5% (BRCA1+2)*	Fino al 3% BRCA 1 + 3%-5% BRCA 2 *+ 1-5% (BRCA1+2)*

Tabella 1. Mutazioni BRCA 1 e 2: stima omnicomprensiva dell’aumento del rischio di sviluppo di neoplasie così come dedotto dall’analisi comparata della letteratura grigia. Nostra elaborazione

[10] Ibidem.

[11] Tai Y.C., Domchek S., Parmigiani et al. *Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers* in “Journal of the National Cancer Institute”, Vol. 99, Num. 23, 2007, pp. 1811–1814, DOI.org/10.1093/jnci/djm203.

Rispetto alla tipologia di tumori che possono colpire sia le donne che gli uomini, AIOM ha recentemente pubblicato[12] un documento che ravvisa la necessità di implementare l’analisi delle mutazioni BRCA correlate al tumore al pancreas. In esso si legge che nel 2019 in Italia le nuove diagnosi di carcinoma pancreatico sono state circa 13.500, il 3% di tutti i tipi di tumori incidenti tra maschi e femmine; la sopravvivenza, anche per le difficoltà di cura, è pari appena all’8,1% a 5 anni. Il rischio di sviluppo del ***cancro***, in presenza di mutazione al gene BRCA2, è aumentato di 10 volte, mentre rispetto al gene BRCA1, di 4 volte. Senza considerare la storia familiare, nel 4-5% di tutti i pazienti con neoplasia al pancreas si è di fatto riscontrata la mutazione a carico dei ***geni*** BRCA.

Va precisato che, per quanto riguarda il tumore al pancreas, in alcuni studi si è stimato un ***rischio cumulativo*** (BRCA1+2) con range tra il 5 e l’8%[13], mentre in altri[14] si è indicato l’aumento di probabilità di sviluppo di una ***neoplasia maligna*** in correlazione ai singoli **geni**, con una percentuale che arriva fino al 3% per mutazioni a carico del BRCA1 e tra il 3 e 5% per varianti sul BRCA 2.

Scendendo più nel particolare, è interessante analizzare le risultanze di alcuni studi genere-specifici.

Per quanto riguarda il ***cancro*** alla prostata, sebbene una ***meta-analisi*** pubblicata nel 2019[15] abbia indicato la frequenza della mutazione ai ***geni*** BRCA1 e 2 negli uomini con questa neoplasia, rispettivamente, tra lo 0,9% e il 2,2%, in molte proiezioni il rischio è indicato più genericamente a meno del 30% per variante ***patogenetiche*** a carico del gene BRCA 1 e inferiore al 39% per il gene BRCA 2[16].

Sempre con riferimento alla popolazione maschile, in un recente studio italiano[17], l’influenza delle varianti ***patogenetiche*** dei ***geni*** BRCA è stata investigata in relazione alle neoplasie mammarie, prostatiche e afferenti al pancreas. Tra i 6.902 soggetti reclutati per

[12] AIOM, AISP – SIAPEC/IAP – SIBIOC – SICO – SIF – SIGE – SIGU, *Raccomandazioni per l’implementazione dell’analisi mutazionale BRCA nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico*, 2020.

[13] Julie A. Katz, M.P.H., M.Phil., *The Impact of BRCA Testing: Research at ASCO and Treatment Implications for Ovarian, Breast, Prostate, and Pancreatic Cancers*, in “OBR Oncology”, Vol.11, Issue 7, 2015, https://obroncology.com/article/the-impact-of-brca-testing-research-at-asco-and-treatment-implications-for-ovarian-breast-prostate-and-pancreatic-cancers-2/.

[14] Domchek S., *ABCs of Cancer Risk. Our understanding of BRCA-related cancer risk*, Penn Medicine’s Basser Research Center for BRCA, 2016 (risultati presentati durante il webinar di cui al titolo, https://www.youtube.com/watch?v=fdDeUQhYdEs).

[15] Oh M., Alkhushaym N., S. Fallatah S., et al., *The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis*, in “Prostate” (Wiley Periodicals), 2019, DOI: 10.1002/pros.23795.

[16] Si veda tra gli altri:
Lypas G., *BRCA1/2 associated cancer susceptibility: a clinical overview*, in “Forum of Clinical Oncology”, 2016, DOI: 10.1515/fco-2015-0022.

[17] Silvestri V., (2020), op.cit.

lo studio, sono stati diagnosticati 1.634 tumori in 1.376 uomini (19,9%), la maggioranza dei quali (922 di 1.376, il 67%) erano portatori di mutazione BRCA2; i risultati hanno infatti mostrato come, a differenze delle donne, la variante patogenetica a questo gene comporti per gli uomini un rischio 3 volte superiore di sviluppare neoplasie rispetto a chi presenta mutazioni a carico del BRCA1.

Per quanto, invece, riguarda la popolazione femminile le donne portatrici di una mutazione BRCA1 avranno un rischio di sviluppare un carcinoma ovarico calcolato fino al 24-40%, mentre le donne con mutazione BRCA2 fino all’11-18%[18]; le donne con entrambi i ***geni*** mutati vedono un rischio di sviluppo del tumore mammario aumentato dell’87%, e del carcinoma ovarico, del 44%[19].

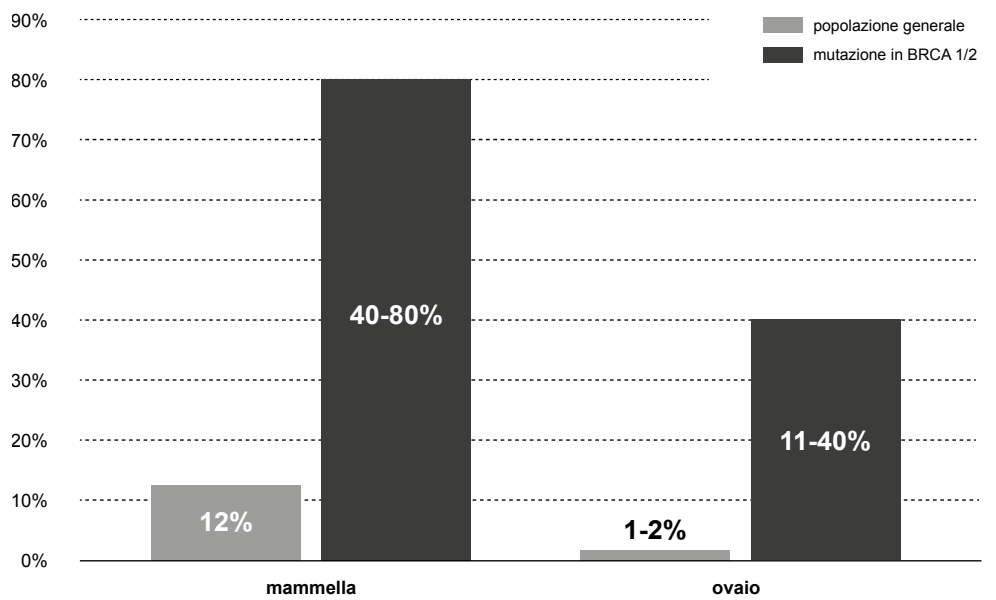


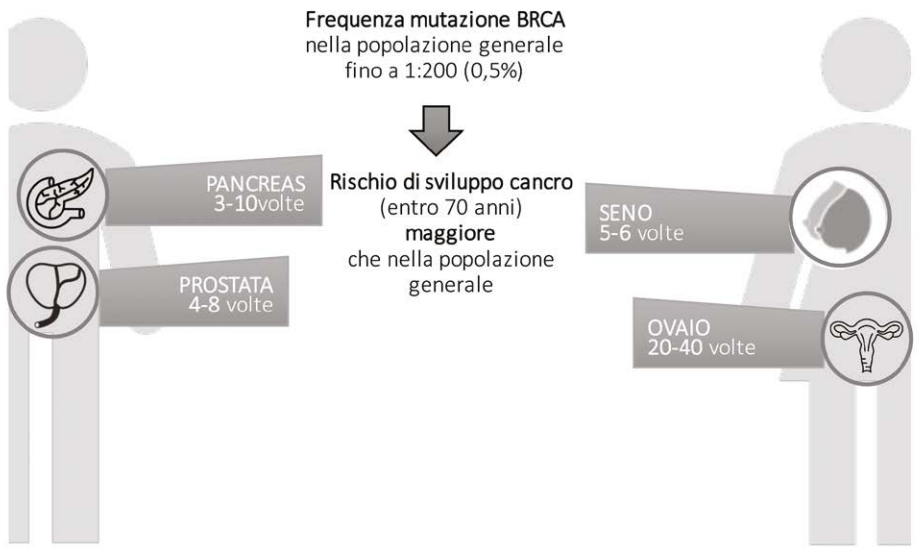
Figura 3. Un esempio di aumento del rischio: rapporto tra popolazione generale e popolazione mutata rispetto alla percentuale di sviluppo del tumore alla mammella o all’ovaio nella popolazione femminile. Nostra elaborazione

Il carcinoma mammario, nelle donne con mutazione BRCA 1 può presentarsi sin dai 30 anni, mentre per coloro che presentano la variante patogenetica al gene BRCA 2 l’età di insorgenza aumenta tra i 40 e i 50 anni; allo stesso modo, per quanto attiene alla neoplasia ovarica, il rischio di un suo sviluppo è più basso (2/3%) prima

[18] AIOM, AIRTUM, (2018), op.cit.

[19] Judkins T., et al. *Clinical significance of large rearrangements in BRCA1 and BRCA2*, in “Cancer”, 2012, DOI: 10.1002/cncr.27556.

dei 40 anni, mentre aumenta nettamente dopo la quarta decade se vi è presenza di mutazione nel gene BRCA 1. La variante patogenetica nel gene BRCA 2 porta, invece, a un rischio di sviluppo del cancro alle ovaie in periodo post-menopausale[20].



1.3 Contesto epidemiologico

Se dal punto di vista dei fattori di rischio i dati possono essere inquadrati con una certa chiarezza, sebbene la loro provenienza dipenda da studi di diverso genere, dal punto di vista epidemiologico le stime sulla prevalenza delle mutazioni BRCA sono molto labili, spesso indicizzate rispetto alle singole neoplasie e difformi a seconda della popolazione di riferimento.

Secondo quanto indicato da fonti autorevoli[21], la prevalenza nella popolazione generale si attesta tra lo 0,2% e lo 0,3%. Per quanto riguarda l'Italia, la Federazione Italiana di Volontariato in Oncologia (F.A.V.O.), in assenza di dati nazionali certificati, ha proposto una proiezione su dati ISTAT rispetto alla popolazione generale nel 2019 (60.940.000 di abitanti circa), indicando tra i 75 e i 150 mila[22] casi probabili

[20] Circolare INPS della Commissione Medica Superiore, Comunicazione tecnico-scientifica, *Mutazione dei geni BRCA e rischio oncologico: il carcinoma mammario BRCA-mutato; il carcinoma ovarico BRCA-mutato. Aspetti clinici e valutazione medico legale in ambito assistenziale*, INPS 0015, 13/2/2019, 0000685, DPR n. 445/2000.

[21] NIH, National Cancer Institute, (2020), op.cit.

[22] Lo stesso dato è stato anche riportato durante il Congresso Nazionale AIOM dell'ottobre 2019 https://www.aiom.it/congresso-nazionale-aiom-in-italia-vivono-150mila-cittadini-con-mutazione-brca-il-test-genetico-sia-rimborsabile-per-pazienti-e-familiari/.

di mutazione a carico dei ***geni*** BRCA[23] (tra lo 0,12% e lo 0,24%), dati che, in parte possono essere correlati a quelli di spettro internazionale.

È, poi, utile fare riferimento alla Circolare INPS del febbraio 2019[24], nella parte in cui si afferma che la prevalenza complessiva (BRCA1+BRCA2) è variamente stimata tra 1/400 e 1/800, dato ancora diverso ma non così distante da quelli già citati.

Sempre nel 2019 è stata pubblicata un prima interessante *review* sistematica[25] con l'obiettivo di indagare, a livello internazionale, la prevalenza della mutazione BRCA nell'incidenza del tumore mammario. Grazie al lavoro di analisi, sono state estrapolate informazioni su Stati Uniti, Canada, Regno Unito, Germania, Francia, Spagna, Italia, Australia, Giappone, Sud Korea, Russia e Israele. Tuttavia, su 70 studi, solo 32 menzionano esplicitamente il tema della prevalenza e appena 45 indicano se la mutazione si sia poi evoluta in neoplasia. Nei 7 studi con arruolamento più alto di soggetti, la prevalenza varia dal 2,9% in Sardegna (su popolazione non selezionata)26 al 26,5% della Germania (su popolazione selezionata per ***familiarità*** e ***cancro*** mammario).

L'assenza e la frammentarietà di dati certi e univoci sono dovute anche al fatto che la prevalenza è, in questo caso, spesso calcolata a posteriori su ***cluster*** di popolazione già affette da neoplasia per indicare l'incidenza della mutazione nello sviluppo cancerogeno come fattore di rischio.

Per scongiurare la proliferazione di inappropriatezze, pur comprendendo la complessità di analisi che contribuiscano a definire in modo più specifico il bacino d'utenza di coloro che potrebbero, potenzialmente, afferire al servizio sanitario nazionale per consulenze genetiche o per la presa in carico di patologie BRCA correlate, dovrebbe essere adottato un approccio che, nell'ottica del più ampio contesto della genetica predittiva e della medicina preventiva, garantisce l'accesso alle migliori prestazioni a coloro che effettivamente ne hanno bisogno.

L'età costituisce un fattore di rischio per il cancro al seno.
Il 77% dei casi diagnosticati riguarda donne ultracinquantenni

[23] F.A.V.O., *Rischio genetico BRCA e tumori: INPS regola la valutazione dell'invalidità - Un successo di Abrcadabra e FAVO*, comunicato stampa, Febbraio 2019.

[24] Circolare INPS della Commissione Medica Superiore (2019), op.cit.

[25] Armstrong N., Ryder S., Forbes C., Ross J., GW Quek R.G.W., *A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer*, in "Clinical Epidemiology", 2019, DOI: 10.2147/CLEP.S206949.

[26] Palomba G., Budroni M., Olmeo N., et al. *Triple-negative breast cancer frequency and type of BRCA mutation: clues from Sardinia*, in "Oncology letters", pp. 948-952, 2014, DOI: org/10.3892/ol.2014.1834.

2. Il test BRCA

2.1 Il contesto della genetica preventiva e predittiva[27]

Secondo quanto indicato dal sito dell'Istituto Superiore di Sanità, i test genetici vengono svolti su diversi prodotti genici (**DNA**, RNA, cromosomi etc.), al fine di evidenziare "*alterazioni correlate con patologie ereditarie*"[28]. I test, a seconda della loro finalità, possono essere somministrati in diversi momenti della vita, dagli screening prenatali e neonatali, a quelli effettuati su portatori sani di patologie o soggetti esposti a rischio ereditario; in generale i test genetici sono più di mille e la loro utilità è sicuramente indubbia se si considera che il risultato di un esame può confermare o meno una diagnosi, definire una prognosi, facilitare l'individuazione di un percorso terapeutico e consentire l'identificazione di mutazioni che potrebbero svilupparsi in malattia.

È necessario sottolineare come i test genetici non sempre siano risolutivi o in grado di fornire risposte certe; si pensi al caso della cosiddetta predisposizione genetica che, come già visto, non significa automaticamente l'esposizione certa a una patologia, con tutto ciò che questo comporta in termini di monitoraggio e controlli scadenzati nel tempo per giungere a un'eventuale diagnosi precoce, anche nell'eventualità che questa, fortunatamente, non debba giungere mai.

Per questo motivo, le indagini genetiche devono essere gestite con criteri di razionalità e appropriatezza, considerando i singoli casi, il contesto familiare di provenienza, la rilevanza dei risultati degli esami - non necessariamente positiva[29]- nell'ottica della cura e della presa in carico; sarebbe, quindi, opportuno implementare, sia a livello nazionale che regionale, un'idea più ampia di sanità personalizzata, preventiva, predittiva e partecipata: la cosiddetta ***medicina delle 4 P***[30].

Il concetto della ***medicina delle 4 P*** nasce dalla necessità di passare da processi di assistenza sanitaria tipicamente reattivi, cioè in grado di rispondere esclusivamente

[27] Parte di questo paragrafo è stato scritto integrando il contributo di Alessandro Venturi - Professore di Diritto amministrativo e di Diritto regionale e degli enti locali presso il Dipartimento di Scienze politiche e sociali dell'Università degli Studi di Pavia - Alma Ticinensis. Presidente Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia - al webinar "*La genetica della conoscenza. I test BRCA tra prevenzione e appropriatezza*" organizzato da Fondazione The Bridge il 13 luglio 2020.

[28] ISS, *Test Genetici,* https://www.iss.it/test-genetici.

[29] Si pensi al caso di tumore dovuto a mutazione BRCA per il quale non sono disponibili cure risolutive.

[30] Sagner M., McNeil A., Puska P., Auffray C., et al., *The P4 Health Spectrum – A Predictive, Preventive, Personalized and Participatory Continuum for Promoting Healthspan*, in "Progress in Cardiovascular Disease", 2017, DOI: 10.1016/j.pcad.2016.08.002.

a valle di un evento impattante la salute, a un'assistenza e una cura che siano il più possibile "cucite" sulle esigenze delle persone. Oggi, i sistemi di approccio alla medicina tendono a promuovere nei confronti di pazienti e medici l'idea che ciascun individuo rappresenti un coacervo di informazioni in merito alla propria salute e alle proprie eventuali patologie, espressioni uniche e irripetibili di ciò che avviene nell'organismo a livello molecolare, cellulare e d'apparato. Queste informazioni vanno studiate affinché la cura si focalizzi sulle cause di un eventuale patologia, piuttosto che sui sintomi della stessa[31].

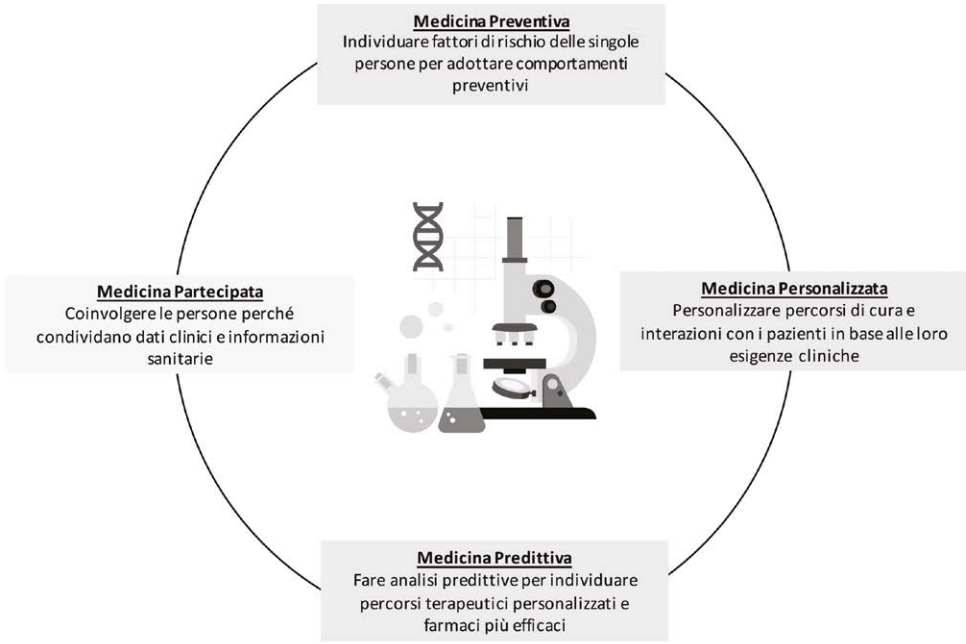


Figura 4. La medicina delle 4P. Uno schema rappresentativo. Nostra elaborazione

In questo contesto andrebbe riletto il ruolo dei test BRCA per i quali prevenzione e predittività vengono a giocare un ruolo fondamentale: nel primo caso, sempre adottando un approccio personalizzato, prevenire significa individuare eventuali fattori di rischio per la salute dei singoli prima che si sviluppino in minacce concrete; nel secondo, eseguire analisi predittive – come possono essere intese le indagini genetiche in generale – consente di individuare, in un circolo virtuoso, percorsi di prevenzione,

[31] Flores M., Glusman G., Brogaard K., Price N.D., Hood L., *P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society*, in "Personalized Medicine", Volume 10, numero 6, DOI: 10.2217/PME.13.57.

terapeutici e farmacologici individualizzati.

In un mondo in cui le più frequenti cause di decesso, disabilità e depauperamento della qualità e del tenore della vita, sono le malattie di tipo cronico - tra le quali va di certo inserito il ***cancro*** -, i sistemi sanitari dovrebbero evolversi verso un approccio non più esclusivamente reattivo, ma bensì proattivo, volto a concretizzare criteri di efficacia e sostenibilità, nell'ottica della ***patient centricity***[32] e delle cure personalizzate.

La diagnostica genetico-molecolare nell'ambito oncologico ha assunto nel tempo un'importanza sempre più rilevante, considerato quanto possa impattare sia per l'individuazione di una predisposizione ereditaria, sia per il livello di maggior accuratezza che può offrire alle cure.

Il nostro Paese non ha ancora adottato politiche sanitarie che includano percorsi di medicina e genetica preventiva, lasciando in gran parte l'iniziativa alle singole strutture ospedaliere. Questo comporta uno scarso coordinamento tra singole realtà locali e regionali[33] con applicazioni pratiche differenti e non organiche. Soltanto in alcuni casi si sta cominciando a parlare della strutturazione dei cosiddetti ***Molecular Tumor Board***, panel di esperti afferenti a varie discipline, in grado di approntare e studiare le tecniche di ***profilazione genetica***[34] di una persona e i dati che ne derivano.

Come vedremo, anche il test BRCA risente di un approccio frammentario sia nella gestione a monte, con la proliferazione di centri che offrono servizi di analisi senza poi il necessario accompagnamento di una consulenza (o *counseling*) genetica, che nella raccolta di informazioni a valle, considerata l'assenza della progettazione e adozione di un'infrastruttura tecnologica che ne permetta l'elaborazione.

2.2 Test BRCA

Come anticipato nella nota metodologica, gran parte della ricerca di Fondazione The Bridge in merito alle mutazioni BRCA, si è svolta con riferimento all'incidenza sul tumore ovarico. Di conseguenza, nell'analisi che segue, si darà conto delle informazioni raccolte sia dalla letteratura grigia che dal confronto con diversi clinici in merito all'esecuzione dei test BRCA soprattutto con riferimento alle pazienti affette dalla tipologia suddetta di carcinoma e ai loro familiari.

[32] Per *Patient Centricy* o *Patient Centered Approach*, si intendono quelle pratiche sanitarie che promuovono il coinvolgimento attivo dei pazienti, la collaborazione da parte degli stessi nei percorsi di presa in carico e cura, e la facilitazione del loro *empowerment* in termini di informazioni e conoscenze sulla propria condizione psico-fisica.

[33] Si veda il capitolo 4.

[34] Altrimenti detta profilazione genomica, grazie all'analisi di determinati geni, consente di avere informazioni utili a fornire la "carta d'identità" di una patologia o del rischio di sviluppo della stessa.

2.2.1 Tipologie

Per individuare la mutazione a carico dei ***geni*** BRCA esistono due tipologie di test, uno detto somatico, l'altro germinale. Il primo è un test che viene eseguito su tessuto tumorale, tramite asportazione di parte dello stesso con una procedura che si chiama ***biopsia***. Il secondo, invece, viene effettuato su campioni di sangue ottenuti da semplice prelievo o su campioni di saliva.

Il ***test germinale*** è utile al fine di evidenziare le mutazioni ereditarie che, ad esempio, nel caso di pazienti con tumore ovarico, sono presenti in circa il 17% dei casi.

Il ***test somatico*** consente, invece, di individuare contemporaneamente sia le mutazioni ereditarie sopra descritte, sia un'addizionale 7% di mutazioni acquisite che avvengono nei ***geni*** BRCA 1 e 2 a livello del tumore.

	Test Costituzionale o Germinale	Test Somatico
Materiale	Eseguito su sangue periferico o su campioni salivari	Eseguito direttamente su tessuto tumorale, tramite biopsia
Analisi	L'analisi dei risultati è fatta tramite il Sequenziamento di Nuova Generazione (*Next Generation Sequencing-NGS*), procedimento che comprende l'insieme delle tecnologie usate per il sequenziamento dei frammenti di DNA	
Obiettivo	Si valuta la presenza di una mutazione germinale, cioè ereditata dai genitori e trasmissibile ai figli, quindi presente in tutte le cellule	Non è possibile stabilire a priori se la mutazione è stata ereditata o acquisita nel tempo, ma è necessario un confronto con il DNA di un tessuto normale non tumorale. Infatti, una mutazione acquisita nel tempo è presente solo nelle cellule tumorali

Tabella 2. Test germinale e test somatico. Nostra elaborazione

2.2.2 Eleggibilità

È importante sottolineare come in tutte le linee guida e le raccomandazioni ad oggi pubblicate - tra cui possono prendersi ad esempio quelle stese da AIOM nel 2019, sia con riguardo al tumore alla mammella che all'ovaio[35] - il test è eseguito su soggetti che rispondono a determinati requisiti, rispetto alla tipologia di tumore e alla eventuale ***familiarità***. Tra coloro che presentano già una neoplasia si annoverano:

- maschi con carcinoma mammario;
- donne con carcinoma mammario/ovarico;
- donne con carcinoma mammario di età < 36 anni, < 50 anni con carcinoma bilaterale, < 50 anni e storia famigliare di > 1 parente di primo grado con carci noma mammario < 50 anni, carcinoma ovarico a qualsiasi età, carcinoma mammario bilaterale, carcinoma mammario maschile;
- soggetti con carcinoma esocrino del pancreas e storia familiare di carcinoma della mammella o dell'ovaio o esocrino del pancreas in > 2 parenti in primo grado tra di loro (di cui uno in primo grado);
- soggetti con mutazione BRCA già conclamata.

Per quanto riguarda coloro che desiderano accedere al test a causa del sospetto di un'ereditarietà, anche a distanza di anni dal momento in cui un familiare ha presentato un tumore ipoteticamente correlato[36] i parametri di valutazione su persona sana si rifanno tendenzialmente alla presenza di una o più delle seguenti caratteristiche:

- elevato numero di parenti sia di primo che di secondo grado, della stessa linea ereditaria, affetti da patologie neoplastiche a carico della mammella, dell'ovaio o di entrambi;
- storia famigliare di carcinoma esocrino del pancreas in > 2 parenti in primo grado tra di loro (di cui uno in primo grado con il soggetto che dovrebbe sottoporsi al test);
- variante patogenetica nota in un gene predisponente a carico di un familiare.

[35] AIOM - SIGU - SIBIOC - SIAPEC-IAP, *Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma ovarico e nei familiari a rischio elevato di neoplasia*, 2019; AIOM, ANISC – SICO – SIGU – SIBIOC – SIAPEC-IAP, *Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma mammario e nei familiari a rischio elevato di neoplasia*, 2019.

[36] Si pensi al caso di familiare deceduto o non sottoposto all'indagine BRCA.

2.2.3 Sequenza tra test somatico e germinale nella paziente con tumore ovarico

Le opinioni degli esperti consultati[37] durante un'indagine svolta da Fondazione The Bridge in merito alla sequenza di somministrazione dei test BRCA nella paziente mutata con carcinoma ovarico, si sono mostrate discordanti rispetto all'utilità dell'effettuazione dei test BRCA congiuntamente. Alcuni centri ne sottolineano l'importanza ai fini dell'informazione clinica più ampia giustificata dal fatto che la conduzione del ***test somatico*** è in grado di identificare mutazioni non identificabili con il solo ***test germinale***.

Altri esperti indicano come preferibile procedere con la conduzione in *primis* del ***test somatico***, rimandando a un secondo momento l'effettuazione del germinale. Questa è una decisione legata a due elementi preponderanti:

- il ***test somatico*** serve per procedere con la scelta terapeutica di prima linea, nel breve periodo utile a organizzare un intervento che sia, possibilmente, il più efficace possibile in termini di cura e sopravvivenza; può essere svolto sia dal genetista che da un oncologo formato;
- la conduzione del ***test germinale*** richiede, oltre alla somministrazione, l'accompagnamento di un'attività di *counseling* che dovrebbe essere svolta - secondo standard di eccellenza e appropriatezza - solo da un genetista; tuttavia, i tempi di attesa per tale consulenza possono variare fino a 6/8 mesi ed è pertanto preferibile procedere con il ***test somatico*** per avere un primo risultato utile a iniziare la terapia.

Rispetto alla necessità della presenza di un genetista per svolgere il *counseling* anche in fase anticipata al momento dell'esecuzione del somatico, alcuni esperti si sono pronunciati sostenendo che l'oncologo o l'anatomo patologo siano in grado di svolgere tutte le attività standard legate all'effettuazione dei test, mentre altri hanno dichiarato che la sensibilità del genetista in tema di mutazioni non possa essere sostituita da alcuna figura professionale.

2.2.4 Strutture[38]

Per i motivi sopra citati, in termini di casistica necessaria per ottenere un'accuratezza accettabile, non tutti i centri ospedalieri dispongono di laboratori in grado di effettuare entrambi i test. Le strutture più piccole e generaliste fanno spesso riferimento a centri

[37] Nell'arco degli ultimi mesi del 2019, sono state svolte da Fondazione The Bridge alcune interviste con referenti di diverse professionalità cliniche (oncologo-ginecologo, oncologo, anatomo-patologo, genetista, ginecologo, medico di medicina generale, Direttore Generale di struttura, Direttore Sanitario di struttura), afferenti ad aziende ospedaliere o IRCCS con diversi bacini di utenza, generaliste o specializzate lombarde.

[38] Parte di questo paragrafo è stato scritto facendo riferimento a quanto espresso dal Prof. Giancarlo Pruneri, Direttore S.C. Anatomia Patologica 2, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, durante il webinar "*La genetica della conoscenza. I test BRCA tra prevenzione e appropriatezza*" organizzato da Fondazione The Bridge il 13 luglio 2020.

specializzati (quali altre strutture ospedaliere o laboratori privati) per l'effettuazione delle analisi. L'esternalizzazione può avere svantaggi legati a tempi di attesa maggiori rispetto all'esecuzione dei test internamente, dovendo tenere in considerazione anche i tempi relativi al trasporto; tuttavia, riferirsi a laboratori d'eccellenza, certificati spesso anche a livello europeo, può garantire standard di accuratezza e qualità molto elevati, grazie al numero di test condotti annualmente.
Pur rimandando ad altra sede l'approfondimento dei modelli organizzativi (capitolo 4), a livello regionale, alcuni clinici hanno espresso la propensione verso un'organizzazione che prioritizzi un numero limitato di centri pubblici di secondo o terzo livello (definibili come *hub*), con laboratori di patologia molecolare per l'analisi dei test che abbiamo dimostrata e validata esperienza, anche in termini di disponibilità economica, tecnologica e culturale. Altre strutture, secondo un rapporto che sia bidirezionale e il più collaborativo possibile, potrebbero invece assumersi il compito di gestire altre prestazioni collegate, come il *counseling* genetico.

2.2.5 I risultati del test BRCA

Per non rischiare fraintendimenti, una necessaria premessa è che, data la specificità per le sole mutazioni BRCA, il test non è in grado di identificare tutti i casi ereditari di tumore e, ad oggi, non esiste alcun tipo di test omnicomprensivo. Se una persona, sia sana che malata, si sottopone all'esame e la mutazione BRCA non si evidenzia, non è detto che non ve ne possa essere un'altra a carico di un diverso gene, o che in futuro non se ne possa sviluppare una a livello somatico. Di conseguenza bisogna tenere bene a mente che il test BRCA, pur nella sua utilità, ha dei limiti sia intrinsechi, visto che, sebbene molto affidabile e sensibile, lascia comunque una piccola percentuale di incertezza in termini di affidabilità[39], sia estrinsechi, considerato che dal punto di vista della comunicazione dei risultati, propendere per una loro raffigurazione tranquillizzante e risolutoria, soprattutto se negativi, può ingenerare false speranze o indurre a sottovalutare altri rischi. È per questo motivo che la consulenza genetica dovrebbe essere sempre accompagnata da un supporto psicologico ed esplicativo pre e post test, tempestivo, individualizzato ma comunque inquadrato nel contesto familiare[40].

Il test può presentare diverse tipologie di risultato[41]:

[39] Il test genetico ha una sensibilità analitica stimata del 90-95%.
[40] TAVOLO AIOM – SIGU Tumori Ereditari, *Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte di AIOM – SIGU*, 2013.
[41] NIH, National Cancer Institute (2020), op.cit.

- risultato positivo: la persona sana che ha ereditato una variante patogenetica a carico dei ***geni*** BRCA1 o 2 ha un maggior rischio di sviluppo di neoplasie correlate nell'arco della vita. Se la persona che si è sottoposta al test è già affetta da una neoplasia, la conferma della mutazione può portare a importanti scelte di tipo terapeutico[42]. È importante sottolineare che la positività non indica con certezza se e quando tali neoplasie si presenteranno. Una volta accertata la positività dei risultati, la persona viene resa consapevole del fatto che la variante patogenetica potrà essere ereditata, con il 50% di possibilità, dall'eventuale prole; allo stesso modo, anche i parenti prossimi (fratelli e sorelle) potrebbero, a loro volta, aver ereditato la variante dagli ascendenti;
- risultato negativo: tale esito può avere diversi significati, a seconda del quadro clinico del soggetto testato e dei suoi familiari. Se una variante patogenetica è stata già rilevata antecedentemente in qualche parente stretto ma non nella persona che si è poi sottoposta al test per confermarne o escluderne l'ereditarietà, il risultato viene definito "vero negativo": il soggetto non ha ereditato alcuna variante patogenica e non può, quindi, passarla ai propri discendenti. In questo caso il rischio di sviluppo di neoplasie è assolutamente identico a quello della popolazione generale e chi presenta già una patologia tumorale, può escludere la mutazione BRCA come concausa;
- risultato non informativo: nel caso in cui il soggetto che si è sottoposto al test non presenti alcun excursus storico-clinico di tipo tumorale e la variante patogenica BRCA1 e 2 non sia mai stata rilevata in famiglia, il test è sì negativo ma non è informativo. Difatti, nel caso in cui i familiari del soggetto che abbiamo avuto un tumore (soprattutto correlato alle mutazioni BRCA) non siano stati testati, non si può dire con certezza se la persona abbia o meno ereditato varianti ***patogenetiche*** a carico dei BRCA o di altri ***geni***, o se esistano mutazioni dovute ad altri fattori di rischio. È anche possibile che la variante patogenetica esista ma non sia ancora possibile identificarla con le tecnologie ad oggi disponibili;
- risultato con variante di significato incerto (VUS, *variant of uncertain significance*): talvolta un test può riscontrare una mutazione a carico dei ***geni*** BRCA 1 e/o 2 che non è mai stata precedentemente associata a una neoplasia e che è poco comune nella popolazione generale. In questo caso non si può sapere se la variante possa portare allo sviluppo di neoplasie o se ne sia stata la causa; la mutazione potrebbe risultare dannosa in un secondo momento o, al contrario, rimanere allo stato incerto. L'importante è che il soggetto sia inserito in un percorso di monitoraggio regolare nel tempo e che si ponga particolare attenzione alla storia familiare ed altri fattori di rischio.

[42] Capitolo 3, Paragrafo 3.2.

3. Accesso al test, percorsi e consulenza genetica

3.1 Due percorsi di accesso

Nei paragrafi successivi esamineremo quelli che sono i differenti percorsi d'accesso al test BRCA, basandoci su quanto ricostruito sia dalla letteratura grigia che dal confronto, soprattutto a livello lombardo, con clinici e associazioni di pazienti.

Il test genetico BRCA può essere proposto

- a pazienti che presentano già patologie di tipo tumorale di cui si può sospettare la correlazione alla mutazione;
- ai familiari di questi pazienti in caso i risultati delle loro indagini genetiche siano positivi;
- a soggetti che presentano una ***familiarità*** per determinate neoplasie BRCA correlate i cui parenti, però, non sono mai stati sottoposti al test.

Nei paragrafi che seguono vedremo come questi percorsi, pur distinti, presentano l'elemento comune della consulenza (o *counseling*) genetica, tassello che dovrebbe essere fondamentale e che, tuttavia, presenta alcune criticità in termini di gestione appropriata e rispetto ai tempi di offerta.

3.2 Il test BRCA nel contesto della presa in carico della paziente mutata con sospetto tumore ovarico[43]

Secondo quanto riportato dalle ***linee guida*** AIOM pubblicate nel 2018[44], le pazienti affette da tumore ovarico presentano una prevalenza di mutazioni ereditarie BRCA maggiore del 10% rispetto alla popolazione generale; circa il 25% delle portatrici della variante ha una diagnosi di carcinoma all'ovaio in età superiore ai 60 anni. La tipologia di tumore presa in considerazione dalle ***linee guida*** in riferimento alle mutazioni BRCA è soprattutto il carcinoma epiteliale ovarico cosiddetto non ***mucinoso*** e ***non borderline***[45] che, per le sue caratteristiche, è molto difficile da rilevare

[43] Come già sottolineato, avendo maggiormente approfondito il tema della mutazione BRCA rispetto all'incidenza del tumore ovarico, anche in questo caso daremo conto di quanto risultato dal confronto con i professionisti operanti in Lombardia, indicando poi una modellizzazione di presa in carico tratta dalla summa delle best practice nazionali, così come espresse in percorsi diagnostico terapeutici assistenziali (PDTA) previsti a livello normativo.

[44] AIOM, *Linee Guida Tumore all'Ovaio*, 2018.

[45] Carcinoma epiteliale: a livello del tessuto epiteliale, tessuto di rivestimento (mucose e pelle) che a livello ghiandolare.
Non mucinoso: ovvero non circondato da muco.
Non *borderline*: un carcinoma si definisce non borderline quando la sua condizione non è più a cavallo tra benignità e malignità, ma propende ormai per la seconda condizione.

a causa della sua asintomaticità e porta spesso a diagnosi tardive per la mancanza di strumenti di screening specifici.

Le fasi che compongono l'ipotetico percorso di una paziente con neoplasia sospetta a carico dell'ovaio, potenzialmente BRCAmutata, sono cinque:

1. Fase Diagnostica: svolta a seguito di una visita ginecologica, questa fase permette di identificare il percorso ideale per la paziente e di decidere se intervenire chirurgicamente fin da subito o effettuare una terapia neoadiuvante[46];
2. Fase Chirurgica: svolta con il fine di eliminare la neoplasia e ottenere il materiale utile allo svolgimento di test di analisi;
3. Test istologico e somatico: il test istologico permette di decidere se sono necessari ulteriori trattamenti e di che tipologia, mentre il ***test somatico*** è utile all'individuazione di mutazioni;
4. Trattamento farmacologico: scelto sulla base del risultato del test istologico e somatico.
5. ***Test germinale***: svolto solo se ritenuto necessario, permette di studiare la ***familiarità*** ed è quindi è utile per un eventuale coinvolgimento dei familiari.

Nell'immagine che segue, si è voluto rielaborare un percorso diagnostico terapeutico possibile, estrapolato dall'esperienza dell'Emilia-Romagna, Regione che ha provveduto a dotarsi di un ***PDTA*** specifico già con delibera del 2019.

[46] Con tale termine si intende la chemioterapia attuata prima della chirurgia o della radioterapia per ridurre le dimensioni del tumore e facilitarne l'asportazione.

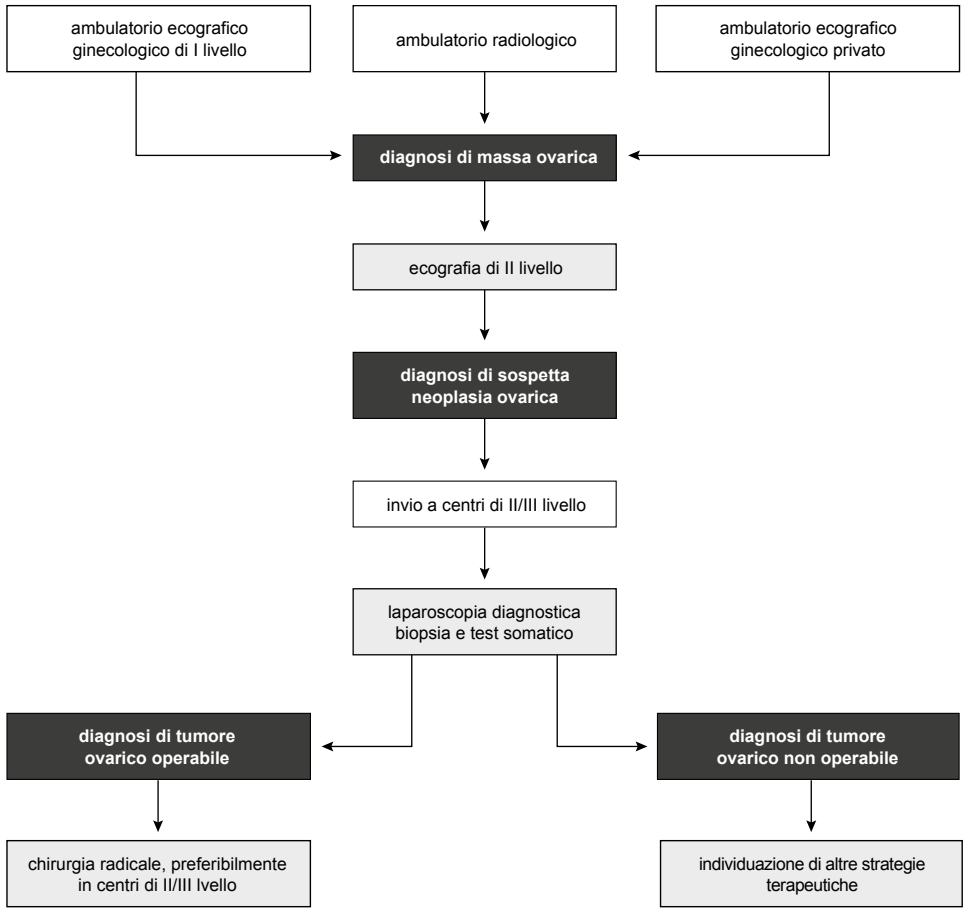


Figura 5. La presa in carico della paziente con sospetto tumore ovarico in un ipotetico percorso diagnostico terapeutico. Nostra elaborazione

Fase diagnostica

La sospetta neoplasia viene identificata a seguito di una prima visita ginecologica svolta presso un ambulatorio territoriale o un centro ospedaliero.

La paziente viene poi indirizzata presso un centro ospedaliero o un'altra unità operativa (U.O.C.), per indagini di approfondimento da parte del ginecologo-oncologo o del ginecologo ospedaliero; vengono svolti esami di diagnostica come l'***ecografia di II livello*** (color doppler) e la TAC, qualora assenti, e viene individuata la presenza eventuale di marcatori tumorali.

Se gli esami confermano la presenza di una neoplasia, si procede con ulteriori accertamenti: gastroscopia, mammografia, ***biopsia***. L'esame istologico, l'unico modo per poter diagnosticare la presenza di un tumore ovarico, è eseguito già in questa fase nei centri medio-piccoli e piccoli, mentre negli altri centri è rimandato a seguito dell'intervento chirurgico.

In base alle risultanze di quanto emerso dagli esami, lo specialista di riferimento (ginecologo-oncologo o oncologo), valuta l'approccio terapeutico da adottare.

Nei centri che gestiscono una casistica limitata di pazienti, se viene valutata la possibilità di ottenere la resecazione del tessuto tumorale con una massa residua almeno inferiore a 1 cm (R1 – residuo tumorale microscopico), si procede immediatamente con l'intervento chirurgico; qualora invece tale risultato non sia facilmente raggiungibile, si procede dapprima con una terapia neoadiuvante di 3 cicli di chemioterapia e, in caso di risposta positiva, si esegue l'intervento chirurgico sul tumore ridotto. Questo schema di trattamento[47], considerati anche i tempi di attesa per l'inizio di un trattamento neoadiuvante (indicati in media tra i 15 e i 20 giorni), pur comportando una semplificazione nella procedura chirurgica, riduce l'aspettativa di vita delle pazienti da 72 mesi in media a circa 24/25 mesi[48], ed è quindi scoraggiato dalle ***linee guida*** vigenti.

Fase chirurgica

L'operazione chirurgica chiamata ***debulking*** è sicuramente molto complessa ed eseguita, come prima scelta di trattamento, per lo più da centri specializzati. È per questo motivo che AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) indica come raccomandazione c.d. "positiva forte" l'invio della donna con sospetto clinico di carcinoma ovarico a centri di riferimento per la patologia specifica, mentre è scoraggiata la presa in carico da parte di strutture con scarsi volumi e scarsa qualità chirurgica[49].

In caso di diagnosi confermativa di tumore, dopo il pre-ricovero, la predisposizione della cartella clinica e la firma dei consensi informati, si dovrebbe procedere quindi con l'intervento di ***debulking***, al fine di eliminare completamente la massa tumorale. Sempre

[47] In termini clinici, questo schema viene chiamato "chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia di intervallo".

[48] Secondo quanto previsto dalle linee guida AIOM del 2018, la prima raccomandazione clinica è quella volta a operare immediatamente con chirurgia intensiva, fondamentale "*sia ai fini diagnostici, permettendo l'accertamento istopatologico della natura della massa, sia ai fini terapeutici, consentendo la sua rimozione e l'accurata valutazione dell'estensione anatomica della malattia*".

[49] AIOM, (2018), op.cit.

AIOM, propendendo per l'intervento in laparotomia[50], raccomanda l'utilizzo della laparoscopia[51] *"a patto che l'esperienza del ginecologo oncologo consenta l'effettuazione di un'adeguata stadiazione chirurgica"*[52].

Durante l'intervento vengono prelevati tessuti utili alla successiva fase di esecuzione del test istologico; i pezzi anatomici asportati vengono inviati ai laboratori di analisi anatomo-patologica e molecolare per verificare l'effettiva presenza di un carcinoma ovarico ed eventuali mutazioni.

Esecuzione del test istologico e somatico

In alcuni centri viene svolta una prima analisi estemporanea - ***biopsia*** - su un campione congelato in fase pre-chirurgica; successivamente, con l'ulteriore asportazione di tessuto anatomico, l'esame può essere ripetuto. Nel 2019, con l'aggiornamento delle Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma ovarico e nei familiari a rischio elevato di neoplasia[53], si è sottolineata l'importanza di *"proporre l'invio al test BRCA sin dal momento della prima diagnosi di carcinoma epiteliale ovarico non* ***mucinoso*** *e* ***non borderline****…"* al fine di pianificare il più presto possibile il percorso terapeutico migliore, da valutarsi caso per caso.

In questa fase sono coinvolti la paziente, il ginecologo-oncologo di riferimento e l'unità operativa di anatomia patologica. Nel caso di esternalizzazione del ***test somatico***, è coinvolto il laboratorio esterno che eseguirà il test.

Trattamento farmacologico

Il ginecologo-oncologo, sulla base dei risultati del ***test somatico*** e delle ***linee guida***, decide il percorso terapeutico migliore per la paziente. Negli ultimi anni la ricerca ha dimostrato che una particolare tipologia di farmaco (inibitori dell'enzima Poli-ADP-ribosio-Polimerasi, PARP) è in grado di intervenire sul ***DNA*** danneggiato in conseguenza del non funzionamento dei ***geni*** BRCA 1 e 2, arrestando la crescita di cellule cancerogene[54]. Secondo quanto affermato dai clinici intervistati, il tempo

[50] Incisione chirurgica della parete anteriore dell'addome che consente l'accesso alla cavità addominale e agli organi in essa contenuti.

[51] Tecnica chirurgica che consente di esaminare organi e tessuti situati all'interno dell'addome e della pelvi eseguendo piccole incisioni da parte di più "bracci", uno dei quali munito di fotocamera per l'osservazione in loco.

[52] AIOM, (2018), op.cit.

[53] AIOM - SIGU - SIBIOC - SIAPEC-IAP, (2019), op.cit.

[54] Tra gli altri: Moore K., Colombo N., Scambia G., et al., *Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer*, in "New England Journal of Medicine", 2018, DOI: 10.1056/NEJMoa1810858.

ottimale per l'inizio della terapia farmacologica[55] è di un mese, al massimo 6 settimane, per non perdere di efficacia. Conseguentemente, la tempistica di risposta del ***test somatico*** BRCA in termini di risultato diventa fondamentale per il percorso della paziente.

Esecuzione del test germinale

Qualora, sulla base dei risultati del ***test somatico***, sia ritenuta necessaria l'esecuzione del ***test germinale*** verrà richiesto il coinvolgimento di un genetista, per svolgere attività di *counseling* propedeutica all'esecuzione del test.

Il percorso ideale dovrebbe consentire alla paziente di svolgere il ***test somatico*** in circa 5-6 giorni, e inviare la stessa, attraverso il percorso rapido, al *counseling* con il genetista per svolgere subito il ***test germinale***. Se il risultato del ***test germinale*** è negativo, si procede con il trattamento e monitoraggio della paziente, senza coinvolgere i familiari. Se il risultato del ***test germinale*** è positivo, si invita la paziente a comunicare l'esito del test ai familiari, per poter eseguire il test BRCA su sangue periferico sugli stessi.

Per quanto riguarda la Lombardia la criticità legata all'esecuzione del ***test germinale*** è che l'attesa per il colloquio con il genetista si stima sia di circa 6/8 settimane.

In alcuni centri è presente una modalità di accesso al test rapida (*short track*) che permette di ottenere i risultati in circa 1 mese.

La figura seguente, sintesi di quanto descritto sinora, permette di visualizzare come si inseriscono i test BRCA somatico e germinale nel percorso di presa in carico della paziente con carcinoma ovarico, anticipando anche una prima indicazione rispetto al coinvolgimento dei parenti per l'analisi della ***familiarità***.

[55] Motivo per il quale, come visto nel capitolo 2, spesso è inizialmente eseguito il solo test somatico.

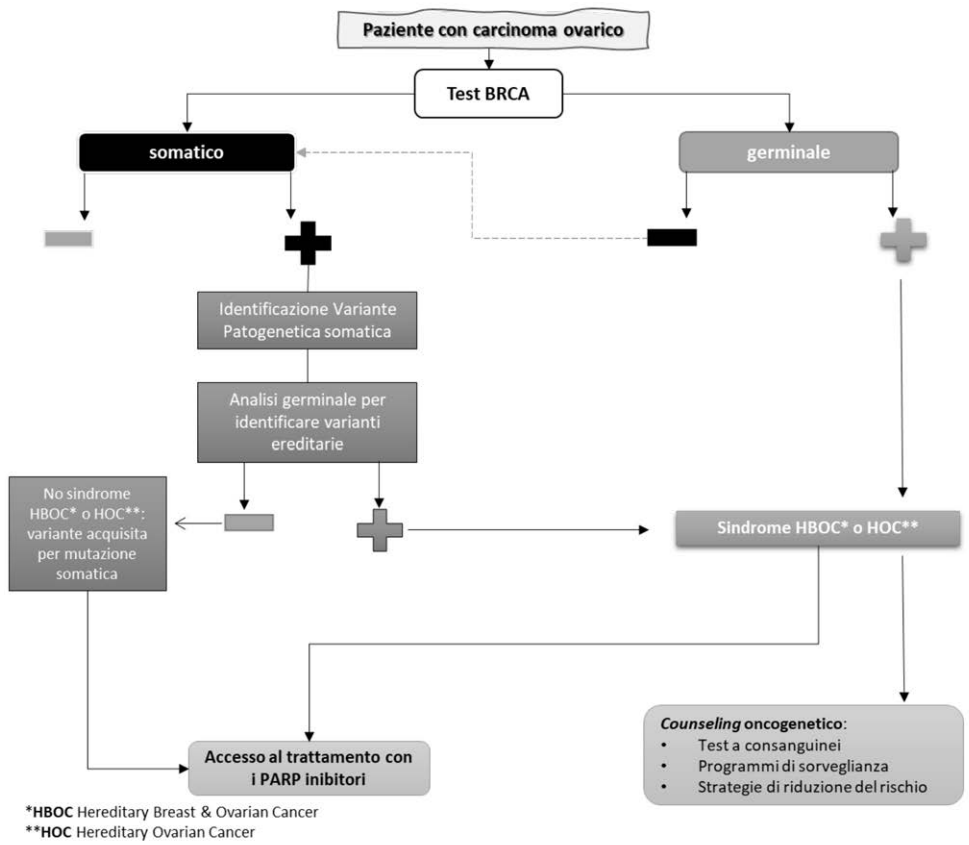


Figura 6. Test somatico e germinale nella paziente con carcinoma ovarico. Nostra rielaborazione da AIOM - SIGU - SIBIOC - SIAPEC-IAP, Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma ovarico e nei familiari a rischio elevato di neoplasia, 2019

3.3 La familiarità: la presa in carico dei soggetti sani con possibile mutazione

La gestione della ***familiarità*** oncologica attraverso il test BRCA, uno dei temi al centro del dibattito relativo alla prevenzione dei tumori, è particolarmente complessa per una molteplicità di ragioni, che spaziano da problematiche di natura etica a motivazioni economiche, per svilupparsi nel breve periodo in nodi critici di matrice organizzativa.

Abbiamo già visto nel primo capitolo quanto e come possano incidere le mutazioni dei ***geni*** BRCA sul rischio di sviluppo di neoplasia e sebbene oggi il test si riferisca in gran parte al carcinoma mammario e a quello all'ovaio, cominciano a raccogliersi

evidenze di incidenza della mutazione anche in relazione ad altre neoplasie come il ***cancro*** al pancreas o alla prostata, fattore che non può essere sottostimato nella valutazione di una possibile prevenzione, spesso non possibile; in questi casi, infatti, conoscere anticipatamente la propria predisposizione alla malattia può avere un fortissimo impatto psicologico negativo difficilmente gestibile se non con una presa in carico che preveda il dovuto supporto.

Per quanto riguarda il tumore alla mammella e all'ovaio la prevenzione di una ***familiarità*** genetica presenta opzioni curative importanti, percorribili ed efficaci[56]. In entrambi i casi il test BRCA con esito positivo può portare a interventi eradicativi totali che offrono due considerevoli vantaggi: la sensibile diminuzione del rischio di contrarre la malattia e la diminuzione dell'ansia in persone che sanno di avere probabilità assai elevate di ammalarsi. Le ***linee guida*** AIOM[57] indicano per i portatori della mutazione anche programmi di monitoraggio e di sorveglianza e di modifica dello stile di vita.

Il tema della gestione della ***familiarità*** attraverso il test BRCA va comunque inquadrato in una più ampia riflessione sulla necessità di considerare sempre due aspetti: i possibili vantaggi terapeutici e le ripercussioni che ogni test genetico può comportare, in termini di domanda, accesso, costi e appropriatezza.

Innanzitutto, va sottolineato come la ***familiarità*** sia di fatto gestita in modo diverso a seconda che si tratti della presa in carico dei familiari di un paziente con neoplasia già trattata o del percorso che soggetti sani, in assenza di patologia conclamata o sospetta, possono intraprendere per accedere alla consulenza genetica ed eventualmente al test.

[56] NIH, National Cancer Institute, (2020), op.cit.
[57] AIOM - SIGU - SIBIOC - SIAPEC-IAP, (2019), op.cit.; AIOM (2019), op.cit.

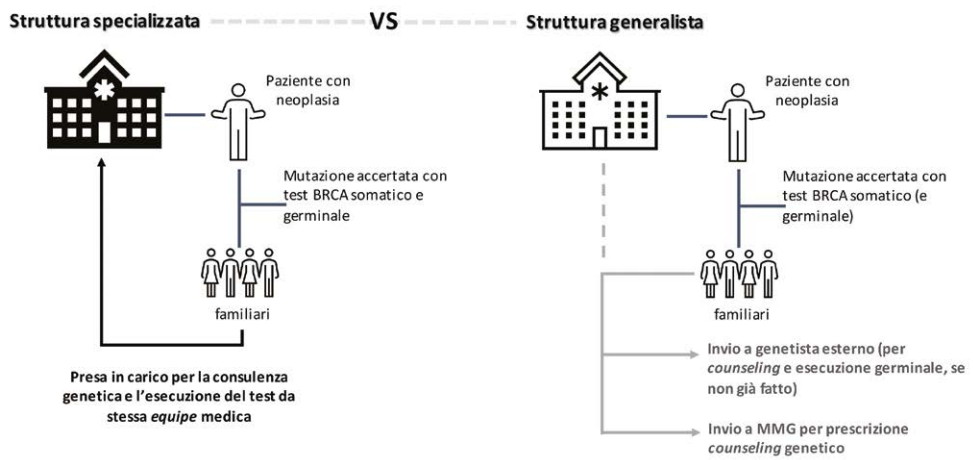


Figura 7. Percorsi di presa in carico dei familiari a seconda della struttura ospedaliera che ha trattato il paziente con neoplasia risultato positivo al test BRCA. Nostra elaborazione

Nel primo caso, secondo quanto emerso dalle nostre indagini, la presa in carico dei familiari di un soggetto mutato con neoplasia, dipende essenzialmente dal tipo di struttura: solo i centri più specializzati o con maggiori risorse prevedono una procedura interna per l’esecuzione del test e la gestione della ***familiarità***, mentre strutture più piccole e generaliste tendono a illustrare al paziente la necessità di indagare l’ereditarietà con l’invio a genetisti esterni o al medico di medicina generale per la prescrizione del *counseling* genetico.

Se è necessario che gli esiti del test BRCA in chiave terapeutica siano disponibili nel più breve tempo possibile[58], la procedura per l’individuazione della ***familiarità*** non presenta il medesimo livello di emergenza. Questo essenzialmente perché si tratta di un percorso da intraprendere su persone potenzialmente a rischio ma ancora sane, appunto, che necessitano di una adeguata consulenza per comprendere le opzioni di cura preventiva disponibili, in caso di positività.

[58] Motivo per il quale, come visto nel capitolo 2, spesso è inizialmente eseguito il solo test somatico.

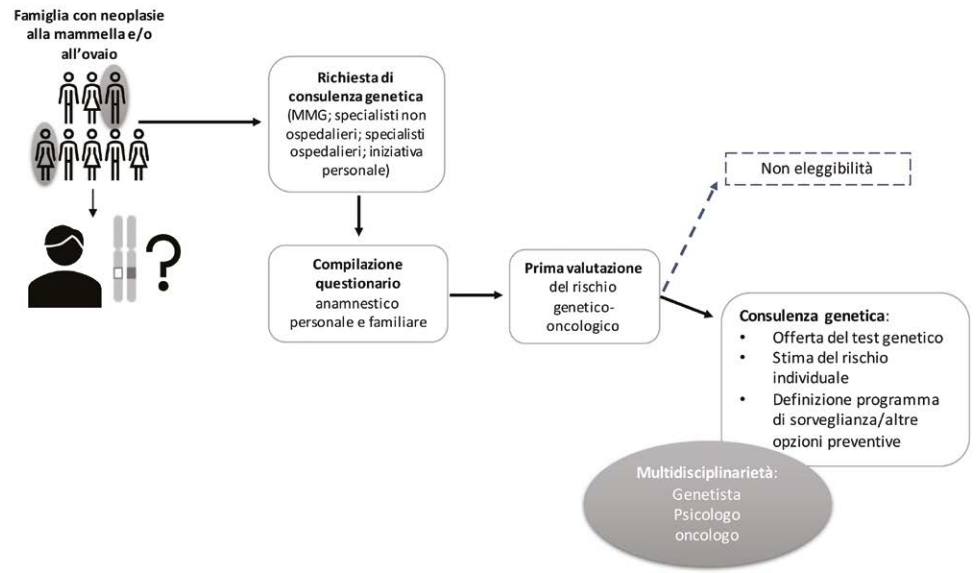


Figura 8. Un percorso di Consulenza Genetica Oncologica (CGO) ottimale. Nostra rielaborazione da Azzollini J., Dos Santos Masioli A.S., Spina C., Zaffaroni D., Peissel B. e Manoukian S., Carcinoma mammario: consulenza genetica? Il percorso INT, 2019

Le figure che dovrebbero essere coinvolte in un corretto approccio di prevenzione primaria sono, quindi, il genetista, il ginecologo territoriale o ospedaliero di fiducia (nel caso della popolazione femminile), lo psicologo e il medico di medicina generale nel suo ruolo centrale nel primo livello di assistenza.

È importante sottolineare che, nel processo di consulenza genetica, qualora il soggetto su cui svolgere l’indagine sia sano, da un punto di vista clinico ottimale, è altamente indicato procedere all’indagine per rilevare la mutazione anche nei parenti prossimi, se viventi, che hanno avuto neoplasie sospette[59].

[59] Sul tema, la Dott.ssa Siranoush Manoukian, Responsabile Dipartimentale Consulenza genetica oncologica dell’Istituto Nazionale dei Tumori, intervistata dal Centro Studi di Fondazione the Bridge, si è così espressa: “*Il test deve essere offerto tenendo conto di determinati criteri qualificanti della persona e della sua famiglia in rapporto alla presenza di un sospetto ragionevole che si basa sul numero di parenti che presentano o hanno presentato patologie, sul tipo di tumore (mammella/ovaio/tube) che si è presentato, sull’età di insorgenza della malattia, che è più precoce nelle persone con predisposizione genetica, e anche sulle caratteristiche del tumore sviluppato. Inoltre, è preferibile che il test venga sottoposto a una persona già malata perché se si partisse da una persona sana, esisterebbero già a priori probabilità che questa persona possa non avere ereditato la predisposizione. Tra tutti i familiari che presentano o hanno presentato una neoplasia sospetta, il test viene effettuato tendenzialmente partendo dal caso che ha sviluppato più precocemente la malattia.*”

3.4 La consulenza genetica e il follow-up in caso di mutazione accertata

La consulenza genetica oncologica (CGO) presenta varie fasi, tutte egualmente importanti e non eliminabili. Abbiamo già potuto osservare il percorso tipico in una struttura di eccellenza; di seguito vogliamo illustrare più approfonditamente i contenuti delle varie fasi, secondo i parametri indicati dalle raccomandazioni più diffuse[60].

Mentre la fase preliminare, considerato il suo scopo prettamente informativo e di indirizzo, può anche essere appannaggio del medico di medicina generale, le fasi successive richiedono necessariamente la presenza del genetista in collaborazione con uno psicologo, ed eventualmente il successivo ingaggio eventuale dell’oncologo.

La fase pre-test ha il ruolo di consentire al soggetto richiedente o inviato dal medico di ricevere il necessario inquadramento del percorso, con tutte le sue implicazioni e ricadute dipendenti dall’esito dell’esame.

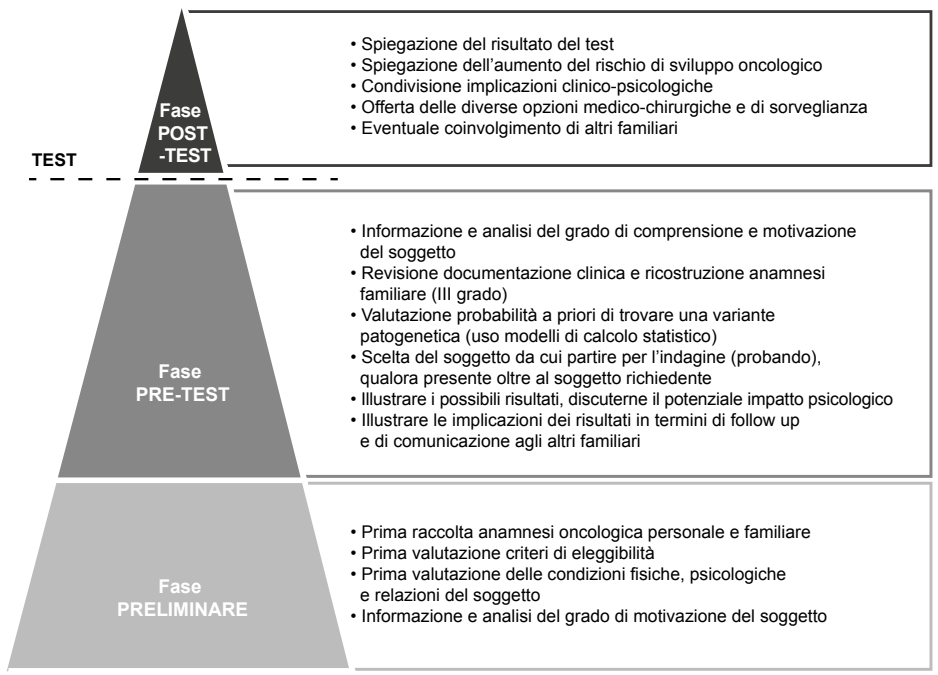


Figura 9. Le diverse fasi della Consulenza Genetica Oncologica. Nostra elaborazione da Collegio Italiano dei Senologi, 2019

[60] Tra le altre si veda:
Collegio Italiano dei Senologi (2019), op.cit., https://www.senologia.it/wp-content/uploads/2019/10/Carcinoma-eredo-familiare-10.19.pdf.

Nel caso in cui il familiare riceva un esito positivo all’indagine per l’individuazione di una mutazione nei ***geni*** BRCA1 e 2, considerato l’aumento del rischio di contrarre una patologia tumorale, si considera aderente a tutte le ***linee guida*** e alle raccomandazioni già citate procedere con il *counseling* post test volto a interpretare il risultato e a illustrare al soggetto le opzioni disponibili in termini di prevenzione. Tuttavia, va precisato che tale consulenza dovrebbe essere eseguita anche a favore di coloro il cui risultato è diverso dal positivo, per evitare che il paziente si pensi esente da altri fattori di rischio che comunque potrebbero acuirsi e svilupparsi in termini oncologici nell’arco della sua vita.

Le strategie di riduzione del rischio che possono essere adottate in caso di positività rientrano essenzialmente in due categorie: la prevenzione tramite monitoraggio e sorveglianza diagnostica, o gli interventi di profilassi chirurgica.

Programmi di sorveglianza clinico-strumentale	Interventi di chirurgia di profilassi
RM annuale in combinazione con mammografia (dai 25-30 anni)	Mastectomia bilaterale (asportazione di entrambi i seni)
RM annuale in combinazione con mammografia + ecografia alla mammella (dai 25 anni)	Salpingo-ovariectomia (asportazione delle tube e delle ovaie)
Visita senologica semestrale (dai 25 anni)	
Visite ginecologiche e strumentali con marcatori tumorali (dai 30 anni)	
Chemioprevenzione (efficacia non accertata)	
Modificazione dello stile di vita (dieta e attività fisica)	

Tabella 3. Strategie di riduzione del rischio. Nostra elaborazione

Secondo le ***linee guida*** AIOM del 2019[61], la chirurgia rappresenta, a oggi, la soluzione preventiva con maggior successo in termini di efficacia. L'intervento di mastectomia bilaterale può ridurre del 90% circa il rischio di sviluppare un tumore mammario, mentre la salpingo-ovariectomia porta a una diminuzione del rischio dall'80 all'85% e ha influisce anche, con un percentuale del 50%, sulla diminuzione dello sviluppo di ***cancro*** alla mammella.

Quest'ultimo intervento, a causa della sua drasticità, a differenza dell'operazione chirurgica al seno che può comunque essere ricostruito, dovrebbe essere proposto a donne che hanno già visto soddisfatto il desiderio di avere figli o comunque in età superiore ai 35 anni. Va poi detto che il tumore all'ovaio non è facilmente diagnosticabile e che, quindi, in caso di mutazione BRCA accertata, la mera sorveglianza regolare potrebbe non aiutare nell'individuare in tempo utile la neoplasia; diversamente può affermarsi che la sorveglianza al seno, attuata con mammografia in combinazione a ecografia e RM annuale, raggiunge circa il 100% di copertura, assicurando la possibilità di addivenire a eventuale diagnosi precoce.

Per quanto riguarda gli individui di sesso maschile, al momento non esiste alcun protocollo di sorveglianza standard, se non indicazioni correlate ai controlli periodici della prostata dai 45 anni in poi, per coloro che presentano mutazioni a carico del gene BRCA 2[62].

3.5 Il possibile ruolo per il medico di medicina generale

In un percorso virtuoso che porti alla scoperta tempestiva di una ***familiarità*** per mutazione BRCA, un punto di inizio importante può essere rappresentato dalla ricostruzione anamnestica e sistematica fatta dal medico di medicina generale (MMG) partendo dalla storia personale di ogni paziente. Evidenziata una situazione potenzialmente a rischio, facilmente individuabile attraverso la ricostruzione degli eventi oncologici pregressi in famiglia, il MMG dovrebbe inviare i pazienti al ginecologo[63] e/o direttamente al genetista per il *counseling* genetico; quest'ultimo, in base alle risultanze anamnestiche, potrà poi decidere se indicare al paziente l'opportunità di fare il test BRCA.

Rispetto a questa ipotesi, è doveroso sottolineare che, da quanto emerso nelle

[61] AIOM, (2019), op.cit.

[62] Collegio Italiano dei Senologi, (2019), op.cit.

[63] A fronte di un'ipotesi siffatta di presa in carico va, tuttavia, sottolineato che, secondo l'opinione di molti clinici intervistati da Fondazione The Bridge, i ginecologi non ospedalieri sembrano possedere limitate conoscenze relativamente al tema della familiarità e alla gestione dei test BRCA.

interviste condotte da Fondazione The Bridge a clinici e associazioni di pazienti, i MMG, pur con le dovute eccezioni, risulterebbero ancora poco informati, non conoscerebbero in modo compiuto la materia e, solo in pochi casi, procederebbero alla ricostruzione della storia familiare dei loro pazienti.

Eppure, considerato il ruolo chiave di una prevenzione primaria che sia appropriata, personalizzata e sostenibile, e la sua capacità di incidere positivamente sui costi economici e umani delle patologie che potrebbero svilupparsi a causa di una mancata diagnosi precoce, sarebbe necessario riflettere sulla rivalutazione dei compiti del MMG e degli specialisti territoriali.

Il dibattito su come e in che fase queste professionalità possano e debbano essere coinvolte è molto acceso. Esistono due opinioni opposte: la prima, spesso sostenuta dagli specialisti e da parte degli stessi MMG, è che soprattutto il medico di medicina generale non possieda alcuna preparazione per affrontare un tema delicato come la predisposizione genetica e il test BRCA e che, quindi, non debba assumere alcuna funzione nel processo di indagine preventivo; la seconda, opposta e riferita a un ripensamento complessivo della figura del medico di libera scelta, è che la ***familiarità*** potrebbe e dovrebbe essere indagata in chiave anamnestica proprio dal MMG, con l'eventuale successivo invio agli specialisti.

Il tema dell'informazione al paziente è importante: spesso sono gli specialisti a fornire un quadro indicativo di ciò che rappresentano le mutazioni BRCA e di cosa significa sottoporsi a un'indagine genetica che possa individuarle, ma ci sono molti pazienti che hanno bisogno del consolidamento dell'informazione anche da parte del medico di famiglia, per il rapporto di fiducia che spesso si instaura.

Un fattore di rilevante importanza è quello relativo ai diversi contesti in cui la consulenza genetica può inserirsi. Il vero e proprio *counseling* è gestito dal genetista e/o oncologo ed è finalizzato all'indicazione dell'opportunità di eseguire il test BRCA con la successiva disamina delle opzioni terapeutiche; tuttavia, prima di tale momento, soprattutto a causa di liste d'attesa molto lunghe nella sanità pubblica, il paziente può vivere una fase "abbandonica", di incertezza, dovuta alle lungaggini del processo di presa in carico, nella quale, conscio dell'esistenza di un problema, deve attendere - anche per mesi - la risposta dello specialista. In questo caso i MMG, oltre che a dare ascolto, ove presenti, ai timori delle persone in attesa, interpellati per avere informazioni, proprio per quel rapporto di fiducia suddetto, possono fornire una consulenza "intermedia" volta a dare un orientamento rispetto all'opportunità/necessità del futuro *counseling* genetico ai fini della prevenzione e della miglior cura della malattia.

Il paziente familiare di persona BRCAmutata con neoplasia, nelle more del processo

di presa in carico, è spesso spaventato e disorientato, solitamente ha una percezione del rischio accentuata, pensa all'opzione peggiore, si sente già "malato" e ha paura dei risultati del test. Il compito del MMG è quello di tranquillizzarlo spiegando il senso dell'accertamento come strumento di predittività e prevenzione.

Come abbiamo visto, a seconda della struttura di riferimento e della storia del paziente, la prima prescrizione alla consulenza genetica avviene nell'ambiente oncologico dove è stato diagnosticato il tumore al familiare, e le analisi dei parenti sono consigliate e svolte dall'equipe ospedaliera, se esistente. In caso di esternalizzazione, può accadere che la struttura invii una lettera al MMG con l'invito alla prescrizione della consulenza per i familiari, compito, questo, che spesso richiede un intervento esplicativo e contestualizzante rispetto ai quesiti che possono sorgere. Gli specialisti e il MMG dovrebbero, quindi, necessariamente lavorare in sinergia, per evitare che indicazioni difformi disorientino le persone. Tuttavia, è proprio a causa della mancata circolazione di informazione e formazione tra professionisti, che azioni teoricamente semplici da svolgere si rivelano nella pratica quotidiana molto complesse.

Per quanto riguarda quelle situazioni - dai più considerate come residuali - di sospetta ***familiarità*** risalente in persone sane con parenti che hanno avuto neoplasie BRCA correlate (es. tumore alla mammella o all'ovaio) ma senza indagine di ***follow-up*** tramite test, il MMG potrebbe considerare la prescrizione di un controllo preventivo basandosi sull'anamnesi storica; anche in questo caso, però, senza una formazione adeguata e aggiornata, l'individuazione di segnali di allarme significativi si fa difficile. In generale, tuttavia, i nostri interlocutori non considerano affatto probabile, nella pratica, che un intervento di questo tipo possa portare a un aumento sostanziale delle analisi fatte su persone che ne hanno realmente bisogno.

3.6 Il gene Jolie e il boom dei test

Nel maggio del 2013 l'attrice Angelina Jolie pubblicò un articolo sul New York Times dal titolo *My Medical Choice*[64], per condividere con il grande pubblico le sue scelte cliniche una volta venuta a conoscenza della sua mutazione a carico dei ***geni*** BRCA. La madre dell'attrice combatté con il ***cancro*** al seno per molto tempo, soccombendo poi ad appena 56 anni d'età proprio a causa della presenza di una variante patogenetica sul gene BRCA1, manifestatasi anche nella nonna e nella zia, entrambe decedute. Jolie scoprì di aver ereditato la stessa mutazione e, una volta apprese le

[64] Jolie A., *My Medical Choice*, in "New York Times", 2013, https://www.nytimes.com/2013/05/14/opinion/my-medical-choice.html?_r=0.

percentuali di aumento del rischio di sviluppo di una neoplasia mammaria e/o ovarica, decise di intraprendere la strada della chirurgia profilattica, sottoponendosi alla doppia mastectomia. Due anni dopo l'attrice decise di procedere anche con l'asportazione di tube e ovaie. La scelta di raccontare pubblicamente quanto accaduto era data, secondo l'attrice, dall'importanza predittiva del test genetico, sia in termini di *empowerment* per una paziente - conscia della propria condizione e capace di prendere decisioni - sia in termini di prevenzione personale e familiare.

Successivamente a tale evento di grande risonanza mediatica, se da un lato l'effetto fu positivo, portando soprattutto le donne a informarsi sul tema, dall'altro ebbe la conseguenza di provocare un certo allarmismo e quelle stesse donne informate, anche solo parzialmente, senza essere propriamente accompagnate in un percorso di consulenza genetica, cominciarono in gran numero a richiedere di essere sottoposte al test.

L'onda arrivò in poco tempo anche in Italia, come sottolineato da testimoniane e articoli: si pensi al caso raccontato dalla Presidente di IncontraDonna Onlus, che sottolineava quanto la domanda per il test fosse aumentata, nella sua sola struttura, dell'80%[65]. La Dott.ssa Siranoush Manoukian, Responsabile Dipartimentale per Consulenza genetica oncologica presso l'Istituto Nazionale dei Tumori, da noi intervistata a giugno 2020, ha affermato che, dopo il caso Jolie, le richieste per il test presso la struttura sono aumentate addirittura del 200%.

Per studiare questo fenomeno, denominato sin da subito *The Jolie Effect*, sono stati condotti diversi studi finalizzati a indagare che impatto le azioni condivise pubblicamente dall'attrice abbiamo avuto in termini di ricerca di informazioni e di "corsa" al test. Lo statunitense AARP Public Policy Institute, immediatamente dopo l'uscita dell'articolo, incrociando dati provenienti da un database di raccolta informazioni sull'utilizzo di piani assicurativi, dimostrò che la richiesta di test era aumentata del 53% nel caso di donne che non presentavano alcun tipo di tumore, e del 23% di coloro che invece erano già affette da una ***neoplasia maligna*** BRCA correlata[66]. L'aumento della richiesta di test in rapporto all'effetto mediatico si apprezza attraverso l'osservazione dell'andamento delle ricerche su Google legate al tema.

[65] De Montis L., *Effetto Angelina Jolie Boom di test genetici per il cancro al seno*, in "Il Giornale.it", 2013, https://www.ilgiornale.it/news/cronache/effetto-angelina-jolie-boom-test-genetici-cancro-seno-921727.html.

[66] AARP Public Policy Institute, *The Jolie Effect. How one woman shared her story and made a difference*, 2013 https://image.slidesharecdn.com/jolie-effect-graphic-4-150216221533-conversion-gate02/95/the-angelina-jolie-effect-how-one-woman-shared-her-story-and-made-a-difference-1-1024.jpg?cb=1424125087.

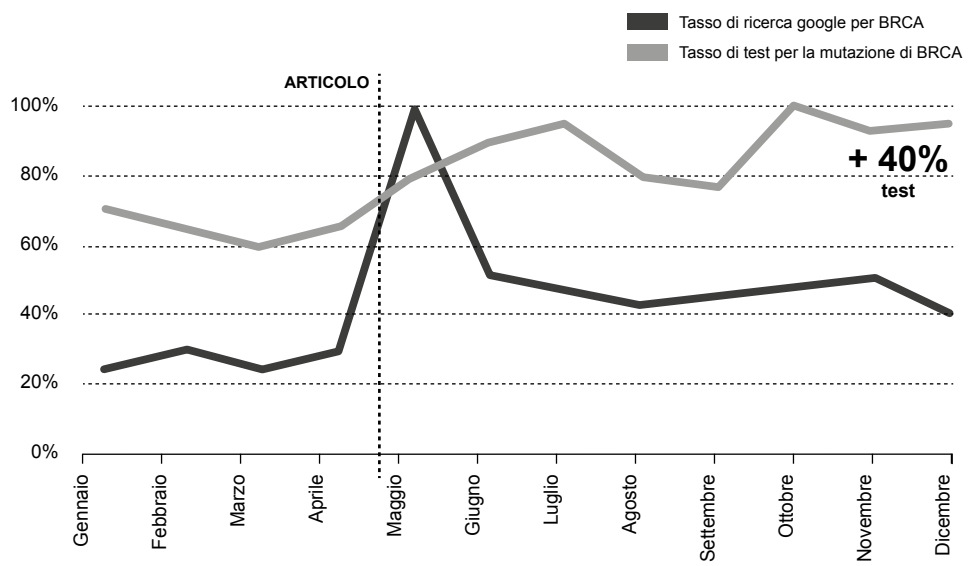


Figura 10. L'effetto Jolie tra media e testing. Fonte: Google.co

Allo stesso modo, uno studio condotto in Gran Bretagna, basandosi su quanto riportato da diversi centri specializzati in genetica e oncogenetica, ha mostrato come vi sia stato un netto aumento di richieste di consulenze cliniche e genetiche dopo il maggio 2013 e l'annuncio dell'attrice: da 1.981, nello stesso periodo dell'anno precedente, a 4.847, con una leggera flessione nel prosieguo dell'anno[67].

Sicuramente la vicenda della Jolie ebbe il merito di far parlare con una nuova "forza" del rischio ereditario in ambito oncologico e dell'importanza della prevenzione. In Italia alcune associazioni si sono formate proprio con l'intento di produrre documentazione informativa e divulgativa e organizzare campagne di sensibilizzazione[68] rivolte sia alle donne che agli uomini.

Tuttavia, le ricadute in termini organizzativi da parte del Sistema Sanitario si mostrarono frammentarie, disomogenee e, spesso, confusionali. A fronte della scelta portata avanti da alcune Regioni di dotarsi di piani diagnostici terapeutici (***PDTA***) razionalizzati, dedicati alla presa in carico dei pazienti BRCAmutati con neoplasie a mammella e ovaio[69], in altre realtà locali il processo di adeguamento alla necessità di

[67] Evans G.R. et al., *The Angelina Jolie effect: how high celebrity profile can have a major impact on provision of cancer related services,* in "Breast Cancer Research", volume 16, numero 5, 2014.

[68] Si pensi alla Onlus aBRCAdabra nata nel 2015 e alla sua campagna "Io scelgo di sapere".

[69] Per un'analisi sullo stato dell'arte attuale della normativa nazionale e delle indicazioni regionali, si veda il capitolo successivo.

individuare percorsi *ad hoc* di oncogenetica non è stato in alcun modo applicato o si ha visto uno sviluppo particolarmente disordinato dovuto, in gran parte, alle buone pratiche di singole strutture ospedaliere.

Oggi si tende a escludere la necessità di prevedere programmi di screening sulla popolazione generale, soprattutto considerando i dati di prevalenza[70], ma il tema è stato discusso in più occasioni soprattutto a livello internazionale. Nello stesso 2013 lo *US Preventive Services Task Force* (USPSTF)[71] definì non utile l'opportunità di estendere l'offerta del test anche alle donne che non mostravano un rischio aumentato di avere la mutazione BRCA, sottolineando quanto fosse importante e appropriato, in termini clinici - ma anche etici - predisporre un formale percorso di *counseling* genetico.

Un elemento critico connesso alla gestione inappropriata delle analisi genetiche è sicuramente collegato al tema dei costi della prevenzione. Come per molte altre patologie, in Italia si assiste a un paradosso economico: la possibilità di intervenire in chiave preventiva abbatte drasticamente il costo non solo umano ma anche economico della patologia, eppure l'accesso a spese del paziente al test BRCA è in grado di scoraggiarne l'esecuzione per ampie fasce della popolazione.

La strada da percorrere per poter utilizzare in chiave preventiva il test BRCA è ancora lunga e apre, peraltro, scenari molto complessi dal punto di vista etico. Oggi la previsione di una netta predisposizione al tumore si riferisce principalmente al tumore ovarico e della mammella, entrambi risolvibili con interventi chirurgici di profilassi fortemente invasivi ma possibili e compatibili con una vita normale. Tuttavia, la mutazione dei ***geni*** BRCA può comportare un aumento del rischio di insorgenza di altre neoplasie per le quali, al contrario, non esistono percorsi di prevenzione altrettanto efficaci: conoscere anticipatamente la propria predisposizione alla malattia può quindi avere un fortissimo impatto psicologico negativo difficilmente gestibile se non con una presa in carico personalizzata.

Di conseguenza la possibilità di un accesso non sufficientemente controllato e diffuso ai test BRCA potrebbe portare al concreto rischio che una strategia preventiva così importante e mirata perda di efficacia, trasformandosi in un mero strumento di conoscenza a cui non può fare seguito alcun intervento preventivo.

Per chiarire meglio, si vuole qui riportare il caso lombardo a titolo di esempio ove, già dal 2013[72] era previsto e consentito il test genetico BRCA in casi molto specifici

[70] Capitolo 1, paragrafo 1.3.

[71] McCarthy M., *US panel rejects routine use of BRCA cancer screening in women*, in "the BMJ", 2013, DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.f2160.

[72] DGR n. X/1185/2013 istituzione della Rete Oncologica Lombarda; delibera IX/4882 del 21/02/2013, istituzione della *Breast Unit Network.*

e ristretti; successivamente, nel 2017[73], la pressione del mondo associativo ha portato l'Ente a modificare i criteri di accesso sistematizzando gli interventi precedenti con l'anticipazione di ciò che era previsto nel tariffario dei Livelli Essenziali di Assistenza, prevedendo un ampliamento dei parametri di rimborso. Inoltre, con lo stesso intervento normativo, la Regione decise di consentire la prescrivibilità del test anche agli specialisti oncologi oltre che ai genetisti con l'obiettivo di velocizzare la presa in carico e diminuire i tempi di attesa.

In seguito alla circolare, dal 2017 ad oggi, oltre alle realtà pubbliche e ai privati convenzionati, sono proliferate le strutture private che offrono servizio di *counseling* genetico e di esecuzione e analisi del test BRCA. Questo ha comportato l'esecuzione di un numero di test molto ampio, un accesso spesso non calibrato da un'effettiva analisi anamnestica e un mancato accompagnamento alla comunicazione dei risultati, con una chiara frammentarietà di approcci e percorsi che hanno, di fatto, reso vani i buoni propositi organizzativi posti alla base della norma.

Questo rappresenta un chiaro indicatore della necessità di selezionare preventivamente le persone da far accedere al test, attraverso un percorso diagnostico specialistico che sia in grado di assicurare, tramite specifici modelli organizzativi, la sua esecuzione solo quando esista l'effettivo rischio di ***familiarità***, utilizzando risposte e approcci diversi nel caso la richiesta sia frutto di timori infondati e legati alla pressione sociale.

[73] C.R. 12/2017.

4. I modelli organizzativi

4.1 La normativa nazionale

Per quanto riguarda il seno, il Piano nazionale della prevenzione 2014-2018[74] e, in particolare, il punto 3 del macro-obiettivo 2.1[75] evidenzia espressamente la necessità per le Regioni di "*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*".

Per quanto, invece, riguarda il tumore all'ovaio o le altre neoplasie BRCA correlate mancano, a oggi, interventi normativi uniformanti di livello nazionale, esistendo solo ***linee guida*** e raccomandazioni redatte in gran parte dall'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM).

L'esecuzione del test BRCA non è inserita, al momento, nemmeno nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)[76], comprendenti quelle prestazioni e quei servizi che il Servizio Sanitario Nazionale è tenuto a fornire a tutti i cittadini, gratuitamente o dietro pagamento di una quota di partecipazione nella forma del ticket. Di conseguenza, la rimborsabilità del test è presente nel nostro Paese a macchia di leopardo e non in tutte le Regioni, con un'esenzione (la D99), che prevede la gratuità della sorveglianza attiva o della chirurgia di profilassi per le persone mutazione genetica BRCA; nelle realtà in cui questa possibilità è ancora esclusa, si crea un paradosso perché le persone considerate potenzialmente a rischio di mutazione, possono pagare il test con il ticket ma, in caso di positività, si troveranno poi a dover sostenere spese *out of pocket* per tutte le visite di controllo e prevenzione.

Un necessario cambio di rotta rispetto all'approccio attuale è stato indirettamente indicato dall'INPS nel 2019[77], con la circolare della Commissione Medica Superiore contenente la Comunicazione tecnico-scientifica inerente agli aspetti clinici e le valutazioni medico legali in ambito assistenziale rispetto alle mutazioni BRCA. Infatti, nella stessa, è stato apertamente riconosciuto il disagio di pazienti e portatori sani di mutazione BRCA, con la possibilità per il medico legale di valutare l'applicazione delle percentuali di invalidità civile per menomazioni funzionali permanenti e per lo

[74] Ministero della Salute, Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018, Intesa Conferenza Stato e Regioni (13 novembre 2014).

[75] *Ridurre il carico prevenibile ed evitabile di morbosità, mortalità e disabilità delle malattie non trasmissibili.*

[76] DPCM 12 gennaio 2017, *Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. (17A02015).*

[77] INPS, Commissione Medica Superiore, Comunicazione tecnico-scientifica, (2019), op.cit.

stress psichico correlato, secondo il disposto della legge 104/92, articolo 3, comma 1[78]. Una tale presa di posizione è indice della consapevolezza di parte delle istituzioni della complessità del problema dell'ereditarietà oncogenetica, complessità che necessiterebbe un inquadramento normativo *ad hoc*, di ampio respiro, comprendente la sistematizzazione di tutte le ***linee guida*** già prodotte dalle società scientifiche e la previsione di percorsi di presa in carico possibilmente conformi a quelle ***best practice*** locali che hanno dimostrato negli anni un bilanciamento tra costo ed efficacia delle prestazioni, nell'ottica della sostenibilità.

4.2 La normativa regionale. Stato dell'arte

Come anticipato nel paragrafo precedente, l'attuale livello organizzativo dei percorsi di consulenza genetica e della presa in carico di soggetti BRCAmutati con neoplasia, rappresenta aspetti di grande disomogeneità sul territorio nazionale, con chiare disparità nell'accesso ai servizi, approcci poco chiari, non lineari e, in molti casi, dipendenti dalle scelte delle singole strutture ospedaliere e cliniche specializzate. Va poi sottolineato come, anche in presenza di una normativa a livello locale, esista spesso una discrepanza di fatto tra quanto in essa disposto e la messa in pratica concreta.

Lo stato dell'arte è differente da Regione a Regione. A titolo di esempio, mentre l'Emilia-Romagna ha diversi strumenti implementativi, la Campania rappresenta l'ultima Regione che ha emanato un ***PDTA*** (dicembre 2019). Invece, un caso di non applicazione nella prassi a seguito dell'emanazione di una normativa, è riferibile alla Basilicata, dove la ***Rete Oncologica*** Regionale, pur prevista dal D.G.R. n. 2104/2005, non si è mai concretizzata. Altre realtà, poi, presentano una sostanziale assenza di previsioni legislative per ciascuno degli ambiti indagati come, ad esempio, il Molise dove risulta esistere soltanto il Decreto n.44/2017 che prevede il mero recepimento dell'accordo Stato-Regioni sulle linee indirizzo modalità organizzative rete centri senologia, ovvero il punto previsto dal Piano Nazionale della Prevenzione.

[78] LEGGE 5 febbraio 1992, n. 104**,** *Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate.*

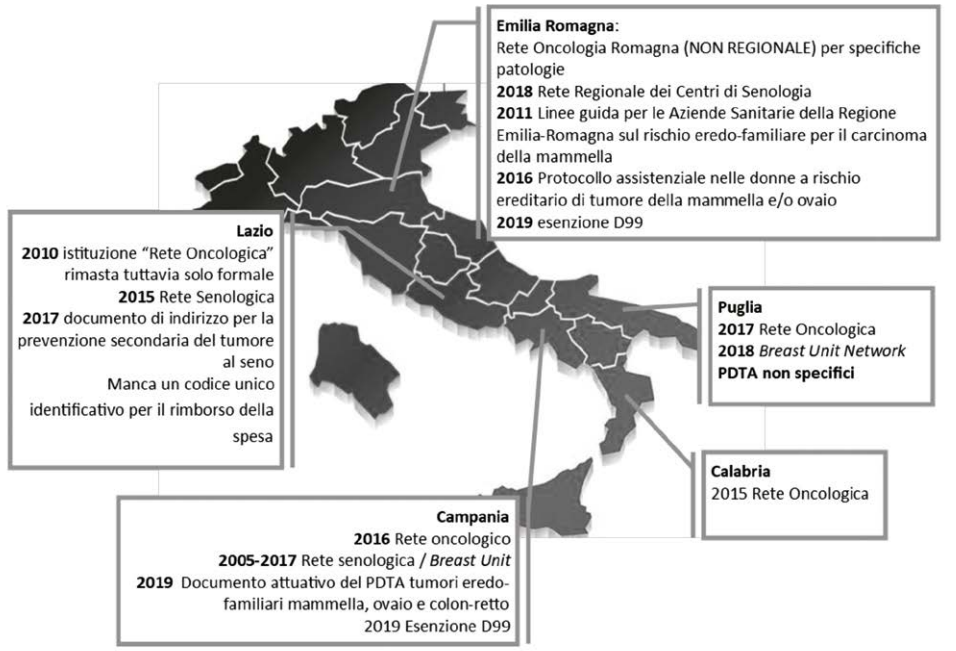


Figura 11. Esempi regionali di diversa produzione normativa in tema BRCA. Nostra elaborazione

L'analisi della produzione normativa locale, seguita dalla comparazione regionale, evidenzia una situazione molto frammentaria, rispetto all'esistenza di reti oncologiche, ***Breast Unit, PDTA*** e/o ***linee guida*** ed ***esenzione D99***[79], come riassunto nella seguente tabella.

[79] Tale tabella prende spunto da precedenti analisi comparative effettuate dalla Dott.ssa Laura Cortesi del Settore Scientifico Disciplinare di Genetica Oncologica del Dipartimento di Oncologia ed Ematologia presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena, e presentate il 18 gennaio 2019 durante il Convegno AIOM Mutazione BRCA e carcinoma ovarico: La gestione delle pazienti e dei familiari.

Regione	Stato Rete Oncologica	Stato Breast Unit	Stato PDTA/ Linee guida BRCA	Stato Esenzione D99
ABRUZZO	Diverse reti per differenti patologie oncologiche	Delibera 340/2017 RETE SENOLOGICA (centri screening, di diagnostica clinica e centri di senologia) Sistema *Hub&Spoke*	Delibera 340/2017, da pag. 72 fa riferimento a rete senologica e PDTA tumore mammario aspecifico	
BASILICATA	D.G.R. n. 2104/2005 rete oncologica La rete oncologica non è mai partita	Delibera 1152/2017 Recepimento accordo Stato-Regioni su linee indirizzo modalità organizzative rete centri senologia Mancano, però, le Breast Unit	PDTA momentaneamente fermi	Al momento non esiste ufficialmente esenzione, ma è utile sottolineare che nel mese di gennaio 2020 la Regione aveva preso un impegno sul discorso di estendere la gratuità del test anche ai familiari
CALABRIA	DCA 10/2015 Rete oncologica calabrese			
CAMPANIA	Decreto Commissariale n. 98 del 20/9/2016 Rete Oncologica Campana (ROC)	LEGGE REGIONALE N. 20 del 9 novembre 2005 “Istituzione Unità di Senologia - Breast Unit” Deliberazione Giunta Regionale n. 419 del 12/07/2017 Recepimento Linee di indirizzo sulle modalità organizzative ed assistenziali della rete dei Centri di Senologia	Decreto n.100/2019 (documento già elaborato dal 2018) Approvazione Documento attuativo del PDTA tumori eredo-familiari mammella, ovaio e colon-retto PDTA Aggiornato a marzo 2020	Decreto n.100/2019 esenzione

EMILIA-ROMAGNA	Rete Oncologia Romagna (NON REGIONALE) + Rete regionale per specifiche patologie (es. centri senologia, oppure per il trattamento della neoplasia ovarica) Esiste un organismo di coordinamento della rete oncologica	Delibera N. 345 del 12/03/2018 Rete Regionale dei Centri di Senologia	DGR 220 del 2011 Rischio eredo-familiare per il carcinoma della mammella - Approvazione linee guida per le Aziende Sanitarie della Regione Emilia-Romagna Protocollo assistenziale nelle donne a rischio ereditario di tumore della mammella e/o ovaio N° 91 - 2016	Esenzione D99 dal 2012
FRIULI-VENEZIA GIULIA	Delibera 2049/2019 Istituzione Rete Oncologica (*Hub&Spoke*)	Delibera 2139/2019 Recepimento accordo Stato-Regioni su linee indirizzo modalità organizzative rete centri senologia	DICEMBRE 2014 vari PDTA per l’area vasta giuliano isontina, tra cui neoplasia mammaria (allegati 15 e 16 su eleggibilità al test e monitoraggio rischio)	
LAZIO	Decreto del Commissario ad Acta n. U00059/ 2010 avente ad oggetto “Rete Oncologica”. Pur trattandosi di un provvedimento formalmente in vigore, sostanzialmente non produce più alcun tipo di effetto sull’organizzazione delle cure. Peraltro, a superamento parziale del contenuto della DCA n. 59/2010 sono intervenuti, nell’ultimo quinquennio, numerosi provvedimenti che hanno disciplinato i percorsi per la gestione di alcune patologie oncologiche	DCA n. U0038 del 03/02/2015, Rete Senologica	DCA 189/2017 Approvazione documento di indirizzo per la prevenzione secondaria del tumore al seno Viene fatto riferimento anche alla rete dei laboratori di genetica medica per la gestione del rischio	Per il rimborso del test sia germinale che somatico non esiste un codice identificativo specifico, ma il rimborso avviene attraverso la combinazione di più codici relativi ai blocchi di sequenza analizzati

LIGURIA	Delibera Giunta Regionale n°1281 del 28 ottobre 2005 Rete oncologica	DGR 1244/2015 approvazione documento tecnico definizione dei centri di senologia /Breast Unit in applicazione della DGR 54 /2015 e provvedimenti conseguenti. Delibera regionale n. 622 del 8 luglio 2016 Breast Unit	Delibera regionale n. 978 del 28 ottobre 2016 Linee guida regionali (LGR) per le sindromi ereditarie ad alto rischio di cancro (sindrome mammella-ovaio e sindromi associate ad un alto rischio di carcinoma del colon-retto)	DGR 413 del 26/5/2017 Esenzione D99
LOMBARDIA	D.G.R. n. X/1185/2013 Rete oncologica	Breast Unit network IX/4882 del 21/02/2013 2016 Breast Unit DELIBERAZIONE N° X / 5119 Seduta del 29/04/2016 Ulteriori determinazioni in merito alla rete regionale lombarda dei centri di senologia – “Breast Units network”	In elaborazione N° X / 5119/2016 Programma regionale lombardo per la gestione degli individui con predisposizione genetica allo sviluppo di tumore della mammella e dell’ovaio. Con la Delibera del 2.7.2019, passa la mozione per creazione Breast Units, PDTA specifici su mutazioni BRCA e esenzione totale anche per prestazioni correlate	X / 3933 del 4/8/2015 Esenzione D99 su esami di sorveglianza
MARCHE	DELIBERAZIONE n. 274 del 09 febbraio 2010 Rete oncologica regionale marchigiana	Delibera della giunta 459/2016 che prevede sistema *Hub&Spoke* per senologia, recepimento linee indirizzo modalità organizzative rete centri senologia	In corso percorso di elaborazione PDTA (non esistono, tuttavia, documenti pubblici)	Mozione n. 358 presentata in data 27 aprile 2018 Attivazione percorso di esenzione per donne con mutazione BRCA1 e BRCA2
MOLISE		Decreto n.44/2017 Recepimento accordo Stato-Regioni su linee indirizzo modalità organizzative rete centri senologia		

PIEMONTE	Rete Oncologica istituita assieme alla Valle d’Aosta DGR n.31-4960 del 28.11.2012	Deliberazione Giunta Regionale n. 38-852/2014 Individuazione dei criteri e dei requisiti per l’identificazione dei Centri di Senologia (Breast Unit), nell’ambito della Rete Oncologia del Piemonte e della Valle d’Aosta DGR 27/2015 Recepimento accordo stato-regioni su linee indirizzo modalità organizzative rete centri senologia	Giunta Regionale 29 marzo 2019, n. 71-8681 Disposizioni in merito alla diagnosi precoce del tumore della mammella e dell’ovaio in persone con riscontro di rischio eredo-familiare	Ordine del giorno n. 1321 del 03.07.2018 esonero dalla compartecipazione alla spesa per i soggetti residenti in Regione Piemonte arruolati nei percorsi di screening del BRCA. L’esenzione D99 è valida per i parenti delle pazienti con carcinoma ovarico e mammella. Se il test è negativo rimane a carico del paziente, altrimenti è rimborsato dal SSN
PUGLIA	DGR 221/2017 Rete oncologica pugliese	DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 22 maggio 2018, n. 854 Istituzione della Breast Unit network - Centri pugliesi di senologia: definizione dei criteri organizzativi di funzionamento e monitoraggio Nel 2020 organizzazione in *Hub&Spoke*	Nella delibera del 2018 si parla anche di rischio eredo familiare ma senza specifiche Il PDTA è ancora in fase di implementazione (non PDTA specifici)	Il test viene eseguito e rimborsato come esame genetico e sommatoria di sequenzamenti
SARDEGNA	D.G.R. 38/12-2015 Riorganizzazione rete ospedaliera, con previsione reti per singole patologie, tra cui quella oncologica (*Hub&Spoke*)	Individuazione di 3 *Breast Unit* con Delibera del consiglio regionale 25 ottobre 2018	In corso percorso di elaborazione PDTA (non esistono, tuttavia, documenti pubblici)	

SICILIA	Decreto Assessoriale 11 novembre 2014 Rete oncologica	Decreto assessoriale 339/2018, Recepimento Linee di indirizzo sulle modalità organizzative ed assistenziali della rete dei Centri di Senologia	Decreto 20.12.2020 Aggiornamento del PDTA approvato nel 2019 (15 gennaio 2019)	Decreto 20.12.2019 esenzione D99 Introdotto anche su pazienti con adenocarcinoma pancreatico
TOSCANA	DELIBERAZIONE 29 luglio 2003, n. 140 Rete oncologica toscana	Delibera N 272 del 31-03-2014 Riordino della Rete chirurgica oncologica toscana: primi indirizzi alle Aziende Sanitarie per la costituzione della Rete dei Centri di Senologia e requisiti organizzativo-assistenziali degli stessi Delibera N 268 del 04-03-2019 Rete Oncologica Regionale - Istituzione Rete Clinica Senologica	Rimodulazione PDTA anno 2018 e anno 2019: al progetto n. 25 Implementazione di un modello regionale integrato per i soggetti con storia familiare di tumore alla mammella (percorsi clinico-diagnostici e di riduzione del rischio) Delibera N 1370 del 10-12-2018 approvazione protocollo di sorveglianza, approvazione percorso di approfondimento e valutazione del rischio per pazienti con mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2	Delibera N 1370 del 10-12-2018, esenzione D99
TRENTINO-ALTO ADIGE	DGR 131/2013 Approvazione del modello di certificazione per la Chirurgia oncologica in Alto Adige	MOZIONE N. 179/2017 istituzione presso l'ospedale S. Chiara della *Breast Unit* (unità mammaria interdipartimentale) approvata dal Consiglio della Provincia autonoma di Trento	PDTA non ancora in programma	Provincia autonoma Bolzano, delibera giunta 241/2019 Aggiornamento della deliberazione della Giunta Provinciale n. 2568 del 15.06.1998: nomenclatore tariffario provinciale di specialistica ambulatoriale, di

		Istituzione del centro senologico Alto Adige Due fasi 2013-2014/2015		diagnostica strumentale e di laboratorio. Delibera per test genomico per pazienti con carcinoma mammario avanzato (solo paziente; non parenti costo € 1.200)
UMBRIA	DGR 1662/2008 e 268/2018 Rete oncologica	DGR 55/2016 Recepimento accordo Stato-Regioni su linee indirizzo modalità organizzative rete centri senologia		
VALLE D’AOSTA	Rete Oncologica istituita assieme al Piemonte DGR n.31-4960 del 28.11.2012	Deliberazione Giunta Regionale n. 38-852/2014 Individuazione dei criteri e dei requisiti per l’identificazione dei Centri di Senologia (*Breast Unit*), nell’ambito della Rete Oncologia del Piemonte e della Valle d’Aosta DGR 27/2015 Recepimento accordo Stato-Regioni su linee indirizzo modalità organizzative rete centri senologia	In corso percorso di elaborazione PDTA	
VENETO	Delibera della Giunta Regionale n. 2067 del 19 novembre 2013, ha istituito la Rete Oncologica Veneta (ROV)	Delibera n. 1173 del 8 luglio 2014 ha istituito le Rete regionale dei Centri di Senologia DGR 1693/2017 *Breast Unit*	Decreto n. 125 del 10 novembre 2017 Percorso operativo clinico-diagnostico per l’identificazione, diagnosi, sorveglianza e prevenzione di soggetti a rischio eredo-familiare	DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 1852 del 06 dicembre 2019 Esenzione

Tabella 4. L’implementazione normativa a livello regionale di reti oncologiche, *Breast Unit*, PDTA BRCA specifici ed Esenzione D99

4.2.1 La comparazione tra Regioni dalla voce dei pazienti. Una *survey*

Per meglio comprendere quale sia, oggi, la situazione di implementazione normativa a livello regionale, Fondazione The Bridge ha condotto una sintetica *survey* resa possibile dalla collaborazione di aBRCAdabra Onlus[80], tra giugno e settembre del 2020. La *survey*, in forma di questionario a risposta chiusa, è stata sottoposta ai referenti regionali dell'associazione, non ancora presente su tutto il territorio, ma comunque altamente rappresentata. Tra le venti Regioni italiane, abbiamo ricevuto risposte dai referenti di undici: Abruzzo, Campania, Emilia-Romagna, Liguria, Piemonte, Provincia di Trento, Puglia, Sardegna, Toscana, Trentino-Alto Adige e Toscana.

Dall'analisi delle risposte emerge come quasi tutti i referenti riferiscano una sostanziale compresenza di normative afferenti ai diversi strumenti regolatori (***Rete Oncologica***, ***Breast Unit***, ***Linee Guida/PDTA***, ***esenzione D99***) del percorso dei pazienti BRCAmutati e dei loro familiari. Si denota, come rilevante, il fatto che solo quattro Regioni abbiano prodotto ***PDTA*** specifici e cinque prevedano l'esenzione.

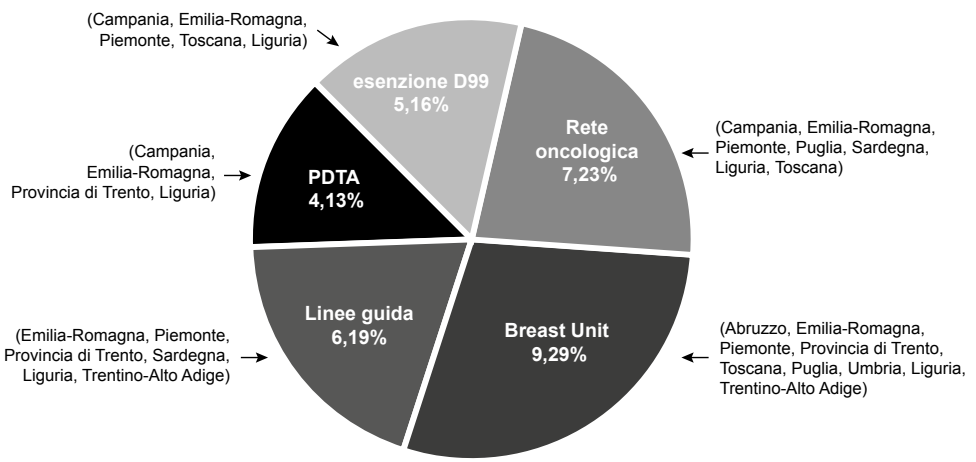


Figura 12. Strumenti regolatori esistenti a livello regionale per la gestione del percorso dei pazienti BRCAmutati e dei loro familiari. Nostra elaborazione

L'implementazione normativa nella prassi è stata giudicata scarsa in ogni ambito in Abruzzo e Campania, migliorabile in Sardegna, Trentino-Alto Adige e Liguria, buona in Piemonte e Toscana. La Provincia di Trento, invece, mostra una buona implementazione sia complessivamente che per quanto riguarda i percorsi inerenti al tumore alla

[80] Associazione di pazienti che si occupa del tema BRCA dal 2015 http://www.abrcadabra.it/.

mammella; è invece valutato come ottimo il percorso attinente al tumore ovarico.

Per quanto concerne l'esistenza o meno di ***PDTA*** specifici, la maggior parte dei referenti (cinque, corrispondenti a Campania, Emilia-Romagna, Sardegna[81], Liguria e Toscana) hanno indicato la presenza di percorsi diversi a seconda delle patologie (es. tumore ovarico, tumore alla mammella). La Provincia di Trento ha un ***PDTA*** per il solo tumore mammario, mentre Piemonte e Toscana sono totalmente privi di percorsi.

Per quanto invece riguarda la presa in carico dei familiari del paziente mutato, sette referenti hanno indicato la presenza di un percorso apposito, prescindente da una definizione normativa specifica. Tuttavia, a tale presenza non corrisponde necessariamente un'implementazione di qualità, avendo i referenti sottolineato un livello scarso in Sardegna e Umbria, migliorabile in Campania e Piemonte, buono in Emilia-Romagna e Liguria e ottimo solo nella Provincia di Trento.

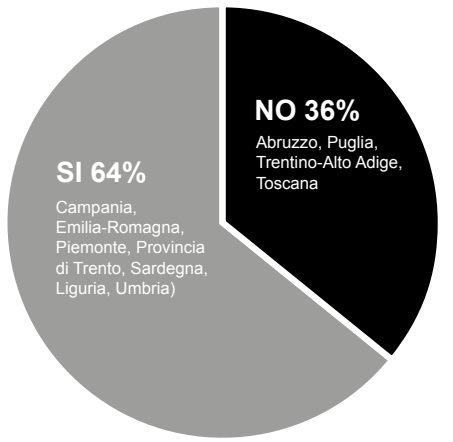


Figura 13. Esistenza di percorsi di presa in carico dei familiari dei pazienti BRCAmutati. Nostra elaborazione

Rispetto all'esistenza o meno nelle Regioni di una struttura organizzativa che permetta ai parenti di familiari BRCAmutati con neoplasie o a coloro che sospettano una mutazione di ottenere le informazioni adeguate per procedere con eventuale consulenza genetica, la gran parte dei rispondenti ha confermato l'esistenza di un servizio apposito per l'accesso a questionari preliminari che possano facilitare il compito di scrematura dei casi eleggibili al *counseling* (Abruzzo, Campania, Piemonte, Provincia di

[81] Si fa qui presente, tuttavia, che il referente per la Sardegna alla domanda 1 non aveva dato conto dell'esistenza di alcun PDTA. È quindi probabile che si faccia riferimento a percorsi esistenti ma non ancora normati.

Trento, Puglia, Emilia-Romagna, Sardegna, Trentino-Alto Adige e Liguria). In Toscana esistono centri che offrono direttamente la consulenza a chiunque la richieda, senza precedenti scremature, mentre in Umbria solo l'Ospedale di Perugia ha un servizio di consulenza genetica da parte di un oncologo esperto in mutazioni BRCA.

Sul tema della percezione della comunicazione rispetto ai criteri di accesso al test genetico e alla sua utilità, a livello nazionale e regionale, i referenti la ritengono in parte buona in merito all'utilità, ai limiti del test BRCA e in termini di prevenzione, in parte migliorabile a ogni livello per far comprendere quando e perché richiedere l'accesso alla consulenza genetica e alla somministrazione di test. Nessuno dei rispondenti ha qualificato la comunicazione come confusa o contraddittoria.

In conclusione, comparando quanto emerso dall'analisi normativa rappresentata dalla tabella 4 del paragrafo precedente, non risultano particolari discrepanze rispetto alle dichiarazioni dei referenti dell'associazione.

4.3 I modelli organizzativi emersi in merito alla presa in carico dei pazienti BRCA mutati e alla familiarità

Gli spunti di seguito proposti - rispetto a un possibile ***modello organizzativo*** ottimale - sono frutto di riflessioni svolte con i testimoni privilegiati intervistati nel corso del lavoro di approfondimento soprattutto in merito alla situazione del territorio lombardo. Si tratta di indicazioni che tengono conto della molteplicità di approcci presenti e delle esperienze di altri contesti considerate interessanti e riproponibili.

4.3.1 La gestione del test BRCA

Il primo nodo organizzativo affrontato ha riguardato l'organizzazione a livello regionale dei centri in grado di gestire i test BRCA 1 e 2. È importante sottolineare la differenza tra esecuzione del test e sua analisi; nel primo caso si tratta dell'azione di prelievo di tessuto (***test somatico***) o di sangue, facilmente eseguibile in qualsiasi struttura. Nel secondo caso, invece, ci si riferisce alle procedure di indagine su tali tessuti, procedure che devono essere eseguite in laboratori appositi.

Esistono due approcci possibili: la concentrazione dei test in poche strutture abilitate, secondo il modello ***Hub&Spoke***[82], oppure un modello più diffuso, con tutti o buona parte degli ospedali in grado di gestire l'attività d'analisi. Vantaggi e svantaggi sono presenti in entrambi i modelli, e una risposta unica è resa difficile dal sommarsi

[82] Adottato dall'Emilia-Romagna per il test BRCA e da Regione Lombardia per il trattamento della terapia HCV (Epatite C).

di situazioni diverse a seconda dei territori di riferimento e della tipologia di centri che erogano il servizio.

A favore della capillarità delle strutture in grado di analizzare i test BRCA si evidenzia, come primo fattore, la maggior facilità e rapidità di accesso al test e ai suoi risultati da parte delle pazienti, elemento centrale non tanto rispetto al carcinoma ovarico, caratterizzato da alta complessità terapeutica e percentuali di sviluppo più sporadiche, quanto al tumore alla mammella che presenta numeri di assoluto rilievo e quindi possibili liste di attesa più lunghe presso i centri di più grandi dimensioni. Evidentemente, orientarsi verso l'esecuzione e l'analisi del test BRCA in più ospedali per le pazienti con tumore alla mammella, renderebbe conseguente la possibilità di svolgerlo anche per il tumore ovarico.

Nella valutazione dei due diversi modelli va considerata, inoltre, una variabile molto importante, soprattutto nel caso del carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado: il tempo. Il tumore ovarico è una patologia in cui l'esame BRCA è centrale per l'individuazione della terapia[83], e richiede risultati rapidi per la presa in carico, quantificabili in quattro/sei settimane al massimo. Un problema è, dunque, comprendere se a un più rapido accesso alla struttura ospedaliera del territorio, elemento chiave per affrontare efficacemente la patologia, corrisponda un più o meno celere accesso al test BRCA e, soprattutto, alle evidenze che possano circoscrivere la diagnosi in relazione alla variante patogenetica. La nuova possibilità terapeutica per le pazienti con carcinoma ovarico BRCAmutate, rappresentata dai PARP-inibitori, ha messo in grossa crisi il sistema organizzativo regionale, imponendo tempistiche molto brevi a strutture abituate a processi con ritmi più agevoli.

Per approfondire il problema abbiamo svolto interviste con patologi, oncologi, ginecologi e amministratori di strutture ospedaliere lombarde con caratteristiche differenti, alla ricerca di elementi che potessero entrare in una riflessione organizzativa. Le principali variabili considerate hanno riguardato il grado di specializzazione della struttura di cura e le sue dimensioni.

Va innanzitutto sottolineato che, per svolgere in modo adeguato i test e ottenere risultati attendibili, Regione Lombardia richiede che le strutture eseguano un numero di prestazioni annue pari ad almeno 600 ***analisi citogenetiche***, livello possibile solo nei centri e laboratori specialistici di riferimento[84].

Una prima considerazione da fare è che esiste una differenza considerevole

[83] Si veda, a tal proposito, il capitolo 3, paragrafo 3.2.

[84] D.g.r. Regione Lombardia n. 7466 del 04/12/201 *Requisiti minimi autorizzativi delle attività di laboratorio di genetica medica.*

nell'approccio organizzativo alla cura del carcinoma ovarico tra le poche strutture oncologiche di riferimento a livello lombardo e gli ospedali generalisti che hanno anche reparti di ginecologia o oncologia. Questo non solo rispetto alla possibilità di effettuare il test BRCA, somatico e germinale, quanto alle modalità gestionali associate all'esito dell'esame.

Nei centri specializzati l'esecuzione del test BRCA somatico è una prassi diffusa e consolidata, tale da non comportare più alcun serio problema gestionale, se non di tipo episodico. Non sembra potersi dire lo stesso rispetto agli ospedali generalisti e nei centri più piccoli, dove la decisione di far accedere la paziente al test BRCA somatico è meno frequente, anche sotto il punto di vista della strumentazione disponibile, spesso limitata alla possibilità di eseguire solo il ***test germinale***[85].

Tutti gli ospedali contattati durante la ricerca consentono, ove ritenuto necessario, l'esecuzione del test BRCA, ma a variare è la procedura di analisi dei campioni di tessuto o sanguigni prelevati: interna alla struttura per alcuni ed esternalizzata per altri, in alcuni casi automatica, in altri legata a decisioni dell'equipe, di routine o solo in casi specifici.

È interessante notare come, a fronte del fatto che moltissimi ospedali italiani possiedano l'attrezzatura in grado di analizzare il test BRCA, i centri che poi in concreto seguano il processo fino alla sua conclusione siano in realtà molto pochi. Le strumentazioni si usano per tutti i tipi di analisi di tessuti tumorali; a livello di costo, più che l'acquisizione dei macchinari, sono i prodotti da utilizzare per l'esame che incidono e comportano spese importanti, spese che devono essere assorbite da ***economie di scala***. Il nodo non è quindi tecnico, quanto organizzativo: il test BRCA è estremamente complesso da gestire e la specializzazione del personale dedicato comporta tempi di addestramento molto lunghi.

Le criticità segnalata dai centri con minore specializzazione sono legate, quindi, non tanto al mancato possesso dell'attrezzatura necessaria, quanto alle limitate risorse umane presenti in ***Anatomia Patologica*** e alla ***curva di apprendimento*** del personale per l'esecuzione del ***test somatico*** che, ad oggi, limita la capacità, in termini numerici, di esecuzione dei test.

Rispetto al numero minimo di 600 test eseguiti e analizzati all'anno per poter rispondere ai requisiti di attendibilità, va sottolineato come anche importanti centri specializzati muniti della strumentazione necessaria e in grado di fornire un esito, non sempre riescano a soddisfare il riferimento quantitativo.

In questo senso è essenziale che le strutture che non hanno i numeri e le competenze

[85] A tal proposito, si veda il capitolo 3, paragrafo 3.2.

per svolgere con efficacia il test BRCA si affidino a un laboratorio con alti volumi, che veda e tratti molti esami, sia per motivi di professionalità e aggiornamento scientifico e tecnico, sia per questioni di efficienza nella lettura dei risultati.

I diversi elementi emersi inducono a far ritenere che, al di là di un approccio terapeutico sul modello ***Hub&Spoke***, per la sola fase diagnostica relativa all'analisi dei test sia opportuna un'organizzazione fortemente accentrata in pochi centri molto specializzati, sulla scorta di quanto avviene per esempio in Germania, dove solo quattro laboratori svolgono questo test.

Altro elemento chiave riguarda la valutazione periodica degli esami. Anche in questo caso le strutture più grandi e specializzate hanno la possibilità di svolgere scambi con partner internazionali per un continuo controllo dei processi, cosa preclusa, anche per motivi di costi, a quelle di più piccole dimensioni.

Se nel caso del tumore alla mammella è importante sviluppare modelli di accesso al test BRCA che prevedano una diffusione capillare di centri in grado di analizzarlo, relativamente al tumore ovarico, primo oggetto di questo studio, sarebbe preferibile parlare di centri di eccellenza con competenza riservata al trattamento di una patologia caratterizzata da piccoli numeri a grande complessità. Il concetto di *hub*, inteso come centro in grado di centralizzare alcune funzioni, come lo svolgimento del test BRCA, viene nel caso del tumore ovarico a sommarsi a quello di centro ad alta specializzazione: pochissime strutture in grado di approcciare efficacemente una patologia che, per tempi di intervento, complessità chirurgica e diagnostica, necessita di approccio pluridisciplinare.

4.3.2 I percorsi di presa in carico. L'esempio della paziente con neoplasia all'ovaio e sospetta mutazione BRCA

Sempre in termini organizzativi, un elemento essenziale da considerare riguarda la gestione della presa in carico dei pazienti con neoplasia e possibile mutazione BRCA. Per chiarire portiamo l'esempio del percorso della paziente con tumore ovarico.

Una prima distinzione va fatta tra le strutture che affidano la paziente al ginecologo e quelle che la mettono in carico all'oncologo, anche se la soluzione adottata dalle strutture più specializzate e di maggior dimensioni (casi meno diffusi) è la presenza di un ginecologo-oncologo, la figura specialistica considerata più in grado di offrire risposte alla complessità della malattia.

Con la presa in carico della paziente, viene introdotto l'intervento d'equipe, comprendente diverse figure professionali, tra cui uno psicologo con specifica competenza a trattare pazienti oncologici, il genetista, l'oncologo e il ginecologo, oltre

al personale di supporto.

Quello della presenza del genetista, è un tema centrale nella gestione del carcinoma ovarico e dell'intervento preventivo a livello familiare. La figura del genetista è unanimemente considerata essenziale per gestire il test BRCA, ma altrettanto unanimemente è chiarito come si tratti di una figura spesso assente dall'organigramma; la scarsa capillarità dei genetisti, ancora pochi a livello territoriale, e il conseguente grande carico di lavoro, rappresentano indubbiamente gli ostacoli principali al loro coinvolgimento attivo e costante alle equipe multidisciplinari.

Inoltre, i centri con più pazienti ritengono che il problema debba leggersi in due modi diversi a seconda che si stia trattando l'accesso tempestivo alla terapia o che si stia ragionando sulla prevenzione familiare. Da una parte si è puntato all'implementazione delle competenze dell'oncologo che, soprattutto nelle strutture specializzate, ha ormai acquisito la capacità di utilizzare l'esito del test BRCA per procedere con sicurezza alla cura del paziente; in questo caso il genetista diventa figura centrale nella gestione della ***familiarità*** in fase successiva e ricopre un ruolo di consulenza nei casi più complessi, sia per l'approfondimento dei livelli di rischio che per capacità comunicativa.

Un secondo modello, ricalcando invece le direttive già presenti in diversi ***PDTA***, vede il genetista attivo e presente sia nell'equipe di presa in carico della paziente mutata che nella relazione con i familiari della stessa una volta assodata la positività dell'esito del test.

4.3.3 Il percorso di approfondimento della familiarità

Se la gestione e l'interpretazione dei risultati dei test BRCA 1 e 2 su paziente con ***neoplasia maligna*** conclamata possono essere appannaggio anche di un oncologo di esperienza, altrettanto non può affermarsi per quanto riguarda la ricerca di una ***familiarità*** e la successiva proposta di eventuali interventi di ***follow-up***. La specializzazione del genetista in questi casi è considerata essenziale, considerato che le variabili in gioco sono molte e i livelli di rischio sono da valutare caso per caso.

La lettura dei risultati del ***test germinale*** è per lo più appannaggio del genetista ma, dal confronto con i nostri interlocutori, sono emersi alcuni elementi interessanti.

In merito alla frequenza con cui si procede alla fase di analisi della ***familiarità***, solo i centri più specializzati hanno la possibilità di affidare direttamente al genetista la paziente, perché già presente nell'organico della struttura: in molti casi, quando si tratta di centri non specializzati, questa fase viene delegata ai centri di eccellenza oppure lasciata all'iniziativa della paziente stessa.

Rispetto alla figura del genetista, comunque, risulta assai diverso spiegare alla paziente, già malata, che ha una predisposizione genetica, rispetto al dover affrontare

questo tema con un familiare sano: nel primo caso ginecologi e oncologi hanno tutte le competenze comunicative per farlo, ovviamente con diversi stili e capacità di approccio, mentre nel secondo è importante poter contare su una specializzazione *ad hoc*, che solo il genetista possiede.

4.3.4 Esemplificazione dei modelli organizzativi

Non volendo in questa sede proporre una soluzione univoca, ma piuttosto un quadro delle modellizzazioni possibili, già in essere o potenzialmente applicabili, si ritiene di poter enucleare tre tipologie, secondo quanto assunto dai paragrafi precedenti:

- il modello ***Hub&Spoke***: già attivo in alcune Regioni, prevede la concentrazione della casistica più complessa in un numero limitato di centri (*hub*) con una connessione fortemente integrata, in termini di monitoraggio e ***follow-up***, con centri ospedalieri periferici (*spoke*);
- il modello dell'equipe multidisciplinare: già attivo in alcune strutture, prevede l'attivazione di un'equipe che comprenda nell'organico anche il genetista;
- il modello del/i centri ultra-specializzati: in considerazione dei numeri poco elevati dell'incidenza del tumore ovarico derivante da mutazione BRCA, questo modello potrebbe basarsi sull'individuazione di uno o più centri altamente specializzati che possano prendere in carico tutto il percorso.

A prescindere da questa suddivisione, in tutte e tre le modellizzazioni si potrebbe ritenere auspicabile anche un coinvolgimento del territorio in termini di ***primary care***, con l'affidamento di alcuni compiti anche al medico di medicina generale. Sempre da quanto emerso dalle interviste, sono state proposte due opzioni alternative:

- Il medico di base potrebbe fare informazione a livello ambulatoriale sulla ***familiarità***, anche con dépliant, fogli informativi e manifesti che rimandino a un colloquio di approfondimento; potrebbe essere di stimolo per il paziente per fare domande da sottoporre al MMG che, a sua volta, avrebbe modo di approfondire il tema, anche a livello di anamnesi familiare.
- Il medico di base dovrebbe limitarsi all'informazione in studio, su domanda espressa, senza previa diffusione di materiale per evitare che si ingeneri preoccupazione e allarme nei pazienti, ingiustificati sulla scorta delle effettive possibilità di avere una ***familiarità*** per un tumore per cui sia utile il test BRCA e un eventuale intervento preventivo.

Ultimo elemento da considerare è che il medico di medicina generale, in un sistema a rete correttamente costruito, potrebbe/dovrebbe collaborare con la struttura ospedaliera di cura sia per la continuità della terapia nel caso di paziente con neoplasia

BRCAmutato ("*spoke* dello *spoke*") che per il monitoraggio successivo all'esito positivo del test nel caso dei familiari. Ovviamente perché ciò accada è indispensabile uno scambio di informazioni e competenze che ad oggi non è ancora strutturato.

5. Analisi dei costi associati al test genetico per l'investigazione delle mutazioni BRCA in pazienti con sospetto tumore all'ovaio

[A cura di Umberto Restelli[1],[2], Sofia Silvola[1], Davide Croce[1]
1. Centro sull'Economia e il Management nella Sanità e nel Sociale, LIUC Business School, Castellanza (VA), Italia
2. School of Public Health, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa]

5.1 Premessa

L'obiettivo del presente capitolo è quello di indagare i costi correlati al percorso della paziente con sospetto tumore ovarico in Regione Lombardia. L'analisi è stata condotta attraverso una *review* strutturata della letteratura, ovvero una ricerca di pubblicazioni scientifiche con l'obiettivo di riassumerne e riportane i risultati, in relazione ai ***costi diretti***, ovvero tutte le risorse sanitarie e non sanitarie associate alla malattia (es. farmaci, terapie, visite, esami di laboratorio, attività diagnostica, assistenza domiciliare, ospedalizzazioni e anche, servizi sociali, assistenza domestica, trasporti, assistenza dei familiari) e ***indiretti***, ovvero risorse non direttamente imputabili alla malattia, sia dei pazienti che dei familiari (es. giornate di lavoro perse da parte del paziente o del ***caregiver***, la persona che si prende cura del soggetto affetto dalla patologia), relativi al percorso diagnostico terapeutico e assistenziale nel contesto italiano.

La review ha evidenziato un'assenza di dati di letteratura relativi al contesto italiano, portando alla scelta di considerare i dati relativi a tre analisi condotte in ambito europeo, che verranno presentati nella seconda parte della presente sezione.

Mediante il percorso identificato sulla base delle interviste condotte con gli esperti coinvolti è stato possibile strutturare un'analisi del processo di gestione della paziente, sono state quindi definite tutte le attività sanitarie correlate alla patologia nonché le risorse umane e materiali coinvolte, considerando i costi sanitari diretti dello stesso, dal punto di vista del Servizio Sanitario Regionale Lombardo.

Inoltre, la mancanza dati di letteratura in relazione ai ***costi indiretti*** e la mancata possibilità di svolgere una indagine *ad hoc* con il coinvolgimento di pazienti e familiari, non ha permesso di identificare questa categoria di costi. In relazione a quest'ultima, sono state comunque formulate alcune riflessioni nell'ultima sezione.

5.2 Review della letteratura

Con lo scopo di verificare la presenza in letteratura di analisi economico-sanitarie[86] dei processi relativi allo svolgimento dei test genetici oncologici rispetto alle mutazioni dei ***geni*** BRCA1 e BRCA2, con focus specifico sul tumore ovarico, è stata effettuata una *review* strutturata. L'impostazione della ricerca è stata volutamente ampia, in modo da permettere l'inclusione di tutti i risultati che potessero riportare informazioni circa la valorizzazione economica del percorso di interesse, assumendo il punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale, nonché quello del paziente.

La ricerca è stata svolta nel mese di Ottobre 2019, mediante il motore di ricerca PubMed, contenente prevalentemente letteratura biomedica e basato sul database MEDLINE.

In prima battuta, è stata utilizzata la seguente stringa di ricerca: *BRCA [All Fields] AND indirect [All Fields] AND ("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]).*

Avendo un focus specifico sui ***costi indiretti*** questa ricerca ha prodotto solo due risultati, che a valle di una lettura di titolo e abstract, si sono rivelati non coerenti con l'obiettivo dell'analisi.

> Nel primo caso a causa della mancanza di dati quantitativi e nel secondo caso perché inerenti ad una patologia diversa da quella di interesse[87] [88]. In particolare, l'articolo di Lippi e colleghi (2017) affronta il tema delle mutazioni BRCA, senza però affrontarlo in termini economici.[87] L'analisi di Sasser e colleghi (2005) si focalizza sul tema economico relativo all'osteoporosi, al tumore al seno e ai disturbi cardiovascolari, non trattando il tumore ovarico e non valorizzando economicamente le attività legate alla conduzione dei test per le mutazioni BRCA.[88]

È stata quindi svolta una seconda review della letteratura, ampliando la precedente, utilizzando la seguente stringa di ricerca: *BRCA [All Fields] AND ("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms]*

[86] Tra le analisi economico-sanitarie più frequentemente utilizzate troviamo approcci volti a valutare la sostenibilità finanziaria degli investimenti (analisi di impatto sul budget) o a valutare l'efficienza nell'allocazione delle risorse correlate a investimenti in una o più tecnologie sanitarie (ad esempio, ***analisi di costo-efficacia***, analisi di costo-utilità e analisi di costo-beneficio).

[87] Lippi G., Mattiuzzi C., Montagnana M., *BRCA population screening for predicting breast cancer: for or against?*, in "Ann Transl Med.", Jul;5(13):275, 2017.

[88] Sasser A.C., Rousculp M.D., Birnbaum H.G., Oster E.F., Lufkin E., Mallet D., *Economic burden of osteoporosis, breast cancer, and cardiovascular disease among postmenopausal women in an employed population*, in "Womens Health Issues"; May-Jun;15(3):97-108, 2005.

OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]).

In questo modo, è stato possibile considerare tutte le pubblicazioni inerenti ai costi nel contesto delle mutazioni dei ***geni*** BRCA. Dalla *review* sono emersi 217 risultati, comprendenti i due risultati prodotti dalla ricerca precedente. Sono state quindi escluse le pubblicazioni inerenti contesti caratterizzati da logiche organizzative diverse da quelle nazionali, le analisi svolte in Paesi extra-europei, nonché le analisi relative a patologie differenti dal tumore ovarico.

Dalla lettura del titolo sono stati esclusi 178 risultati, in quanto non legati ad analisi economiche, ma cliniche e/o epidemiologiche, perché non inerenti al tema specifico o alla patologia oggetto dell'analisi, scritti in una lingua diversa da italiano e inglese o perché focalizzate su contesti extra-europei, quali Nord America, Sud America e Asia. I rimanenti 38 risultati sono stati analizzati mediante lettura dell'*abstract* e di questi, 15 sono stati esclusi perché non inerenti al tema o focalizzati su contesti diversi da quello di analisi. I 23 risultati rimanenti sono stati analizzati attraverso la lettura dell'articolo completo e di questi, 20 sono risultati non di interesse per l'analisi, perché non strettamente connessi al tema oggetto di indagine, come sintetizzato nella seguente figura.

Due di questi articoli, che comprendono, tra gli altri, il contesto italiano, sono stati esclusi in quanto il primo si focalizza su una analisi delle principali cause di mutazione dei ***geni*** BRCA, mentre il secondo è risultato essere un'indagine relativa all'efficacia dei metodi di test dei ***geni*** BRCA, senza affrontare il tema dei costi[89] [90]. In particolare, l'analisi condotta da Cini e colleghi (2016) tratta il tema dei fattori comuni per otto mutazioni ricorrenti nel nord-est dell'Italia, senza considerare i costi dei test ad esse correlati,[89] mentre, l'articolo di Pilato e colleghi (2012) valuta l'affidabilità di un nuovo approccio per analizzare le mutazioni genetiche BRCA.[90]

[89] Cini G., Mezzavilla M., Della Puppa L., Cupelli E., Fornasin A., D'Elia A.V., Dolcetti R., Damante G., Bertok S., Miolo G., Maestro R., de Paoli P., Amoroso A, Viel A., *Tracking of the origin of recurrent mutations of the BRCA1 and BRCA2 genes in the North-East of Italy and improved mutation analysis strategy*, in "BMC Med Genet", 6;17:11, Feb 2016.

[90] Pilato B., De Summa S., Danza K., Papadimitriou S., Zaccagna P., Paradiso A., Tommasi S., *DHPLC/SURVEYOR nuclease: a sensitive, rapid and affordable method to analyze BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer families*, in "Mol Biotechnol", Sep;52(1):8-15, 2012.

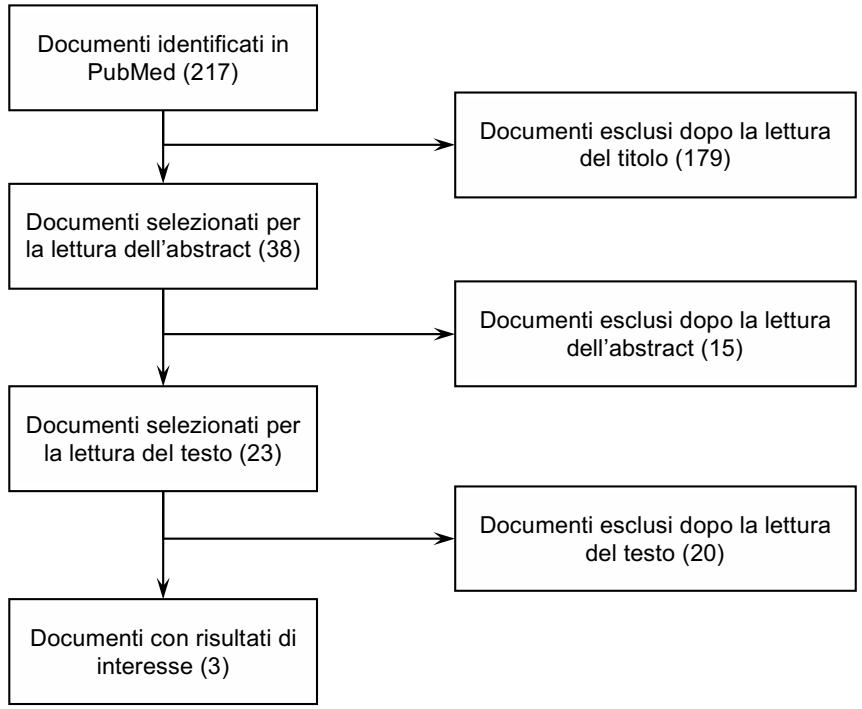


Figura 14. Review della letteratura. Nostra elaborazione

Tre pubblicazioni sono quindi risultate essere pertinenti all'analisi condotta. I contenuti degli articoli selezionati vengono prima riportati in forma sintetica e descritti successivamente con maggiori dettagli.

I tre articoli sono riferiti a contesti diversi da quello italiano, in particolare, due casi sono riferiti al Regno Unito, con un Servizio Sanitario Nazionale, simile a quello Italiano. Entrambi, infatti, sono parte di ***Sistemi Sanitari universalistici***, che garantiscono a ogni cittadino la possibilità di usufruire di prestazioni di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione su tutto il territorio nazionale senza un pagamento diretto, salvo la necessità di compartecipazioni, quali i ticket, e sono finanziati prevalentemente attraverso la fiscalità generale. Un articolo è relativo al contesto tedesco, caratterizzato invece dalla presenza di assicurazioni sociali obbligatorie di malattia, in contesto prevalentemente pubblico, sia per quanto

riguarda la rete di offerta, sia per quanto riguarda il finanziamento.[91 92 93]

A causa della mancanza di risultati relativi al contesto italiano l’analisi è stata ampliata ad altre riviste quali: *Clinico Economics - Italian Articles on Outcomes Research*, I quaderni *dell’Italian Journal of Public Health*, Farmeconomia - *Health Economics and Therapeutic Pathways e Global & Regional Health Technology Assessment*. Con il fine di includere qualsiasi risultato di possibile interesse, la stringa di ricerca utilizzata è stata: “BRCA”, ma la ricerca non ha prodotto alcun risultato utile ai nostri fini.

Pertanto, dalla ricerca di letteratura non emerge nessun risultato di interesse riferito al contesto italiano: gli unici risultati di interesse sono i tre sopracitati, riferiti a due differenti contesti europei, che verranno analizzati di seguito.

5.2.1 Risultati delle analisi farmaco-economiche in contesti europei

Eccleston et al. (2017). ***A Cost-Effectiveness Evaluation of Germline BRCA1 and BRCA2 Testing in UK Women with Ovarian Cancer***

L’analisi pubblicata da Eccleston e colleghi (2017) si pone l’obiettivo di comparare l’efficacia dell’effettuazione del test BRCA con la non effettuazione del test, su donne con carcinoma ovarico epiteliale e su parenti di primo e di secondo grado di individui positivi alla mutazione BRCA, nel contesto del Servizio Sanitario Nazionale (*National Healthcare Service* - NHS) del Regno Unito. A livello metodologico, è stato utilizzato un modello di ***analisi di costo-efficacia***, con una coorte simulata di pazienti, che include il rischio di carcinoma, sia mammario che ovarico, e i costi per le prestazioni erogate e per la gestione degli eventi avversi, nonché, la riduzione della necessità di interventi chirurgici e i tassi di mortalità associati.[91]

Una schematizzazione tradotta del modello utilizzato viene riportata nella figura seguente.

[91] Eccleston A., Bentley A., Dyer M, Strydom A., Vereecken W., George A., Rahman N., *A Cost-Effectiveness Evaluation of Germline BRCA1 and BRCA2 Testing in UK Women with Ovarian Cancer,* in “Value Health”, Apr;20(4), 2017, 567-576.

[92] Slade I., Hanson H., George A., Kohut K., Strydom A., Wordsworth S., Rahman N., *MCG programme. A cost analysis of a cancer genetic service model in the UK*, in “J Community Genet”, Jul;7(3):185-94, 2016.

[93] Müller D., Danner M., Schmutzler R., Engel C., Wassermann K., Stollenwerk B., Stock S., Rhiem K., *Economic modeling of risk-adapted screen-and-treat strategies in women at high risk for breast or ovarian cancer*, in “Eur J Health Econ”, Jul;20(5), 2019, 739-750.

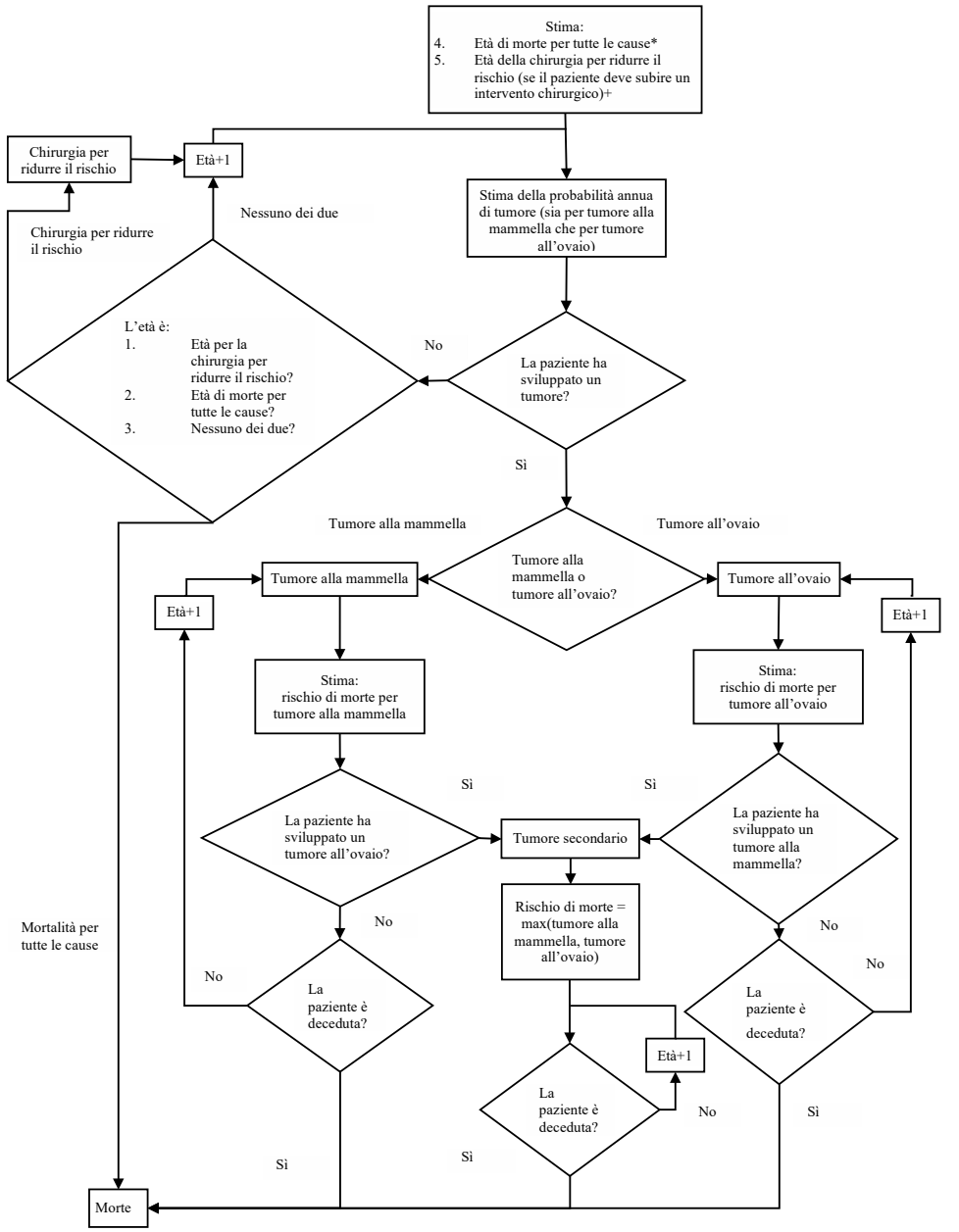


Figura 15. Schematizzazione del modello utilizzato nell’analisi da Eccleston e colleghi. Nostra traduzione da Eccleston A., et al., (2017)

La popolazione considerata nell’analisi è stata generata mediante i parametri riportati nella tabella seguente.

Popolazione	Dati		Numero di pazienti		Fonti
Numero di casi	7.284		7.284		v.d.[94]
Età (anni), media ± DS*	50 ± 5				Distribuzione normale applicata ai dati v.d.[95]
Mutazione BRCA	13%		964		v.d.[96 97 98 99 100]
Proporzione con mutazione BRCA1	60%		583		
Proporzione con mutazione BRCA2	40%		381		
Familiari di primo grado^	**Madre**	**Padre**	**Fratelli**	**Figli**	**Fonti**
Numero, media ± DS*	1	1	0,91 ± 0,5	1,91 ± 0,5	v.d.[101]

[94] Office for National Statistics, *Cancer statistics registrations 2012*, England (series MB1), 2012, http://wwwonsgovuk/ons/rel/ vsob1/cancer-statistics-registrations–england–series-mb1-/no–43–2012/ indexhtml.

[95] Domchek S.M., Jhaveri K., Patil S., *Risk of Metachronous Breast Cancer After BRCA Mutation-Associated Ovarian Cancer, in “Cancer”*, 119:1344–8, 2013.

[96] Alsop K., Fereday S., Meldrum C., *BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group*, in “J Clin Oncol”, 30:26, 2012, 54–63.

[97] Pal T., Permuth-Wey J., Betts JA., *BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases, in “Cancer”*, 104:28, 2005, 07–16.

[98] Risch H.A., McLaughlin J.R., Cole D.E., *Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario*, Canada, in “J Natl Cancer Inst”, 2006.

[99] Zhang S., Royer R., Li S., *Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer*, in “Gynecol Oncol”, 2011.

[100] George A., Riddell D., Seal S., *Implementing rapid, robust, cost- effective, patient-centred, routine genetic testing in ovarian cancer patients*, in”Sci Rep”, 2016.

[101] Office for National Statistics, *Cohort Fertility, England and Wales*, 2012, http://www.ons.gov.uk/ons/taxonomy/index.html? nscl=Average+Family+Size#tab-data-tables.

Età relativa al caso indice, media ± DS*	30 ± 5	32 ± 5	0 ± 5	-30 ± 5	Distribuzione normale applicata ai dati v.d.[101]
Sesso femminile, probabilità	100%	0%	50,78%	50,78%	v.d.[102]
Probabilità di mutazione BRCA	50%	50%	50%	50%	Modello di ereditarietà autosomica dominante
Familiari di secondo grado^	**Nonni**	**Zii**	**Nipoti** (di zii)	**Nipoti** (di nonni)	**Fonti**
Numero, media ± DS*	4	1,8 ± 0,5	1,7 ± 0,5	3,6 ± 0,5	Calcoli basati sui dati v.d.[101]
Età relativa ai parenti di primo grado, media ± DS^	30 ± 5	0 ± 5	-30 ± 5	-30 ± 5	Distribuzione normale applicata ai dati v.d.[94]
Sesso femminile, probabilità	-	50,78%	50,78%	50,78%	v.d.[102]
Probabilità di mutazione BRCA	25%	25%	25%	25%	Modello di ereditarietà autosomica dominante

Legenda: ONS, Office for National Statistics; DS, deviazione standard
* ipotizzata
^ A tutti gli individui generati è stata assegnata un’età in base ad una distribuzione normale e all’età relativa al caso indice (con una deviazione standard di 5). Una volta generata l’età, sono stati utilizzate tabelle di vita e numeri casuali per determinare se l’individuo fosse vivo al punto di ingresso nel modello.

Tabella 5. Parametri per la generazione della coorte usata nel modello. Nostra elaborazione da Eccleston A., et al., (2017)

Da un punto di vista clinico, il modello considera il rischio di sviluppare un tumore, la riduzione del rischio legata alla chirurgia e i tassi di sopravvivenza a 5 anni, sulla base della fascia di età della paziente e della tipologia di mutazione (BRCA1 o BRCA2). Tali valori vengono riportati nella tabella seguente.

[102] Office for National Statistics, *Population estimates for UK, England and Wales, Scotland and Northern Ireland*, 2014, https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/ populationandmigration/populationestimates/bulletins/annualmidyearpopulationestimates/2015-06-25.

Fascia di età (anni)	BRCA1	BRCA2
Rischio quinquennale di tumore alla mammella per fascia di età		
20 - 25	5%	~1%
26 - 30	5%	2%
31 - 35	5%	5%
36 - 40	10%	2%
41 - 45	10%	10%
46 - 50	15%	10%
51 - 55	15%	10%
56 - 60	10%	10%
61 - 65	10%	15%
66 - 70	10%	15%
Rischio quinquennale di tumore all’ovaio per fascia di età		
30 - 39	5%	5%
40 - 44	10%	5%
45 - 49	10%	10%
50 - 54	15%	10%
55 - 59	10%	10%
60 - 64	10%	5%
65 - 69	10%	5%
70 - 79	10%	5%

RRS	Tumore alla mammella HR (95% IC)	Tumore all’ovaio HR (95% IC)
Hazard ratio per lo sviluppo di tumore successivo a RRS (da meta-analisi)		
BRCA1		
RRM	0,10 (0,03 - 0,31)	1,00
RRBSO	0,51 (0,39 - 0,66)	0,16 (0,09 - 0,26)
RRM e RRBSO	0,05 (0,01 - 0,22)	0,16 (0,09 - 0,26)
BRCA2		
RRM	0,09 (0,03 - 0,31)	1,00
RRBSO	0,39 (0,29 - 0,54)	0,12 (0,06 - 0,23)
RRM e RRBSO	0,05 (0,01 - 0,22)	0,12 (0,06 - 0,23)

Fascia di età (anni)	Sopravvivenza a 5 anni per tumore alla mammella (%)	Sopravvivenza a 5 anni per tumore all’ovaio (%)
Tassi di sopravvivenza a 5 anni		
15 - 39	84,9	87,4
40 - 49	90,0	74,0
50 - 59	91,2	59,6
60 - 69	92,4	43,0
70 - 79	83,0	35,7
80 - 99	70,3	20,4

IC, Intervallo di Confidenza; HR, Hazard Ratio; RRBSO, Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy (salpingo-ovariectomia bilaterale per la riduzione del rischio); RRM, Risk-Reducing Mastectomy (mastectomia per la riduzione del rischio); RRS, Risk-Reducing Surgery (chirurgia per la riduzione del rischio).

Tabella 6. Rischio di sviluppare un tumore, riduzione del rischio dopo chirurgia per la riduzione del rischio e tasso di sopravvivenza a 5 anni. Nostra elaborazione da Eccleston A., et al., (2017)

Per quanto riguarda l’ambito umanistico, nella tabella seguente si riportano i valori di utilità considerati nel modello in relazione ai diversi stati di salute.

Età (anni)	Utilità, media ± DS
Indice di stato di salute pesato per età nelle femmine	
< 25	0,94 ± 0,12
25 - 34	0,93 ± 0,15
35 - 44	0,91 ± 0,15
45 - 54	0,85 ± 0,26
55 - 64	0,81 ± 0,26
65 - 74	0,78 ± 0,25
≥ 75	0,71 ± 0,27

Tempo dalla diagnosi	Tumore all’ovaio	Tumore alla mammella
Utilità legata al tumore *		
Anno 1	0,50	0,71
Anno 2	0,65	0,72
Anno 3	0,67	0,73
Anno 4	0,69	0,74
Anno 5	0,70	0,76
Anno 6+	0,72	0,77

Stato di salute	Valori di utilità nella popolazione di controllo, media ± DS	Valori di utilità in portatori di mutazione BRCA, media ± DS
Utilità per stato di salute		
Perfetta salute	1,00	1,00
RRM	0,88 ± 0,17	0,88 ± 0,22
RRBSO	0,90 ± 0,14	0,95 ± 0,10
RRM e RRBSO	0,79 ± 0,21	0,84 ± 0,23
HRT	1,00	1,00
Donne sane con mutazione BRCA conosciuta (solo analisi di sensitività)	0,87 ± 0,16	0,92 ± 0,15
Morte	0,00	0,00

HRT, Hormone Replacement Therapy (terapia sostitutiva ormonale); NICE, National Institute For Health And Care Excellence; RRBSO, Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy (salpingo-ovariectomia bilaterale per la riduzione del rischio); RRM, Risk-Reducing Mastectomy (mastectomia per la riduzione del rischio).
*I valori di utilità legati al tumore sono stati derivati dalla “*cost-effectiveness evidence review for familial breast cancer*” condotta dal NICE, in cui è stato assunto un costante incremento della qualità della vita nei 5 anni successivi alla diagnosi.

Tabella 7. Valori di utilità. Nostra elaborazione da Eccleston A., et al., (2017)

Come emerge dai dati presentati in tabella, lo stato di salute risulta intuitivamente peggiore in pazienti con età elevata. Infatti, il valore di utilità medio associato allo stato di salute delle donne con età inferiore ai 25 anni è di 0,94 mentre tra le ultrasettantacinquenni, il valore si abbassa a 0,71. In termini di valori di utilità, questi aumentano con il passare degli anni dalla diagnosi, con un conseguente impatto decrementale sulla qualità della vita in diminuzione, partendo da un valore di utilità di 0,50 a un anno dalla diagnosi di tumore ovarico e arrivando a 0,72 per le pazienti con una diagnosi di tumore ovarico eseguita da 6 anni o più. L’utilità risulta inoltre dipendente dallo stato di salute, con un decremento maggiore rispetto allo stato di perfetta salute, in caso di intervento chirurgico preventivo di mastectomia con salpingo-ovariectomia bilaterale. Infine, è interessante osservare come i valori di utilità delle donne affette da tumore all’ovaio siano più bassi

rispetto ai rispettivi valori delle donne con tumore alla mammella.

I dati di costo considerati nell'analisi vengono riportati nella tabella seguente e sono riferiti al test per la ricerca della mutazione BRCA, all'attività chirurgica per la riduzione del rischio di insorgenza di tumore, al monitoraggio, alla gestione della paziente con tumore alla mammella (chirurgia, radioterapia adiuvante, chemioterapia, terapie di supporto), alla gestione della paziente con tumore all'ovaio (chirurgia, chemioterapia, terapie di supporto), cure palliative.

Test BRCA, RRS e monitoraggio	Costi (£)	Fonti
BRCA testing		
Index case (full genes)	306	v.d.[103]
Familiari (solo mutazioni specifiche)	108	
Consulenza genetica, per sessione di 2 ore	126	v.d.[104] sulla base dello stipendio orario per il contatto con il paziente per un consulente di fascia 7 nelle cure primarie
RRS		
Mastectomia, inclusa chirurgia ricostruttuva	9.219	v.d.[105] NHS costi di riferimento 2014-2015: media pesata dei codici HRG JA27Z e JA28Z
BSO	2.976	
HRT, per anno	120,95	v.d.[106] BNF 69 2015 e v.d.[107] analisi 2014 dei costi di prescrizione HSCIC 2014: media pesata di Kliovance, Evorel Conti, e Evorel Sequi

[103] The Royal Marsden NHS Foundation Trust Institute of Cancer Research, *Protocol 3 BRCA mutation carrier guidelines*, 2013.

[104] NICE, *Clinical Guideline 164 - Familial breast cancer - Costing report*, 2013 http://guidance.nice.org.uk/CG164.

[105] NHS, *National Schedule of Reference Costs, All NHS trusts and NHS foundation trusts*, 2014-15, https://www.gov.uk/government/publications/nhs-reference-costs-2014-to-2015.

[106] British National Formulary, BNF 69, 2015.

[107] Health & Social Care Information Centre, *Prescription Cost Analysis: England - Overall Total*, 2014.

Sorveglianza		
Risonanza magnetica, per anno	191	v.d.[105] NHS costi di riferimento 2014-2015: codice HRG RA05Z
Mammografia, per anno	55	v.d.[108] NICE CG144 report di calcolo dei costi per malattie tromboemboliche venose; incrementati utilizzando i costi unitari PSSRU 2014 per l'assistenza sanitaria e sociale v.d.[109]

Trattamento	Costo unitario (£)	Dose/unità	Costo totale (£)	Fonti
Tumore alla mammella				
Chirurgia mammella	3.186	1	3.816	NHS costi di riferimento 2014-2015: media pesata dei codici HRG JA28A-C, JA39Z-JA41Z v.d.[105]
Radioterapia adiuvante	132	15	1.978	NHS costi di riferimento 2014-2015: codice HRG SC23Z v.d.[105]
Chemioterapia: prima seduta	389	1	389	
Chemioterapia sedute successive	326	5	1.632	

[108] *NICE, Clinical Guideline 144 - Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. Costing Report*, 2012, https://www.nice. org.uk/guidance/cg144/resources/costing-report-186680989.

[109] Curtis L., *Personal Social Services Research Unit. Unit costs of health & social care*, 2014.

[110] British National Formulary, (2015), op.cit.

Farmaci chemio-terapici (fluorou-racil, epirubicin, cyclophosphamide)	205	6	1.230	BNF 69 2015 v.d.[110]
Neulasta*	686	6	4.118	
Desametasone†	0,78	16 mg die per 2 giorni	12	
Anastrozolo‡	0,07	1 mg die per 5 anni	Variabile§	
Totale con chirurgia	13,189			-
Totale senza chirurgia	9,373			-
Trattamento	**Costo unitario (£)**	**Dose/unità**	**Costo totale (£)**	**Fonti**
Tumore all’ovaio				
Chirurgia di debulking	5.613	1	5.613	NHS costi di riferimento 2014-2015 MA26A-MA26C v.d.[105]
Chemioterapia: prima seduta	389	1	389	
Chemioterapia: sedute successive	326	5	1.632	
Farmaci chemio-terapici (33% carboplatino, 67% carboplatino + paclitaxel)	568	6	3.408	BNF 69 2015 v.d.[106]
Neulasta*	668	6	4.118	
Desametasone†	0,78	16 mg die per 2 giorni	12	

[111] Health & Social Care Information Centre, (2014), op.cit.

Totale con chirurgia	15.185			-
Totale senza chirurgia	9.572			-
Condizione	**Costi (£)**	**Fonti**		
Cure palliative				
Tumore alla mammella	3.702	Studio del Regno Unito degli schemi di trattamento e costo delle risorse per specifici pazienti con tumore in stadio avanzato; incrementato al livello di costi 2013-2014 dal costo di riferimento PSSRU NHS 2014-2015: codice HRG SD03A v.d.[113] v.d.[109 105]		
Tumore all’ovaio	7.143			
Mortalità per qualsiasi causa	103			

BNF, British National Formulary (Formulario Nazionale Britannico); BSO, Bilateral Salpingo-Oophorectomy (salpingo-ovariectomia bilaterale); HRG, Healthcare Resource Group; HRT, Hormone Replacement Therapy (terapia sostitutiva ormonale); HSCIC, Health and Social Care Information Centre; MRI, NHS, National Health Service (Servizio Sanitario Nazionale); NICE, National Institute for Health and Care Excellence; PSSRU, Personal Social Services Research Unit; RRS, Risk-Reducing Surgery (chirurgia per la riduzione del rischio).
* Usato per trattare la neutropenia per ridurre il rischio di infezione.
† Usato per trattare l’infiammazione, alleviare la malattia e aumentare l’appetito.
‡ Utilizzato per inibire la sintesi degli estrogeni come trattamento adiuvante nel carcinoma mammario positivo al recettore degli estrogeni.
§ Il costo totale dell’anastrozolo varia da paziente a paziente perché alcuni pazienti possono morire entro i 5 anni definiti per ricevere questo farmaco.

Tabella 8. Dati di costo considerati nell’analisi. Nostra elaborazione da Eccleston A., et al., (2017)

[112] Curtis L., (2014), op.cit.

[113] Guest J., Ruiz F., Greener M., Trotman I., *Palliative care treatment patterns and associated costs of healthcare resource use for specific advanced cancer patinets in the UK*, in “European Journal of Cancer Care”, 15, 2006, 65–73.

I risultati dell’analisi mostrano una probabilità del 99,9% che l’effettuazione del test BRCA in tutte le pazienti con carcinoma ovarico nel Regno Unito sia costo-efficacie rispetto alla non effettuazione del test, considerando un valore soglia[114] di £ 20.000/***quality-adjusted life-year (QALY)***, utilizzando quindi il riferimento agli anni vissuti in perfetta salute. In dettaglio, il ***rapporto di costo-efficacia incrementale*** (ICER) sarebbe pari a £ 4.339/QALY (95% IC £ 1.593–£ 11.764), considerando un orizzonte temporale di 50 anni. Il risultato è associabile ad una diminuzione di casi di carcinoma mammario e ovarico e ad una riduzione del tasso di mortalità nei parenti in un orizzonte temporale di 50 anni. L’analisi stima che se tutte le donne con diagnosi di carcinoma ovarico fossero testate, sarebbe possibile evitare 77 morti all’anno, 141 nuovi casi di carcinoma ovarico e 142 nuovi casi di carcinoma mammario in parenti di età superiore ai 50 anni. Questo apre la possibilità all’integrazione dei test nel percorso standard delle pazienti, facendo in modo che nel lungo termine i tempi e i costi relativi al test possano essere maggiormente contenuti e che ci sia una riduzione in termini di mortalità legata al carcinoma ovarico e mammario.

Outcome del modello	Index population	Familiari di primo grado	Familiari di secondo grado	Totale
Numero di pazienti	7.284	3.768	935	11.987
% femmine	100%	54%*	100%	86%
Numero con mutazione BRCA1	583	592	139	1.314
Numero con mutazione BRCA2	381	411	94	886

[114] Il valore soglia rappresenta la disponibilità a pagare per ogni anno di vita guadagnato in piena salute grazie all’utilizzo della tecnologia sanitaria oggetto di valutazione rispetto al ***comparator***. L’individuazione di un valore soglia implica il fatto che un costo pari, a titolo esemplificativo, a 50.000 € incrementali per anno di vita vissuto in piena salute dal paziente potrebbe essere considerata una non ottimale allocazione di risorse, in quanto la stessa cifra potrebbe essere investita in tecnologie sanitarie che potrebbero incrementare maggiormente il numero di anni di vita in piena salute del paziente, ottenendo un maggiore vantaggio in termini di salute per la collettività.

	No test	Test BRCA	Differenza
Costi (£)			
Test	0	2.685.269	2.685.269
Consulenza	0	908.132	908.132
RRM	0	2.487.991	2.487.991
RRBSO	0	2.288.029	2.288.029
HRT	0	298.329	298.329
Costi di monitoraggio	0	965.233	965.233
Costi totali test	0	9.632.983	9.632.983
Trattamento - tumore all’ovaio	85.720.007	80.588.951	– 5.131.057
Trattamento - tumore alla mammella	4.536.269	3.500.468	– 1.035.800
Cure palliative	6.577.195	6.172.490	– 404.705
Costi totali scontati	96.833.471	99.894.892	3.061.420
Outcome			
Numero decessi	1.950	1.873	– 77
Numero di casi di tumore all’ovaio	1.218	1.077	– 141

Numero di casi di tumore alla mammella	539	397	– 142
QALY totali scontati	21.591	22.296	706
ICER (95% IC)	£ 4.339/QALY (£ 1.593 – £ 11.764)		

IC, Intervallo di Confidenza; HRT, Hormone Replacement Therapy (terapia sostitutiva ormonale); ICER, Incremental Cost-Effectiveness Ratio (Rapporto di Costo-Efficacia Incrementale); QALY, Quality-Adjusted Life-Year (Anno di vita pesato per la qualità); RRBSO, Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy (salpingo-ovariectomia bilaterale per la riduzione del rischio); RRM, Risk-Reducing Mastectomy (mastectomia per la riduzione del rischio).

* Questa popolazione è stata generata casualmente utilizzando una probabilità pari al 50,78% che un parente di primo grado fosse una donna. La percentuale di donne nella coorte generata è leggermente superiore a questa perché la probabilità che la madre del paziente indice sia ancora viva è maggiore rispetto a quella del padre a causa di una maggiore aspettativa di vita nelle femmine rispetto ai maschi.

Tabella 9. Risultati dell'analisi di costo-efficacia. Nostra elaborazione da Eccleston A., (2017)

L'***analisi di costo-efficacia*** mostra, a fronte di un aumento dei costi legati allo svolgimento del test, alla chirurgia preventiva e alle terapie preventive, una diminuzione dei costi legati al trattamento dei tumori e alle cure palliative, per un totale, in termini di costi incrementali, di £ 3.061.420 nelle 7.284 donne considerate. Tuttavia, in termini di risultati, *outcome*, il numero di decessi e di casi di tumore diminuisce grazie all'effettuazione del test BRCA, mentre il numero di QALY incrementa. In conclusione, l'analisi fa emergere un costo incrementale di £ 4.339 per QALY guadagnato.

Slade et al. (2016). ***A cost analysis of a cancer genetic service model in the UK***

Lo studio presentato da Slade e colleghi (2016) ha analizzato 28 possibili percorsi correlati al carcinoma mammario e ovarico, estrapolando i costi delle attività associate nel contesto del Regno Unito. In linea con le indicazioni del NICE, il test BRCA è stato offerto solo ai soggetti con rischio superiore o uguale al 10%. La schematizzazione dell'analisi condotta, è riportata nella figura seguente. v.d. [92]

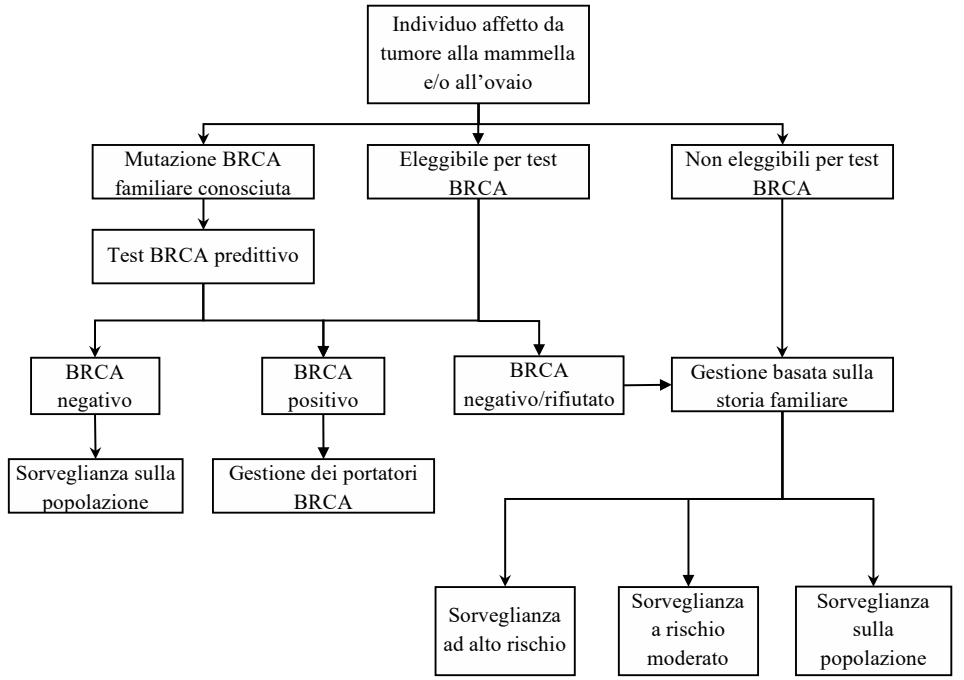


Figura 16. Percorsi per individui affetti da carcinoma mammario o ovarico. Nostra elaborazione da Slade I., (2016)

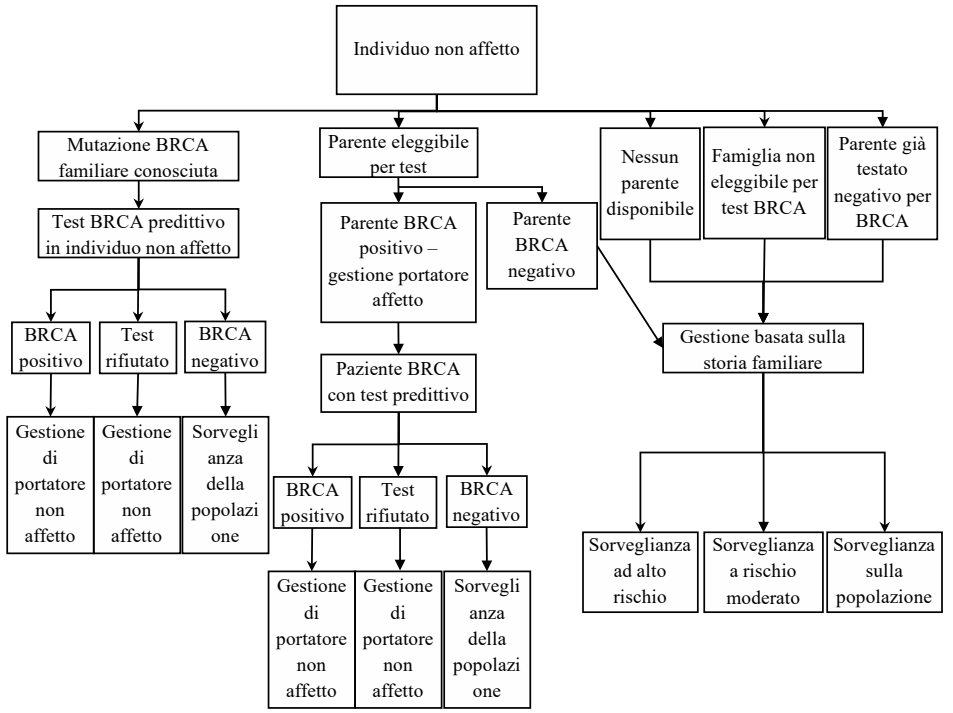


Figura 17. Percorsi per individui non affetti da carcinoma mammario o ovarico. Nostra elaborazione da Slade I., (2016)

Di seguito vengono riportati i costi unitari considerati per l’attività clinica e i costi di gestione del paziente relativi all’anno 2013.

Voci di costo	Costi (£)	Fonti
Attività di servizio genetico		
Ricezione ed elaborazione esito	5,07	Raccolta di dati primari
Triage sull’esito	1,17	Raccolta di dati primari
Richiesta documenti	8,82	Raccolta di dati primari
Revisione clinica del caso	21,85	Raccolta di dati primari
Organizzazione appuntamento	3,49	Raccolta di dati primari

Preparazione clinica	2,74	Raccolta di dati primari
Visita clinica	104,80	Raccolta di dati primari
Lettera post visita	11,18	Raccolta di dati primari
Amministrazione post visita	5,17	Raccolta di dati primari
Stipendi del personale (Londra)		
Fascia 3, assistente amministrativo	17,19 all’ora	Agenda del servizio sanitario nazionale (NHS) per il cambiamento
Fascia 5, segreteria medica	23,48 all’ora	Agenda del servizio sanitario nazionale (NHS) per il cambiamento
Fascia 6, responsabile amministrativo	28,74 all’ora	Agenda del servizio sanitario nazionale (NHS) per il cambiamento
Fascia 8, consulente genetico	55,54 all’ora	Agenda del servizio sanitario nazionale (NHS) per il cambiamento
Aiuto medico	61,46 all’ora	PSSRU (Personal Social Services Research Unit)
Consulente medico	139,73 all’ora	PSSRU (Personal Social Services Research Unit)
Gestione paziente		
Mammografia	45,50	v.d.[115]
Risonanza magnetica	145,88	v.d.[116] NHS reference costs 2012

[115] Taylor-Phillips S., Wallis M.G., Duncan A., Gale A.G., *Use of prior mammograms in the transition to digital mammography: a performance and cost analysis*, in “Eur J Radiol”, 81:60–65, 2012.

[116] NHS, reference costs: financial year 2012 to 2013, London: Department of Health, 2013.

Mastectomia	6.784	v.d.[116] NHS reference costs 2012; NICE 2013 v.d.[117]
Salpingo-ovariectomia	3.355	v.d.[117] NICE 2013; NHS reference costs 2012 v.d.[116]

Tabella 10. Costi unitari per attività clinica e costi di gestione del paziente (2013). Nostra elaborazione da Slade I., (2016)

Di seguito si riportano a titolo esemplificativo le variabili e i relativi costi considerati in uno dei percorsi analizzati.

Percorso 6		
Attività	**Sotto-attività**	**Costo (£)**
Referenza oncologica	Appuntamento clinica oncologica	168,00
Appuntamento	Caso ricevuto e processato	5,07
	Triage	1,17
	Richiesta documenti	8,82
	Review clinica del caso	21,85
	Appuntamento	3,49
	Preparazione - clinica	2,74
Attività - clinica	Appuntamento - clinica	104,80
	Lettera post-appuntamento	11,18
	Attività amministrativa post-appuntamento	5,17

[117] NICE, Familial Breast Cancer. *Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer*. Clinical guideline 164, Manchester, 2013, https://www.nice.org.uk/guidance/cg164.

Campione di sangue	Flebotomia	3,00
Esame genetico completo BRCA		540,00
Appuntamento per follow-up - attività amministrativa	Prenotazione appuntamento	3,49
	Preparazione - clinica	2,74
Attività per follow-up - clinica	Appuntamento - clinica	104,80
	Lettera post-appuntamento	11,18
	Attività amministrativa post-appuntamento	5,17
Monitoraggio alto rischio	Mammografia	628,30

Tabella 11. Esempio di percorso del paziente e costi associati. Nostra elaborazione da Slade I., (2016)

Dall’analisi risulta un costo medio dei percorsi dei pazienti pari a £ 2.227 (se ponderato in base ai risultati dell’audit il valore passa a £ 1.761) con un intervallo compreso tra £ 376,5 e £ 13.553. Nel dettaglio, il costo medio del percorso per una persona affetta da carcinoma mammario o ovarico è pari a £ 1.898 (media ponderata pari a £ 2.084), mentre il costo per una persona non affetta da carcinoma e con una ***familiarità*** della patologia è pari a £ 2.411 (media ponderata pari a £ 1.561).

Inoltre, il costo medio di un percorso in cui è stato riscontrato che il paziente presenta una mutazione BRCA è pari a £ 8.069 (media ponderata pari a £ 6.657), in quanto i costi di gestione risultano più elevati. Il costo medio di un percorso in cui è stato eseguito un test BRCA completo in un familiare o paziente con presenza di mutazione è pari a £ 4.462 (media ponderata pari a £ 3.212) rispetto a £ 3.118 (media ponderata pari a £ 3.300) a seguito dell’esecuzione di un test predittivo per una mutazione BRCA. Infine, nella situazione in cui i test BRCA fossero effettuati in un familiare del paziente che non presenti la mutazione, il costo medio del percorso salirebbe a £ 5.376 (media ponderata pari a £ 4.445).

I dettagli legati ai costi dei singoli percorsi vengono riportati nella tabella seguente.

Numero	Descrizione percorso	Costo percorso (£)
Percorsi dei pazienti con patologia		
1	Individui con patologia, mutazione BRCA identificata	5.606,2
2	Individui con patologia, mutazione BRCA familiare identificata	5.174,2
3	Individui con patologia, mutazione BRCA familiare non identificata	739,9
4	Individui con patologia, rinuncia al test BRCA, alto rischio di storia familiare	960,6
5	Individui con patologia, rinuncia al test BRCA, rischio moderato di storia familiare	911,1
6	Individui con patologia, test BRCA negativo, alto rischio di storia familiare	1.631,0
7	Individui con patologia, test BRCA negativo, rischio moderato di storia familiare	1.581,5
8	Individui con patologia, non eleggibile al test BRCA, monitoraggio della popolazione	501,5
9	Individui con patologia, non eleggibile al test BRCA, rischio moderato di storia familiare	911,1
10	Individui con patologia, non eleggibile al test BRCA, alto rischio di storia familiare	960,6
Percorsi dei pazienti senza patologia		
11	Individui senza patologia, mutazione BRCA familiare conosciuta, mutazione identificata	7.944,6
12	Individui senza patologia, mutazione BRCA familiare conosciuta, test rifiutato	835,6

13	Individui senza patologia, mutazione BRCA familiare conosciuta, mutazione non identificata	614,9
14	Individui senza patologia, test non raccomandato, alto rischio di storia familiare	835,6
15	Individui senza patologia, test non raccomandato, rischio moderato di storia familiare	786,1
16	Individui senza patologia, test non raccomandato, rischio della popolazione	376,5
17	Individui senza patologia, familiare con patologia eleggibile al test BRCA, mutazione individuata nel familiare e nella paziente	13.553,1
18	Individui senza patologia, familiare con patologia eleggibile al test BRCA, mutazione individuata nel familiare, ma non nella paziente	6.223,4
19	Individui senza patologia, familiare con patologia eleggibile al test BRCA, nessuna mutazione identificata nel familiare, alto rischio di storia familiare	2.707,3
20	Individui senza patologia, familiare con patologia eleggibile al test BRCA, nessuna mutazione identificata nel familiare, rischio moderato di storia familiare	2.608,3
21	Individui senza patologia, familiare con patologia eleggibile al test BRCA, nessuna mutazione identificata nel familiare, rischio della popolazione	1.789,1
22	Individui senza patologia, familiari eleggibili al test BRCA, nessun familiare disponibile o familiari non testati, alto rischio di storia familiare	835,6
23	Individui senza patologia, familiari eleggibili al test BRCA, nessun familiare disponibile o familiari non testati, rischio moderato di storia familiare	786,1
24	Individui senza patologia, familiari eleggibili al test BRCA, nessun familiare disponibile o familiari non testati, rischio della popolazione	376,5
25	Individui senza patologia, mutazione BRCA familiare conosciuta, familiari da testare per primi, familiari negativi	1.118,8

26	Individui senza patologia, familiari già testati, nessuna mutazione identificata, rischio moderato di storia familiare	789,1
27	Individui senza patologia, familiari già testati, nessuna mutazione identificata, alto rischio di storia familiare	835,6
28	Individui senza patologia, familiari già testati, nessuna mutazione identificata, rischio della popolazione	376,5

Tabella 12. Costi dei percorsi. Nostra elaborazione da Slade I., (2016)

Gli autori sottolineano l’importanza dell’individuazione delle mutazioni nei familiari dei pazienti affetti da carcinoma mammario o ovarico e positivi ai test BRCA, e del fatto che la creazione di un percorso integrato permetterebbe di offrire una maggiore tempestività ed equità di intervento.

Müller et al. (2019). ***Economic modeling of risk-adapted screen-and-treat strategies in women at high risk for breast or ovarian cancer***

L’analisi condotta da Müller e colleghi (2019) è uno studio di coorte, ovvero uno studio osservazionale su un campione di popolazione, effettuato mediante una modellizzazione che si propone di svolgere un’***analisi di costo-efficacia*** dei metodi di prevenzione mediante test genetici per BRCA1 e BRCA2 rispetto alla non effettuazione del test, in donne con alto rischio (probabilità di mutazione maggiore o uguale al 10%) a causa di una ***familiarità*** di carcinoma ovarico o mammario, ma senza una personale storia clinica collegata alle patologie. La coorte analizzata comprende donne di 35 anni, con un orizzonte temporale di analisi di 65 anni. Il punto di vista assunto è quello dell’assicurazione sociale di malattia. I dati di input utilizzati sono riportati nella tabella seguente.[93]

Variabile			Valore (DS)
Probabilità			
Test genetico positivo (BRCA1 o 2)			0,24 (0,003)
Scelta dell'opzione profilattica			
Mastectomia			0,06 (0,02)
Ovariectomia			0,42 (0,04)
Entrambi			0,45 (0,04)
Sorveglianza intensive			0,07 (0,02)
Benessere-Tumore alla mammella	Portatore di mutazione	Età 35 - 39	0,031 (0,002)
		Età 40 - 44	0,021 (0,002)
		Età 45 - 49	0,023 (0,002)
		Età 50 - 54	0,027 (0,002)
		Età ≥55	0,033 (0,002)
	Non portatore di mutazione	Età 35 - 39	0,004 (0,001)
		Età 40-44	0,007 (0,001)
		Età 45 - 49	0,008 (0,001)
		Età 50 - 54	0,012 (0,002)
		Età ≥55	0 (0,001)
Benessere-Tumore all’ovaio	Portatore di mutazione		0,039 (0,005)
	Non portatore di mutazione		0,002 (0,001)

Benessere-Morte		Specifica per età e sesso
Tumore alla mammella-Tumore alla mammella controlaterale	Portatore di mutazione	0,067 (0,008)
	Non portatore di mutazione	0,015 (0,003)
Tumore alla mammella/Post-tumore alla mammella-Morte	Età 35 - 39	0,00 (0,000)
	Età 40 - 49	0,001 (0,000)
	Età 50 - 59	0,002 (0,000)
	Età 60 - 69	0,004 (0,000)
	Età 70 - 79	0,007 (0,000)
	Età 80 - 89	0,028 (0,001)
	Età 90 - 99	0,139 (0,001)
	Età ≥100	0,404 (0,002)
Tumore alla mammella/Post-tumore alla mammella-Tumore alla mammella seno metastatico (tutte le età)		0,0267 (0,0055)
Tumore alla mammella-Tumore all’ovaio		0,015 (0,005)
Tumore alla mammella metastatico-Morte	Età 30 - 49	0,216 (0,046)
	Età 50 - 69	0,219 (0,046)
	Età ≥70	0,313 (0,052)
Tumore all’ovaio-Morte	Età 30 - 44	0,060 (0,015)
	Età 45 - 54	0,103 (0,015)
	Età 55 - 64	0,142 (0,015)
	Età 65 - 74	0,180 (0,014)
	Età ≥75	0,240 (0,016)

Rischio relativo	
Tumore alla mammella	
Mastectomia	0,08 (0,01)
Mastectomia + Ovariectomia	0,05 (0,03)
Tumore all’ovaio	
Ovariectomia	0,28 (0,01)
Ovariectomia in caso di tumore alla mammella	0,14 (0,01)
Tumore alla mammella controlaterale	
Mastectomia	0,05 (0,01)
Ovariectomia	0,59 (0,02)
Qualità della vita correlata alla salute[a]	
Benessere, all’età di 35 anni	0,920 (0,002)
Diminuzione annuale dovuta all'età	0,00029
Benessere, con risultato del test positivo	0,890 (0,02)
Mastectomia profilattica, ovariectomia o entrambe	0,850 (0,24); 0,830 (0,24); 0,780 (0,25)
Aumento annuale dopo mastectomia, ovariectomia o entrambi negli anni 2-5[b]	0,014 (0,006); 0,018 (0,007); 0,028 (0,011)
Tumore alla mammella	0,679 (0,031)
Tumore alla mammella metastatico	0,629 (0,045)

Tumore all’ovaio	0,52 (0,050)
Tumore all’ovaio, stadio finale	0,160 (0,250)
Aumento annuale dopo tumore alla mammella negli anni 2-5[c]	0,028 (0,01)
Aumento annuale dopo tumore all’ovaio negli anni 2-5[c]	0,054 (0,02)

DS: deviazione standard
a Per combinare i valori di utilità specifici dell’età nello stato “benessere” con le utilità in tutti gli altri stati, è stato utilizzato il metodo moltiplicativo come descritto da Ara (2012)[118].
b Presunto aumento annuale per riacquistare l’utilità di donne (sane) con mutazioni come descritto da Grann (1999)[119].
c Presunto aumento annuale per raggiungere l’utilità di uno stato post-tumore come descritto da Grann (1999)[119].

Tabella 13. Dati di input. Nostra elaborazione da Müller D. (2019)

Il modello decisionale strutturato viene schematizzato nella figura seguente.

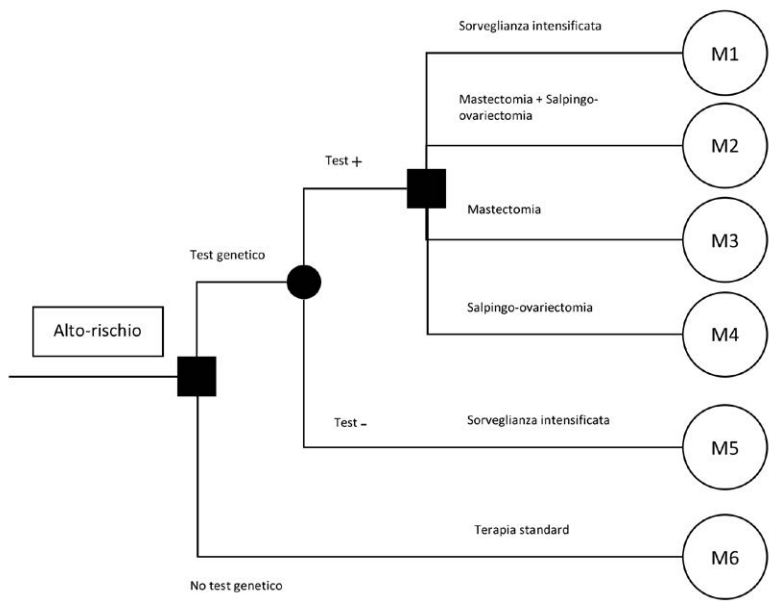


Figura 18. Modello decisionale relativo a test e opzioni successive. Nostra elaborazione da Müller D. (2019)

[118] Ara R., Wailoo A., *Using health state utility values in models exploring the cost-effectiveness of health technologies*, in “Value Health”, 15(6), 2012, 971–974.

[119] Grann V.R., Jacobson J.S., Sundararajan V., Albert S.M., Troxel A.B., Neugut A.I., The quality of life associated with prophylactic treatments for women with BRCA1/2 mutations, in “Cancer J. Sci. Am.”, 5(5), 1999, 283–292.

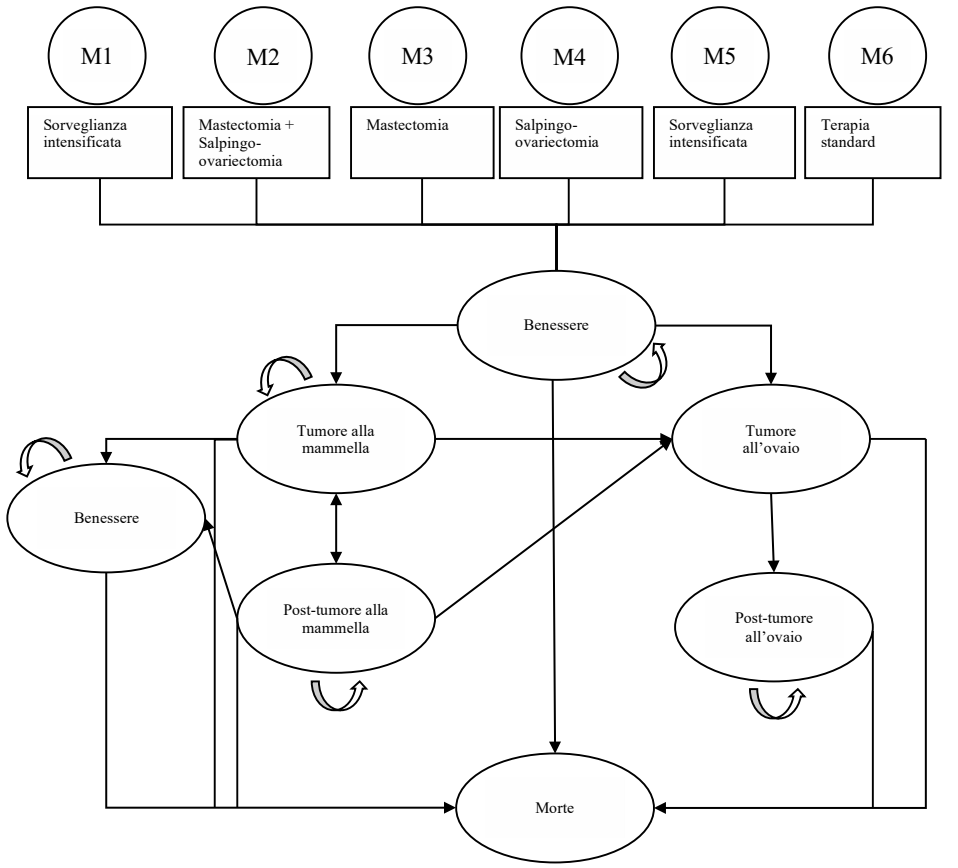


Figura 19. Schematizzazione del modello. Nostra elaborazione da Müller D. (2019)

A livello metodologico, i costi considerati nell’analisi sono relativi all’attività di diagnosi e monitoraggio, chirurgia, terapie, cure palliative e vengono riportati nella tabella seguente.

Attività	Costo in € (DS)	Proporzione (DS)
Diagnosi e monitoraggio		
Test genetico	2.600 (1.040)	Tutte le donne
Monitoraggio intensivo	560 (224)	Test positivo senza mastectomia profilattica; test negativo con rischio lifetime di tumore alla mammella > 20% dai 30 ai 70 anni, donne in stato post-tumore
Screening gruppo di controllo (50-69 anni)	140 (66)	0,82 del gruppo “no test”
Chirurgia		
Mastectomia profilattica	8.317 (3.327)	
Ovariectomia profilattica	2.854 (1.142)	
Mastectomia + ovariectomia profilattica	11.171 (4.468)	
Chirurgia conservativa della mammella (in caso di tumore alla mammella)	4.318 (1.727)	Portatore di mutazione genetica: 0,56 (0,06); non portatore di mutazione genetica: 0,79 (0,08)
Ovariectomia in caso di tumore alla mammella		Portatore di mutazione genetica: 0,44 (0,06); non portatore di mutazione genetica: 0,09 (0,05)
Mastectomia in caso di tumore all’ovaio		Portatore di mutazione genetica: 0,02 (0,01)
Mastectomia in caso di tumore alla mammella		Portatore di mutazione genetica: 0,44 (0,06); non portatore di mutazione genetica: 0,21 (0,07)

Terapia (tumore alla mammella)		
Chemioterapia (anno 1, proporzione dei sottogruppi portatore/non portatore di mutazione genetica)		Tutti i sottogruppi: 0,70
Triplo negativo (0,60/0,15)	6.370 (2.550)	Portatore di mutazione genetica: 0,42 (0,11); non portatore di mutazione genetica: 0,10 (0,03)
HER2neu (0,10/0,21)	26.540 (10.620)	Portatore di mutazione genetica: 0,07 (0,02); non portatore di mutazione genetica: 0,15 (0,04)
Recettori ormonali positivi (0,30/0,64)	6.370 (2.550)	Portatore di mutazione genetica: 0,21 (0,05); non portatore di mutazione genetica: 0,45 (0,11)
Chemioterapia tumore alla mammella metastatico		Test negativo: 0,85, HER2neu: 0,75, recettori ormonali positivi: 0,40
Triplo negativo (0,60/0,15)	19.490 (7.800)	Portatore di mutazione genetica: 0,51 (0,13); non portatore di mutazione genetica: 0,13 (0,03)
HER2neu (0,10/0,21)	48.780 (19.510)	Portatore di mutazione genetica: 0,08 (0,02); non portatore di mutazione genetica: 0,16 (0,04)
Recettori ormonali positivi (0,30/0,64)	12.200 (4.880)	Portatore di mutazione genetica: 0,12 (0,03); non portatore di mutazione genetica: 0,26 (0,07)

Trattamento tumore all'ovaio		
Anno 1 (stato tumore all'ovaio)	91.530 (36.610)	Tutte le donne
Anno 2-5 (stato post tumore all'ovaio)	2.000 (400)	
Cure palliative		
Trattamento fine vita	11.150 (4.460)	Donne in stato post tumore all'ovaio decedute in questo stato, o donne con tumore alla mammella metastatico (ogni ciclo)

Tabella 14. Costi considerati nell'analisi. Nostra elaborazione da Müller D. (2019)

Rispetto alla strategia della non effettuazione del test, la sua effettuazione con successive opzioni di trattamento chirurgico e non chirurgico per donne con mutazioni BRCA 1 o 2 è legata ad un incremento di costi pari a € 7.256, ad un costo totale di € 22.253, e 0,43 QALY aggiuntivi. L'ICER risulta uguale a € 17.027/QALY, mentre il costo incrementale per anno di vita guadagnato è pari a € 22.318.

L'esecuzione del test permetterebbe una riduzione di un terzo dei pazienti affetti da carcinoma e una riduzione del 20% della mortalità a 75 anni. Pertanto, l'analisi mostra una convenienza nella effettuazione del test in donne con una storia familiare di carcinoma mammario o ovarico.

Strategia	Costi (€)	Δ costi (€)	QALY	Δ QALY	Anni di vita	Δ anni di vita	ICER	
							Costi (€)/ QALY	Costi (€)/ anno di vita
No test	14.997		17,07		19,20			
BRCA negativo (0,76)	8.084		17,68		19,64			
BRCA positivo (0,24)	36.888		15,12		17,81			
Test	22.253	7.256	17,49	0,42	19,53	0,33	17.027	22.318
BRCA negativo (0,76)	18.329		17,68	0	19,64			
BRCA positivo (0,24)	34.682		16,89	1,77	19,16			
Mastectomia	30.566		17,25		19,16			
Ovariectomia	44.095		15,94		18,69			
Mastectomia + ovariectomia	24.800		17,94		19,76			
Monitoraggio intensivo	45.256		15,62		18,12			

Tabella 15. Risultati dell'analisi. Nostra elaborazione da Müller D. (2019)

L'***analisi di costo-efficacia*** mostra un incremento in termini di costi nello scenario di esecuzione del test rispetto alla non esecuzione dello stesso. In termini di QALY e anni di vita differenziali, anche in questo caso si registra un aumento. Conseguentemente, i valori di costo-efficacia incrementali rispetto alla totalità delle pazienti considerate (risultato del test BRCA negativo e positivo) sono di 17.027 € per QALY guadagnato e 22.318 € per anno di vita guadagnato.

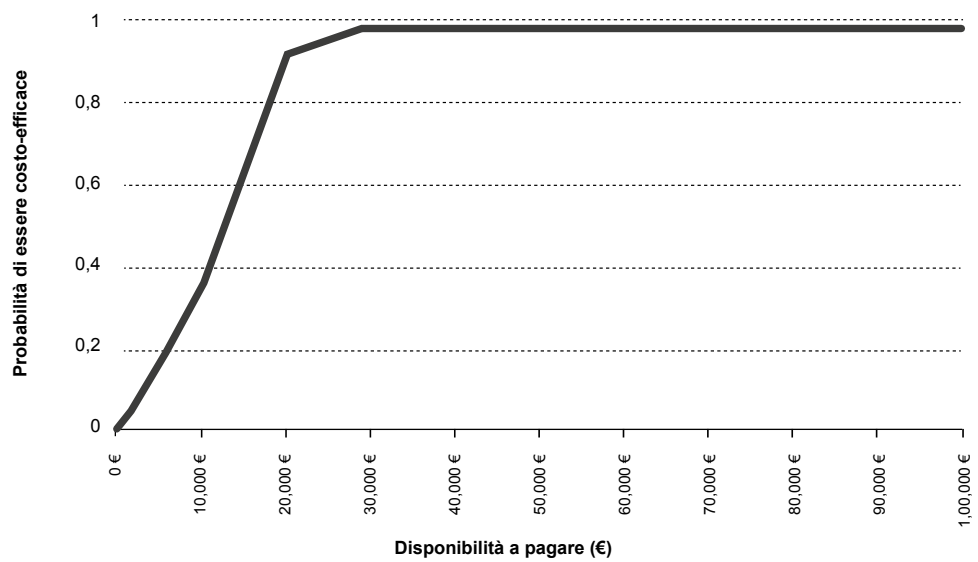


Figura 20. Curva di accettabilità dell'analisi di costo-efficacia per la strategia di effettuazione rispetto alla non effettuazione dei test genetici. Nostra elaborazione da Müller D. (2019)

I risultati dell'analisi di sensibilità mostrano una probabilità della strategia che prevede l'esecuzione del test rispetto alla strategia che non ne prevede l'esecuzione di essere costo-efficace del 99% per valori soglia inferiori a € 30.000/QALY, mentre considerando un valore soglia pari a € 20.000/QALY la probabilità di essere costo efficacie scende al 92%, fino ad arrivare al 36% considerando un valore soglia pari a € 10.000/QALY.

Si può quindi confermare che entrambe le ***analisi di costo-efficacia***, effettuate nel Regno Unito e in Germania, confermano che una strategia basata sull'effettuazione di test genetici, negli scenari di analisi, per l'indagine di mutazioni BRCA 1 e BRCA 2 sarebbe costo-efficace rispetto alla mancata esecuzione degli stessi.

In termini di parametri analizzati, entrambe le analisi mostrano un aumento dei costi nello scenario di effettuazione del test rispetto alla non effettuazione, e un corrispondente miglioramento del parametro di efficacia (i.e. anni di vita guadagnati e QALY). Infine, gli effetti positivi dell'effettuazione del test sono dimostrati anche dalla diminuzione di possibili futuri casi di tumore, nonché dal miglioramento degli *outcome* e dalla riduzione della mortalità in familiari positivi alla mutazione BRCA.

5.3 Percorso della paziente

Il percorso della donna con sospetto tumore ovarico nel contesto lombardo è stato descritto in dettaglio nella sezione precedente, sulla base delle interviste condotte con gli esperti coinvolti nell'analisi. In questa sezione le singole fasi del processo di presa in carico della donna verranno analizzate considerando le prestazioni erogate e i relativi costi sanitari diretti per il Servizio Sanitario Regionale Lombardo (ipotizzando una sovrapponibilità tra costi e rimborso correlato alle prestazioni). In dettaglio, l'analisi, condotta nell'anno 2019, considera i costi legati alla fase diagnostica, chirurgica e di esecuzione del test per indagare l'eventuale presenza di mutazioni BRCA, ma non le linee di trattamento post-intervento chirurgico, in quanto non di interesse per l'analisi.

Fase diagnostica

La fase diagnostica si riferisce alle prestazioni erogate a favore della donna con sospetto tumore ovarico. In particolare, il punto di partenza è una visita ginecologica a livello territoriale o ospedaliero. La visita può essere anche svolta a livello privato, con un pagamento diretto, *out-of-pocket*, da parte della donna; per la presente analisi verrà considerata l'esecuzione di una visita attraverso il Servizio Sanitario Regionale: in questo caso, basandosi sul nomenclatore tariffario regionale lombardo per le prestazioni di specialistica ambulatoriale (2019)[120], si considera un costo di 17,90 €, associato alla prestazione con codice 89.26.2 "Visita ginecologica di controllo".

A fronte dell'individuazione di una massa sospetta, la paziente verrà indirizzata ad un centro ospedaliero per una visita eseguita da un ginecologo o da un ginecologo-oncologo. In questo caso, si considera un costo per il Servizio Sanitario Regionale pari a 22,50 €, come da tariffa relativa ai codici 89.7B.6 o 89.26.1, rispettivamente relativi a "Prima visita oncologica" e a "Prima visita ginecologica". A questo punto, verranno eseguiti una ecografia color doppler (88.75.2 Eco (Color) Doppler dell'addome inferiore, con rimborso pari a 59,64 €), una TAC (88.01.3 Tomografia Computerizzata (TC) dell'addome inferiore, con rimborso pari a 105,56 €) e un esame per indagare la presenza di marcatori tumorali ca125 (90.55.1 Antigene Carboidratico 125 - ca125, con rimborso pari a 19,00 €).

Nel caso fosse confermata la presenza di una neoplasia, a fronte di una seconda visita di controllo, si procederà con una gastroscopia (45.13 Esofagogastroduodenoscopia

[120] Regione Lombardia, *Nomenclatore tariffario per le prestazioni di specialistica ambulatoriale*, 2019, https://www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/DettaglioRedazionale/servizi-e-informazioni/cittadini/salute-e-prevenzione/prenotazioni-ticket-e-tempi-di-attesa/ticket-ed-esenzioni1/ticket-ed-esenzioni1.

[EGD], con rimborso pari a 64,85 €), una mammografia (87.37.1 Mammografia bilaterale, con rimborso pari a 44,87 €) e, solo in centri non altamente specializzati, con l'esecuzione di una ***biopsia*** (91.43.5 Esame istocitopatologico apparato urogenitale: Agobiopsia ovarica, con rimborso pari a 66,50 €).

Fase terapeutica

Successivamente si procede con una ulteriore visita di controllo con ginecologo-oncologo e, nel caso di pregresso esame bioptico, si procede con una terapia neoadiuvante (anche in questo caso in centri non altamente specializzati), tipicamente con 3 cicli di chemioterapia con carboplatino e paclitaxel (175 mg/mq). Ogni ciclo verrebbe rimborsato tramite MAC (Macroattività Ambulatoriale Complessa) 02, con un importo pari a 425 €.

A seguito della terapia neoadiuvante (nel caso di centri solitamente non ad alta specializzazione) o a seguito della seconda visita di controllo ospedaliera, si procede con un intervento chirurgico di ***debulking*** per eliminare tutti i tessuti tumorali, a seguito dell'attività di pre-ricovero (visita anestesiologica, elettrocardiogramma, radiografia al torace ed emocromo). Tale intervento viene rimborsato con il DRG 357 (Interventi su utero e annessi per neoplasie maligne dell'ovaio o degli annessi, con un rimborso pari a 6.791 €). Il successivo esame istologico rientra in termini di rimborso all'interno del sopra citato DRG.

Esecuzione test genetici

A valle dell'esecuzione dell'intervento di ***debulking***, si procede con l'esecuzione dei test genetici per indagare la presenza di possibili mutazioni del BRCA. Le possibili sequenze di esecuzione sono di seguito riportate:

1. esecuzione del ***test somatico***, seguito, in caso di esito positivo, dal ***test germinale***;
2. esecuzione del ***test somatico*** e germinale contemporaneamente;
3. esecuzione del ***test germinale***, seguito, in caso di esito sia positivo che negativo, dal ***test somatico***.

Per poter svolgere il ***test germinale***, è necessaria una consulenza con un genetista, che in molti casi richiede un'attesa di 6/8 mesi, ed è il motivo per cui spesso si procede con l'esecuzione del ***test somatico***, seguito dal ***test germinale*** dopo un periodo di tempo anche piuttosto lungo[121]

[121] Come già illustrato nel cap.2, par. 2.2.1, il test germinale, effettuato con il supporto di un'attività di *counseling* (consulenza) da parte di un genetista, viene svolto su un campione di sangue ed è utilizzato per evidenziare le mutazioni ereditarie che sono presenti in circa il 17% dei casi di pazienti con tumore ovarico. Il test somatico, invece, viene svolto sul tessuto tumorale, abitualmente presso l'unità operativa di anatomia patologica, e consente di individuare contemporaneamente sia le mutazioni ereditarie sopra descritte sia un'addizionale 7% di mutazioni non ereditarie che avvengono nei geni BRCA 1 e 2 a livello del tumore.

Le informazioni ottenibili con il ***test somatico*** sono sufficienti per poter identificare il trattamento farmacologico di prima linea ottimale, mentre i risultati del ***test germinale*** possono fornire informazioni circa la ***familiarità*** della mutazione BRCA. Nel primo dei tre casi sopra elencati, il ***test somatico*** viene rimborsato con la prestazione 91.29.7 "Analisi di sequenze geniche mediante *Next Generation Sequencing* (NGS) e tecniche assimilabili", con rimborso pari a 2.072,74 €. Eseguire successivamente il ***test germinale*** (a seguito di un colloquio con il genetista) sarebbe rimborsato dal Servizio Sanitario Regionale con la prestazione con codice 91.29.T - "Mutazioni di BRCA1 in familiari. Test mirato" o con codice 91.29.X - "Mutazioni di BRCA2 in familiari. Test mirato", con importo pari a 100 €.

È opportuno sottolineare come, dal punto di vista del centro erogatore della prestazione, il costo correlato ai test possa essere differente rispetto al rimborso regionale. In particolare, il costo reale per la struttura dipende dalla sua capacità di ottimizzare l'efficienza dei macchinari, saturando gli stessi. Una stima basata sull'opinione degli esperti intervistati nelle precedenti fasi del progetto riporta costi pari a circa 2.000 € per singolo test, ridotti a circa 650 € nel caso fosse possibile condurre quattro test contemporaneamente.

Lo stesso scenario sarebbe legato all'esecuzione contemporanea del ***test somatico*** e germinale.

Non risulta invece percorribile la terza opzione, ovvero l'esecuzione del ***test germinale***, seguito dal ***test somatico*** essendo quest'ultimo immediatamente rilevante per la scelta della terapia adiuvante.

Trattamento farmacologico ed eventuale secondo test

Una volta ottenuti i risultati del ***test somatico*** e della ***biopsia***, è possibile iniziare la terapia di prima linea ottimale.

In seguito, laddove non fosse stato già eseguito in concomitanza con il ***test somatico***, sarà opportuno procedere con il colloquio con il genetista, propedeutico all'esecuzione del ***test germinale***. Nel caso di risultato positivo, sarà necessario eseguire un colloquio con i familiari. In quest'ultimo caso, il rimborso associato alla prestazione in Regione Lombardia sarebbe pari a 100 €, associato alle prestazioni con codice 91.29.U "Mutazioni di BRCA1 in familiari. Test mirato" e con codice 91.29.Y "Mutazioni di BRCA2 in familiari. Test mirato".

Riassumendo quanto sopra descritto, si possono quindi individuare quattro tipologie di percorsi che si ramificano dalla prima visita ginecologica e che vedono il loro sviluppo a seconda del momento in cui viene effettuato il ***test germinale*** dopo l'operazione di ***debulking***.

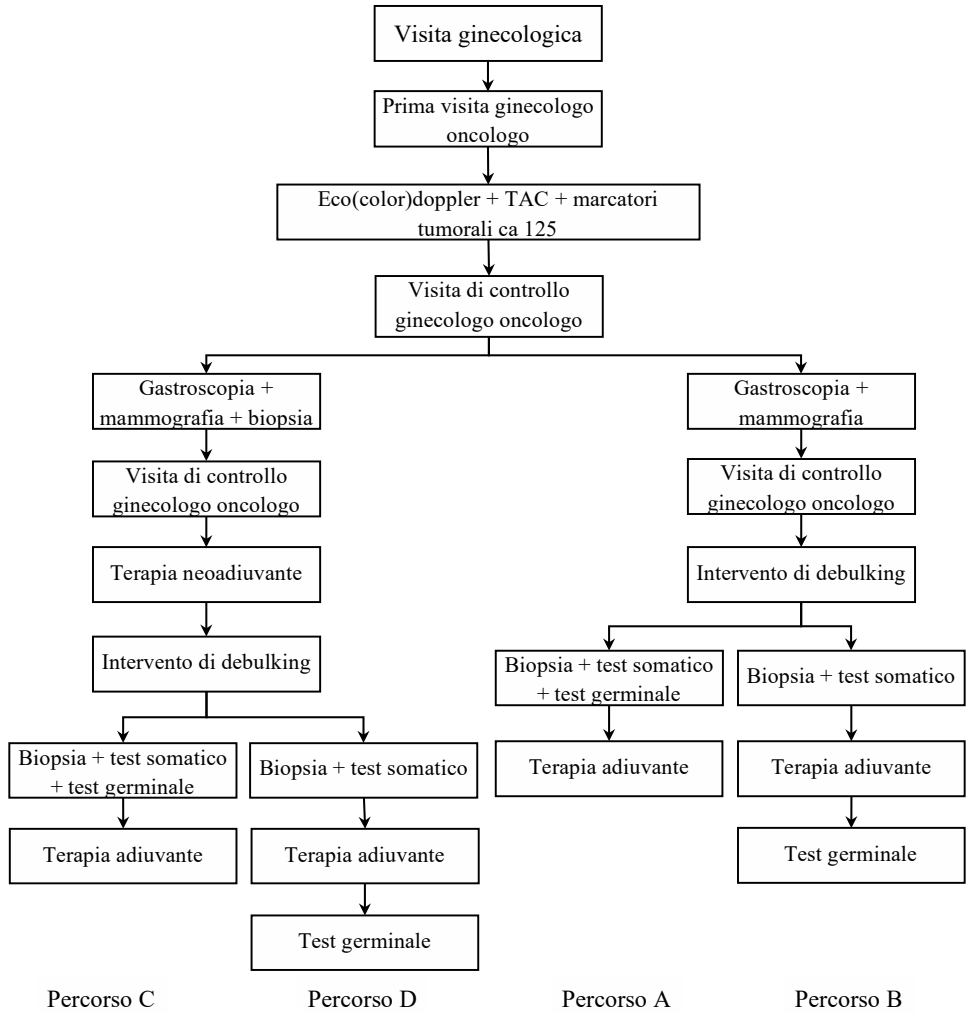


Figura 21. Schematizzazione dei possibili percorsi. Nostra Elaborazione

Da un punto di vista economico, i costi per il Servizio Sanitario Regionale associati ai quattro percorsi sopra riportati, vengono esplicitati nella tabella seguente.

Attività	Percorso A	Percorso B	Percorso C	Percorso D
1. Visita ginecologo	€ 17,90	€ 17,90	€ 17,90	€ 17,90
2. Visita ginecologo oncologo	€ 22,50	€ 22,50	€ 22,50	€ 22,50
3. Ecografia color doppler	€ 59,64	€ 59,64	€ 59,64	€ 59,64
3. TAC	€ 105,56	€ 105,56	€ 105,56	€ 105,56
3. Marcatori tumorali (ca125)	€ 19,00	€ 19,00	€ 19,00	€ 19,00
4. Visita ginecologo oncologo	€ 17,90	€ 17,90	€ 17,90	€ 17,90
5. Gastroscopia	€ 64,85	€ 64,85	€ 64,85	€ 64,85
5. Mammografia	€ 44,87	€ 44,87	€ 44,87	€ 44,87
5. Biopsia	N/A	N/A	€ 66,50	€ 66,50
6. Visita ginecologo oncologo	€ 17,90	€ 17,90	€ 17,90	€ 17,90
7. Terapia neoadiuvante	N/A	N/A	€ 1.275,00	€ 1.275,00
8. Intervento chirurgico	€ 6.791,00	€ 6.791,00	€ 6.791,00	€ 6.791,00
9. Biopsia	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
10. Test BRCA somatico	€ 2.072,74	€ 2.072,74	€ 2.072,74	€ 2.072,74
13. Test germinale	€ 100,00	€ 100,00	€ 100,00	€ 100,00

14. Colloquio familiari e test familiari	€ 200,00	€ 200,00	€ 200,00	€ 200,00
Totale	**€ 9.533,86**	**€ 9.533,86**	**€ 10.875,36**	**€ 10.875,36**

Tabella 16. Risultati dell'analisi. Nostra elaborazione

I costi dei quattro percorsi, non comprensivi della terapia farmacologica adiuvante, sono compresi tra 9.534 € e 10.875 €. Il costo è relativo a percorsi che implicano un risultato positivo dei test BRCA e sono in linea con quanto pubblicato da Eccleston e colleghi (2017).[122]

5.4 Ricadute Sociali

La *review* della letteratura condotta, come riportato nella seconda sezione del presente documento, ha rilevato una assenza di analisi legate ai costi sociali dell'effettuazione del test BRCA.

In termini teorici, non si ritiene che l'esecuzione del test avrebbe delle ricadute significative nel breve periodo in termini di ***costi indiretti***. Questo sarebbe osservabile sia nella donna con tumore ovarico, sia nei familiari.

Le ricadute attendibili a livello sociale sarebbero apprezzabili in un orizzonte temporale più ampio. Infatti, l'individuazione di una mutazione BRCA e la eventuale decisione di procedere con una chirurgia preventiva nei familiari della donna, potrebbe incrementare i ***costi diretti*** per il Servizio Sanitario Nazionale nel breve periodo, a fronte di un potenziale minore costo nel lungo periodo, sia in termini di ***costi diretti***, sia in termini di ***costi indiretti***. Questo positivo impatto sarebbe dovuto alla possibilità di evitare casi di tumore, anche in sedi diverse dall'ovaio, nei familiari trattati chirurgicamente. A fronte di un mancato intervento chirurgico preventivo, sarebbe possibile comunque ridurre eventuali ***costi diretti*** e ***indiretti*** attraverso una attività di monitoraggio periodica, che potrebbe permettere di individuare e gestire nei tempi opportuni eventuali neoplasie insorgenti.

A tal riguardo, riprendendo i risultati dell'analisi di Eccleston e colleghi (2017)

[122] Eccleston A., (2017), op.cit.

riferita al contesto britannico presentata precedentemente, in una popolazione di 7.284 donne con tumore ovarico, la conduzione del test per identificare eventuali mutazioni BRCA, consentirebbe di evitare 141 casi di tumore ovarico.[123]

6. Proposta per il riordino normativo e organizzativo della presa in carico delle persone BRCAmutate

In Lombardia, a differenza di altre realtà regionali dove già da anni si sono implementati normativamente sia ***linee guida*** che ***percorsi diagnostico terapeutici essenziali (PDTA)*** (un esempio su tutti, l'Emilia-Romagna[124]) e, per questo, la presa in carico delle persone BRCAmutate, siano esse già affette da neoplasia che sane ma con ereditarietà accertata, è oggetto di una frammentazione di percorsi dovuta a una mancata regia univoca che faccia capo a un modello organizzativo chiaro.

Quadro sinottico degli strumenti regolatori

Linee guida. *"Le linee guida sono concepite come raccomandazioni di comportamento derivanti da un'opera di revisione della letteratura scientifica di riferimento allo scopo di razionalizzare l'utilizzo delle risorse esistenti e di ottimizzare l'assistenza fornita al soggetto affetto da una determinata patologia. Esse rappresentano, infatti, una sintesi delle migliori conoscenze cliniche e tecniche disponibili, generalmente definite come buone pratiche cliniche raccomandate, e la loro natura di strumento in continuo aggiornamento, le rende utili sia per medici che per operatori di settore. Sarà infatti il clinico a dover prendere decisioni, caso per caso e in base alle singole esigenze dei pazienti, basandosi in diversa misura sui comportamenti suggeriti dalle linee guida che si fondano su determinati standard qualitativi derivanti dalle prove scientifiche."*[125]

Rete Oncologica. Sistema di tipo amministrativo che ha lo scopo di connettere in rete, appunto, tutte le strutture con reparti di oncologia al fine di rendere omogenee

[123] Ibidem.

[124] DGR 220/2011 Rischio eredo-familiare per il carcinoma della mammella - Approvazione linee guida per le Aziende Sanitarie della Regione Emilia-Romagna. Protocollo assistenziale nelle donne a rischio ereditario di tumore della mammella e/o ovaio N° 91 - 2016.

e unitarie le prestazioni sul territorio, individuare i più corretti percorsi di presa in carico, dalla diagnosi alla terapia, individuare ***PDTA*** specifici, facilitare la condivisione di dati, informazioni ed esperienze.

Breast Unit. "*Le Breast Unit, o centri di senologia multidisciplinari, rappresentano una nuova opportunità di cura e assistenza, regolata da specifiche* ***linee guida*** *nazionali, che permette alla donna di affrontare il tumore al seno con la sicurezza di essere seguita da un team di specialisti dedicati, curata secondo i più alti standard europei, e accompagnata nell'intero percorso di malattia. In ogni diversa tappa di tale percorso, dalla diagnosi al* ***follow-up****, il centro di senologia prevede la presa in carico di tutti i bisogni fisici e psicologici della donna affetta da una patologia complessa come il carcinoma mammario, nelle sue diverse rappresentazioni.*"[126]

Breast Unit Network. La rete dei centri di senologia ha gli stessi fini della ***Rete Oncologica***, ma si declina per la specifica presa in carico delle donne con tumore alla mammella.

Esenzione D99. Il Servizio Sanitario Nazionale, oltre alle prestazioni diagnostiche attivamente offerte dalle aziende sanitarie locali nell'ambito delle campagne di *screening*, garantisce l'esecuzione gratuita (esenzione dal pagamento del ticket) degli accertamenti per la diagnosi precoce di alcuni tumori. Nello specifico, l'***esenzione D99*** è prevista per le prestazioni per la diagnosi precoce e prevenzione del tumore della mammella e/o dell'ovaio nelle pazienti con rischio eredo-familiare.

Attualmente la normativa lombarda non prevede alcun percorso diagnostico terapeutico specifico, anche se nell'estate del 2019, con delibera apposita del Consiglio Regionale, è stata approvata una mozione per portare a termine un processo iniziato nel 2016 rispetto alla strutturazione di un programma per la gestione degli individui con predisposizione genetica allo sviluppo di tumore della mammella e dell'ovaio; i lavori sono ancora in corso.

Nel 2013 è stata predisposta la ***Rete Oncologica*** Lombarda (ROL), "*sistema che permette la condivisione di informazioni cliniche e la comunicazione tra i medici e le strutture sanitarie che attuano prevenzione, assistono e curano persone affette da tumore*"[127]: si tratta di una piattaforma essenziale affinché la predisposizione di percorsi di presa in carico possa dirsi integrata in un contesto unico, condiviso e appropriato.

Sempre nel 2013 si è prevista l'introduzione di una rete specifica inerente i percorsi

[126] Europa Donna Italia, *Brest Unit*, Il Manuale, https://europadonna.it/ambito/il-libro-breast-unit/#:~:text=La%20Breast%20Unit%20%C3%A8%20un,gruppo%20multidisciplinare%20di%20professionisti%20dedicati

[127] Rete Oncologica Lombarda, Progetto ROL http://www.progettorol.it/.

oncologici del tumore alla mammella, la ***Breast Unit Network.*** Va però evidenziato che la sua implementazione non gode di particolare trasparenza, considerato che nella mozione del 2019 summenzionata è stata richiesta la individuazione delle ***Breast Unit*** stesse, senza le quali una rete di collegamento è difficile da attuare. Una risposta a questa situazione quantomeno contraddittoria può trovarsi in un successivo provvedimento di tipo ordinatorio che, nel 2020, ha disposto l'aggiornamento dell'elenco dei centri di senologia presenti sul territorio.

L'***esenzione D99*** è, invece, stata introdotta con una delibera del 2015, limitata però solo agli esami di sorveglianza per i soggetti con variante patogenetica a carico dei ***geni*** BRCA; la mozione del 2019 chiede un suo ampliamento a tutte le prestazioni correlate all'individuazione della mutazione, anche a soggetti di sesso maschile.

Normativa vigente in Lombardia

DGR n. X/1185/2013: istituzione della ***Rete oncologica*** lombarda.
Delibera n. IX/4882 del 21/02/2013: introduzione del ***Breast Unit Network***.
Delibera n. X / 3933 del 4/8/2015: ***Esenzione D99*** su esami di sorveglianza.
Deliberazione X/5119 del 29/04/2016: sono state date ulteriori determinazioni in merito alla rete regionale lombarda dei centri di senologia – "***Breast Unit network***"; si prevede, inoltre, la strutturazione di un "*Programma regionale lombardo per la gestione degli individui con predisposizione genetica allo sviluppo di tumore della mammella e dell'ovaio.*"
Seduta del Consiglio Regionale del 2.7.2019: approvazione della mozione per "*individuare le* ***Breast Unit*** *Regionali presso cui il soggetto viene preso in carico per il programma di sorveglianza, con la partecipazione di un genetista, di un oncologo e di uno psico-oncologo, dove effettuare con tempistiche certe gli esami e le visite di controllo e prevenzione necessari e richiesti; far sì che le donne affette da mutazioni genetiche germinali abbiano dei percorsi diagnostici dedicati all'interno delle Brest Unit; istituire con urgenza un* ***PDTA*** *specifico per le mutazioni BRCA 2 e BRCA 2 che includa sia i soggetti malati che i loro famigliari; garantire l'esenzione dal ticket per tutte le prestazioni correlate, anche a soggetti di sesso maschile, nel quadro di un percorso di consulenza genetica oncologica che segua le modalità individuate da* ***linee guida*** *esistenti.*"
Deliberazione N° XI / 2849 del 18/02/2020: Aggiornamento dell'elenco dei centri di senologia afferenti alle strutture sanitarie pubbliche e private accreditate e a contratto che appartengono alla rete regionale dei centri di senologia.

Un confronto, promosso da Fondazione The Bridge, tra clinici e associazioni di pazienti, ha fatto emergere la complessità della situazione, sintetizzabile in quattro temi nodali:

- il funzionamento complessivo del sistema;
- la struttura organizzativa interna della presa in carico;
- la qualità e dimensione della struttura organizzativa che gestisce i test BRCA;
- la gestione della ***familiarità.***

Per quanto riguarda i primi tre punti, in Lombardia non vi è un'applicazione uniforme nel percorso di cura e dell'ordine di sequenza dei test BRCA (somatico e germinale), con chiare differenze tra strutture specializzate o generaliste e realtà di grandi, medie o piccole dimensioni. Anche rispetto all'esecuzione e all'analisi dei test, si sottolineano approcci che vanno verso la centralizzazione di tutto il processo, ad altri che invece, per opportunità economica o per carenza strutturale, preferiscono l'esternalizzazione dell'elaborazione del risultato.

Inoltre, per quanto riguarda la ***familiarità***, si ricorda come nel 2017 la Regione, data la pressione del mondo associativo, ha deciso di modificare i criteri di accesso al test sistematizzando gli interventi precedenti e consentendo la prescrivibilità dello stesso anche agli specialisti oncologi oltre che ai genetisti, con l'obiettivo di velocizzare la presa in carico e diminuire i tempi di attesa. Sebbene l'ampliamento del servizio abbia comunque rappresentato un passo avanti rispetto allo stato precedente, va sottolineato come in seguito alla decisione, oltre alle realtà pubbliche e ai privati convenzionati, siano prolifere strutture private che offrono servizi di *counseling* genetico e di esecuzione e analisi del test BRCA non calibrati da un'effettiva analisi anamnestica senza l'accompagnamento alla comunicazione dei risultati.

Il confronto con i diversi *stakeholder* (clinici e associazioni di pazienti) è stato finalizzato tanto all'evidenziazione delle criticità, quanto all'individuazione di possibili proposte e soluzioni da sottoporre ai ***policy makers*** regionali. A tal fine, il 4 dicembre 2020, durante un'audizione in III Commissione permanente Sanità e politiche sociali e in presenza del suo Presidente, Emanuele Monti, è stato presentato il documento di Fondazione The Bridge "*Proposta per il riordino normativo e organizzativo della presa in carico delle persone BRCAmutate*" (allegato 3).

Nel documento si sottolinea, innanzitutto, l'importanza della centralizzazione delle analisi molecolari, applicando un modello ***Hub&Spoke*** che, però, non sia rappresentativo di un processo unidirezionale all'interno del quale i centri piccoli delegano le proprie attività ai centri di secondo e terzo livello: ne conseguirebbe inevitabilmente un ulteriore incremento delle divergenze culturali e professionali sul

territorio. È necessario stabilire un rapporto bidirezionale e collaborativo, che metta al centro la formazione delle figure professionali coinvolte.

È fondamentale, dunque, individuare i centri pubblici eccellenti - definendo propedeuticamente il concetto di "eccellenza" e adeguati strumenti per misurarla - nei quali formalizzare il percorso di accesso al test BRCA, concentrando gli sforzi nel risolvere problemi sostanziali come la mancanza di genetisti e di corretti percorsi di consulenza genetica professionale. Sarebbe poi opportuno costruire percorsi di oncologia di precisione attraverso la revisione della ***rete oncologica*** con l'auspicabile applicazione del modello dei ***Molecular Tumor Board.***

Sempre sul tema dell'accesso al test BRCA da parte di soggetti sani ma con sospetta ***familiarità***, si considera estremamente rilevante, in termini di appropriatezza clinica e di sostenibilità, l'adozione di un "sistema di filtro" con un primo breve *counseling* avente scopo informativo e orientativo, seguito dalla valutazione anamnestica della persona e della famiglia, dando la possibilità agli operatori sanitari di capire se esistano o meno predisposizioni al rischio di mutazione genetica.

Rispetto alla figura del genetista, ancora troppo poco diffusa e sicuramente non presente in tutte le strutture, è necessario razionalizzare le risorse, concentrando l'intervento del genetista sul test con valore meramente predittivo; nel caso di somministrazioni per fini terapeutici, anche lo specialista ginecologo-oncologo può fare una breve consulenza iniziale e, se risultasse una ***familiarità***, il genetista potrebbe intervenire in fase successiva.

Al fine di ovviare alle criticità summenzionate, la risposta considerata oggi necessaria da parte di Regione Lombardia è la predisposizione di un ***PDTA*** che preveda la possibilità di:

- identificare i pazienti e i loro familiari ad alto rischio oncologico;
- concentrare le attività di elaborazione dei test in laboratori titolati che rispondano a requisiti di qualità e di esperienza, con volumi di attività sufficienti a definire una casistica adeguata;
- assicurare la corretta informazione da parte dello specialista prescrittore circa le possibili conseguenze di un risultato positivo ai pazienti stessi e ai suoi familiari;
- verificare la correttezza della quota tariffaria, al momento generica;
- introdurre la rimborsabilità dei test per i pazienti e i loro familiari.

Tra le ultime Regioni ad essersi conformate alla previsione del Piano nazionale della prevenzione 2014-2018[128] riportiamo di seguito l'esempio della Campania che,

[128] "*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.*"

decretando l'approvazione di uno specifico ***PDTA*** per i tumori eredo-familiari, ha iniziato nel 2019 il suo percorso di attuazione e implementazione con obiettivi ben definiti.

La Regione Campania, con il decreto n. 100 del 4/12/2019, ha approvato il "Documento attuativo del ***PDTA*** dei tumori eredo-familiari della mammella, dell'ovaio e del colon-retto" con i seguenti obiettivi:

"obiettivo 1: definire l'inquadramento epidemiologico e la stima dei casi e delle famiglie da sottoporre a screening
obiettivo 2: definire il carico di test molecolari necessari per familiare tutti i nuovi casi di tumore ogni anno
obiettivo 3: definire le modalità di azione della consulenza oncogenetica per i tumori eredo Oncologico Multidisciplinare (GOM) dei professionisti coinvolti
obiettivo 4: stabilire le modalità di esenzione da ticket per i soggetti non malati di ***cancro***, ma portatori di mutazioni di predisposizione alla malattia e quindi da sottoporre ai programmi di prevenzione previsti dal ***PDTA***; stabilire i costi degli esami di sorveglianza clinico-strumentale intensiva e i codici DRG per gli interventi di chirurgia profilattica."

Il documento prevede una rivalutazione dopo un anno degli effetti e della sostenibilità finanziaria di quanto in esso previsto. Ad oggi i risultati raccolti sono positivi.

Per far sì che un modello di presa in carico sia conforme ai canoni di appropriatezza sia dal punto di vista clinico che da quello dell'utenza, ognuna delle voci elencate vanno chiaramente lette anche in ottica di sostenibilità e di costi, con una strategia istituzionale che si riadatti alle esigenze emerse e preveda modalità e tempistiche di presa in carico adeguate, capaci di interpretare la reale esigenza di *screening* e di accessibilità al test in base a una costante raccolta e rielaborazione di dati.

Oggi la previsione di una netta predisposizione al tumore imputabile a mutazione BRCA si riferisce principalmente al tumore ovarico e della mammella, che, nella maggior parte dei casi, risultano curabili attraverso interventi chirurgici di profilassi fortemente invasivi, ma possibili e compatibili con una vita normale. Tuttavia, come già evidenziato, la mutazione dei ***geni*** BRCA può comportare un aumento del rischio

di insorgenza di altre neoplasie per le quali, al contrario, non esistono percorsi di prevenzione altrettanto efficaci: conoscere anticipatamente la propria predisposizione alla malattia può quindi avere un fortissimo impatto psicologico negativo difficilmente gestibile se non con una presa in carico che preveda anche tale opzione.

Di conseguenza la possibilità di un accesso non sufficientemente definito, controllato e diffuso ai test BRCA può portare al concreto rischio che una strategia preventiva così importante e mirata perda di efficacia, trasformandosi in un mero strumento di conoscenza a cui non può fare seguito alcun intervento preventivo.

Andrebbe, quindi, approntato un modello atto a identificare le persone da far accedere al test, attraverso un percorso diagnostico specialistico che sia in grado di assicurare la sua esecuzione ogni volta in cui si verifichino condizioni di rischio aumentato. In questo senso la figura del genetista, o dell'oncologo esperto, assume una rilevanza essenziale anche nel caso della persona sana che abbia timore di una possibile ***familiarità.***

Infine, la predisposizione di un ***PDTA*** per la presa in carico di pazienti BRCAmutati con neoplasie e dei loro familiari avrebbe anche il pregio di apportare un ordine organizzativo sotto diversi punti di vista:

- uniformità degli approcci diagnostico-terapeutici a livello regionale;
- efficientamento del sistema in termini di sostenibilità ed efficacia;
- identificazione dei centri pubblici d'eccellenza sul territorio regionale sia per la presa in carico dei pazienti con neoplasia e dei loro familiari sia per l'analisi di laboratorio dei risultati dei test genetici BRCA;
- razionalizzazione dell'esecuzione dei test BRCA somatico e germinale in termini di appropriatezza;
- gestione dell'interrelazione tra ospedale e territorio in un contesto di rete;
- razionalizzazione della multidisciplinarietà e dei lavori in equipe.

Allegati

Allegato 1. Gli atti del Webinar "LA GENETICA DELLA CONOSCENZA. I TEST BRCA TRA PREVENZIONE E APPROPRIATEZZA"

Di seguito sono riportati gli atti del webinar "LA GENETICA DELLA CONOSCENZA. I TEST BRCA TRA PREVENZIONE E APPROPRIATEZZA", tenutosi il 13 luglio 2020, rivisti in una forma editoriale che faciliti la lettura, con un focus su domande, risposte e osservazioni.

Introduzione e inquadramento del tema

Rosaria Iardino - Presidente Fondazione The Bridge

Oggi è una giornata in cui Fondazione The Bridge vuole fare un punto sul tema della prevenzione e appropriatezza nell'ambito delle mutazioni genetiche a carico dei ***geni*** BRCA. L'obiettivo è quello di attivare un confronto in merito al test genetico BRCA anche nell'ambito più ampio della medicina preventiva. Questo incontro si sarebbe dovuto tenere in presenza ma la pandemia di Covid-19 ci ha dovuto far ripensare alla modalità per poter comunque consentire uno scambio fruttuoso tra i vari stakeholder preparati sul tema.

Voglio ringraziare tutti gli esperti che si sono già confrontati con noi in materia, nonché l'azienda farmaceutica AstraZeneca che ha un interesse specifico al coinvolgimento su questi temi; sono nati interrogativi che ci hanno aiutato a rendere più chiare le criticità che vogliamo evidenziare in questa sede, al fine di sottolineare percorsi appropriati che portino alla somministrazione del test genetico BRCA.

Il nostro lavoro prosegue da due anni, ed è partito da un focus preciso, ovvero l'analisi della presa in carico della paziente BRCAmutata con neoplasia. Abbiamo voluto capire quale fosse, in questo ambito, l'organizzazione strutturale dell'offerta sanitaria in Lombardia. Ma vedremo che è un tema che non riguarda solo la nostra Regione ma il sistema Paese nel suo complesso.

Ci siamo posti diverse domande tra cui sicuramente la principale ha riguardato le varie tipologie di modello organizzativo adottate per la presa in carico della paziente: il modello ***Hub&Spoke***, già attivo in alcune Regioni, il modello dell'equipe multidisciplinare, presente in determinate strutture e, da ultimo, il modello del/i centro/i ultra-specializzato/i.

Nell'analisi comparativa con altre Regioni, è emerso che vi è una sostanziale

disomogeneità di approccio a livello nazionale e locale. Il BRCA è uno degli esempi nel quale può ben dirsi che le politiche sanitarie sono sviluppate "a macchia di leopardo"; questo genera un accesso non equo al diritto di potersi sottoporre ad alcuni esami specifici. Nella stessa Lombardia non vi è un'applicazione uniforme del percorso di cura. Possiamo quindi dire che abbiamo tre livelli di criticità: quello nazionale, il regionale e anche rispetto ad alcune ATS lombarde.

Tornando all'obiettivo di oggi, vorremmo avere il vostro prezioso contributo sul tema dell'appropriatezza del test BRCA nel più ampio contesto della medicina preventiva e predittiva, nell'ottica di un percorso a ingranaggi.

È quindi necessario innanzitutto definire i criteri di appropriatezza, e non solo da un punto di vista clinico, rispetto ai percorsi dei pazienti BRCAmutati con neoplasie e dei familiari di questi ultimi, ma anche rispetto alle implicazioni etiche, economico-organizzative, alle aspettative dei pazienti e dal punto di vista delle associazioni. Di fatto, si tratta di affrontare diverse sfumature che superano l'analisi del mero processo di strutturazione dei percorsi di cura.

Tale necessità nasce anche dalla confusione mediatica e informativa ingeneratasi a seguito della scelta resa pubblica da Angelina Jolie di procedere a mastectomia e ovariectomia preventiva, dopo aver scoperto di essere portatrice della mutazione genetica BRCA. La Jolie ha deciso di sottoporsi alla chirurgia profilattica, agendo sul proprio corpo, per ridurre il rischio dello sviluppo di un tumore. Dobbiamo, tuttavia, riequilibrare l'effetto mediatico dirompente, attivando strategie comunicative chiare rese necessarie proprio per evitare che l'appropriatezza venga in qualche modo sottovalutata.

Per questo motivo devo sicuramente ringraziare la Dott.ssa Manoukian, oggi purtroppo non presente per impegni sopravvenuti, per il fruttuoso confronto che ha fatto emergere, in modo molto cristallino, come il test BRCA non identifichi, in realtà, tutti i casi di ereditarietà genetica che può svilupparsi in neoplasia; di conseguenza il test stesso, non essendo risolutorio, in caso desse esito negativo non deve portare il soggetto che vi si è sottoposto ad "abbassare la guardia", ad evitare altri percorsi di sorveglianza e screening.

Per definire meglio il tema dell'appropriatezza clinica abbiamo intervistato diversi stakeholder, tra cui il Prof. Pruneri, il Prof. Venturi e la stessa Dott.ssa Manoukian. Un interessante studio che mostra il percorso di consulenza genetica interno all'Istituto Nazionale dei Tumori, sottolinea come l'accesso al percorso e all'eventuale test debba avvenire per step. Va sicuramente soddisfatto un bisogno di conoscenza espresso dall'utente ma l'accompagnamento e il ***follow-up*** devono attivarsi seguendo precisi

parametri per la valutazione all'eleggibilità del test genetico.

Nel dialogo con la Dott.ssa Manoukian sul percorso di consulenza interno all'INT, si è evidenziata l'importanza della figura del genetista.

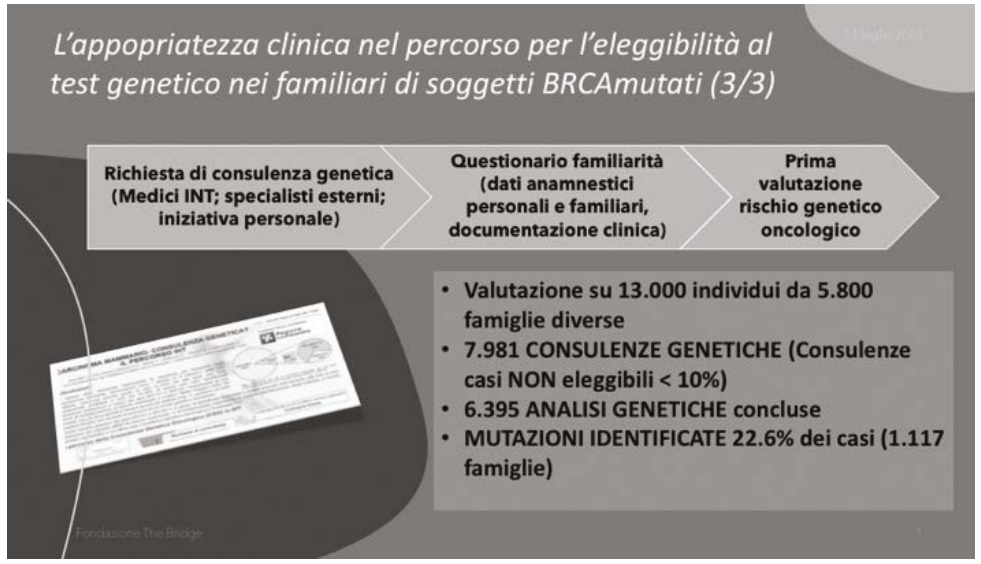


Figura 22. Fonte: Carcinoma mammario: consulenza genetica? Il percorso INT

Delle 13.000 valutazioni di eleggibilità portate a termine dall'INT, anche a seguito della compilazione del questionario di ***familiarità***, le consulenze genetiche attivate sono state 7.981 con l'identificazione di mutazioni nel 22,6% dei casi. Questi numeri danno il senso di quanto debba essere appropriato il percorso per arrivare al test.

Ma affinché si possa parlare di appropriatezza clinica efficace, efficiente e sostenibile, non può prescindersi da una previa progettazione di strutture organizzative che possano sostenerne i contenuti.

Dobbiamo avere sempre uno sguardo al futuro per quanto riguarda le politiche sanitarie e Regione Lombardia può cogliere l'opportunità per mettere finalmente in campo strategie normative organizzative che rendano prevenzione e predittività elementi concreti di appropriatezza. Un percorso di questo tipo deve seguire due direttrici: da un lato applicare criteri di costo-opportunità, efficacia, efficienza, sostenibilità e accessibilità; dall'altro, tali criteri, devono essere incorporati a loro volta in ***linee guida***, ***PDTA***, messe in atto di progettualità strutturali, con uno sguardo sempre attento all'innovazione.

Perché il periodo COVID ha evidenziato ancora di più l'importanza della prevenzione e della predittività in ambito oncologico?

Prof. Saverio Cinieri - Presidente eletto AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica)

Il periodo Covid è stato sicuramente un periodo importante per l'oncologia medica e l'ematologia italiana, perché si sono messe in luce tutte le criticità relative alla presa in carico dei pazienti oncologici che, essendo per definizione pazienti fragili, sono stati sottoposti a un doppio "attacco", sia dal Covid stesso che dalla patologia pregressa o hanno visto slittare in avanti operazioni chirurgiche già fissate. Per questo motivo AIOM ha redatto ed emanato alcune raccomandazioni basate sul buon senso e la buona pratica clinica e, devo dire, che tali direttive per la gestione del paziente oncologico in generale, sono state bene recepite e sono state in particolare apprezzate le visite di controllo e monitoraggio che hanno permesso di non interrompere, per la maggior parte dei casi, le terapie attive, nonostante il quadro pandemico. Insieme alla Società Italiana di Ematologia e ai colleghi radioterapisti, abbiamo insistito affinché i trattamenti e gli screening venissero ripresi al più presto in condizioni di sicurezza per i pazienti stessi e per gli OS. Il presidente nazionale di AIOM, Giordano Beretta, sta preparando una relazione da presentare alla Commissione Sanità nella data di domani, 14 luglio, proprio per dar conto di quanto è stato fatto in questi mesi nell'ambito oncologico.

Per rispondere ancor più direttamente alla domanda, in questo periodo la prevenzione assume un ruolo decisamente fondamentale, nonostante i ritardi forzati che hanno subito soprattutto i percorsi di prevenzione. Va detto che, ad oggi, l'interruzione per tre mesi degli screening, soprattutto per le tre patologie oncologiche più rilevanti (carcinoma della mammella, carcinoma dell'endometrio e carcinoma del colon), non ha portato ad outcome negativi. Tuttavia, qualora non si dovesse riprendere velocemente ad eseguire gli esami rinviati a causa della pandemia, l'accumulo dei ritardi potrebbe comportare conseguenze importanti.

Devo dire che, ancora una volta, le Regioni hanno agito mettendo in campo soluzione variegate e diverse, problema che proprio la pandemia ha messo in evidenza. Ad esempio, la Regione Puglia ha riaperto gli screening da due settimane (inizio luglio), fra le prime d'Italia.

Rispetto alle mutazioni genetiche e al test BRCA, la situazione è davvero a "macchia di leopardo"; si citava prima Regione Lombardia ma se guardiamo alla Puglia la gestione della somministrazione del test BRCA1 e BRCA2 è ancora più complessa, soprattutto per quanto riguarda proprio quei criteri di eleggibilità di cui già si è

parlato. Ricordo inoltre che le patologie interessate dalla mutazione non riguardano solo mammella e ovaio, pur essendo queste le neoplasie più frequentemente legate all'aumento del rischio: oramai si sono identificate anche correlazioni con neoplasie a carico del pancreas e della prostata.

La scelta dello schema organizzativo da parte delle Regioni, che si tratti dell'***Hub&Spoke*** o del solo *spoke*, dipende moltissimo dai dipartimenti locali della salute. Quello che chiediamo noi, come AIOM, e che ha chiesto anche Fondazione The Bridge, è che almeno questo schema venga posto in essere concretamente. Lavorando insieme potremmo raggiungere questo obiettivo.

Per quanto riguarda il test, tutti dovrebbero fare tesoro delle ***linee guida*** AIOM, in quanto multi-societarie, composte non solo dagli esperti del settore, ma anche dai chirurghi, dagli oncologi, dai genetisti e dalle varie associazioni scientifiche. Si tratta di un documento importante e continuamente aggiornato, probabilmente non conosciuto da tutti, ma facilmente accessibile perché pubblicato sul nostro sito.

Rispetto alla pandemia di Covid-19, il gruppo delle ***linee guida*** sul carcinoma alla mammella ha elaborato un paper con raccomandazioni di gestione della neoplasia nella fase emergenziale di riapertura (la fase 2). È stato un atto importante perché dovevamo far presente a tutti quanto fosse necessario ripartire velocemente per evitare ritardi inutili. Stiamo vedendo casi di pazienti che, un po' per paura un po' perché non hanno più avuto accesso alle strutture, hanno ritardato la diagnostica nell'arco di questi mesi: in alcuni casi, anche se pochi in base alla mia esperienza, il ritardo il ritardo ha influenzato l'*outcome* in modo negativo. Ribadisco quindi la necessità di ripartire in fretta e senza indugio.

Rosaria Iardino | La mutazione BRCA viene associata più spesso a un maggior rischio di sviluppare tumori alla mammella e all'ovaio. Vogliamo fare maggior chiarezza su tutte le patologie oncologiche che possono dipendere da tale mutazione genetica?

Prof. Saverio Cinieri

Da questo punto di vista la scienza si è evoluta rapidamente. Dalla scoperta dei due ***geni*** e dal diffondersi del cosiddetto effetto Jolie, è stato più complicato comunicare in modo chiaro con le pazienti. Eppure, se io parlo di mutazione genetica BRCA1 e 2, le pazienti tendono magari ancora a non capire immediatamente che informazioni sto dando, mentre se dico "gene Jolie", pur usando un termine non appropriato, so che comprendono subito quale sia il tema. Si tratta, quindi, sostanzialmente di un

problema di comunicazione.

Le patologie interessate dalla mutazione sono il carcinoma ovarico, il carcinoma alla mammella nelle donne e nell'uomo, il carcinoma al pancreas e quello alla prostata. Non nascondo tuttavia che si presenteranno altre patologie oncologiche per cui una percentuale di pazienti mostrerà la mutazione a carico dei ***geni*** BRCA, ma al momento le neoplasie suddette sono quelle su cui dobbiamo concentrare il nostro lavoro.

Faccio un esempio che può essere calzante per rispondere alla domanda e per capire le tempistiche necessarie: se io devo decidere una terapia in prima linea per il tumore al pancreas, malattia "galoppante" e spesso tragicamente veloce nel suo sviluppo, ho bisogno di conoscere la situazione rispetto alla mutazione dei ***geni*** BRCA1 e 2 e devo avere il risultato in massimo 10 giorni. Questo non è sempre possibile in molte Regioni italiane ed è un punto su cui dobbiamo lavorare. È vero che tumori al pancreas e alla prostata sono residuali rispetto a quelli a carico di mammella e ovaio, ma è anche vero che le strategie terapeutiche in ogni caso sono influenzate dai risultati dei test.

Rosaria Iardino | Come si inserisce il test BRCA nel più ampio contesto della medicina preventiva e predittiva? Come gestire il tema della privacy delle/dei pazienti BRCAmutata che decidono di non condividere con i propri familiari la mutazione genetica? È necessario che, nell'ottica della prevenzione, si debba comunque individuare un soggetto che informi i familiari? In che modo i pazienti possono essere "accompagnati" alla condivisione? Come inquadrare tutto questo con il diritto della famiglia di sapere?

Prof. Alessandro Venturi - Professore di Diritto amministrativo e di Diritto regionale e degli enti locali presso il Dipartimento di Scienze politiche e sociali dell'Università degli Studi di Pavia - Alma Ticinensis. Presidente Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo - Pavia

È chiaro che, rispetto alla medicina preventiva e predittiva, l'approccio che il nostro Paese ha in termini di politiche sanitarie è ancora empirico, lasciato in gran parte all'iniziativa delle strutture ospedaliere. Non esiste un approccio sistematico e nazionale alla medicina predittiva e a un impiego della genomica come strumento avanzato per gestirne eventuali programmi. Da qui discende uno scarso coordinamento a livello regionale e nazionale. Vi è ancora una forma di resistenza, sia politica che di dibattito nell'opinione pubblica, a sviluppare programmi organici di medicina predittiva nell'ambito della prevenzione; il nostro sistema di prevenzione si basa su un modello piuttosto risalente e gli strumenti impiegati per gestire lo screening o, ad

esempio, l'attività preventiva relativa ai vaccini, sono oramai superati. È necessario, quindi, sensibilizzare le istituzioni e l'amministrazione sanitaria nella prospettiva di sistematizzare la medicina predittiva come una delle componenti fondamentali per giungere alla medicina personalizzata o, ancora meglio, di precisione. Un altro aspetto da considerare riguarda di certo i dati che discendono dall'impiego di queste tecnologie. Esiste uno statuto del dato personale in ambito sanitario che, dal mio punto di vista, risente di alcune limitazioni che non contemperano in modo appropriato il bilanciamento degli interessi in gioco (lo abbiamo visto tutti con la vicenda Covid-19, con l'impiego di applicazioni finalizzate al *contact tracing*) anche laddove vi siano evidenti implicazioni di tutela collettiva del bene salute. La disciplina della privacy risente spesso di un'interpretazione restrittiva. Poi vi è anche l'aspetto di carattere metagiuridico ed etico che riguarda un livello di empowerment del paziente nei confronti dei propri familiari e in relazione al bene salute collettivo e pubblico. L'art. 32 della Costituzione andrebbe sottoposto a una lettura evolutiva che contemperi il bene salute nel suo duplice aspetto di interesse personale e pubblico. Tuttavia, nell'ultimo ventennio la salute è stata vista maggiormente come un bene personale: l'idea della salute come un insieme di servizi liberamente acquistabili dal cittadino fa sfumare la dimensione più comune e solidale della sanità, e ha modificato l'approccio "culturale" degli italiani al consumo dei servizi. Introducendo una nuova variabile, come quella dell'impiego di strumenti di medicina predittiva, tornano a doversi bilanciare i due interessi, comune e personale. Il popolo va dunque accompagnato in una direzione che non è abituato a percorrere e anzi, spesso, rappresenta un percorso che va contro il bisogno personalistico.

Definire l'appropriatezza in ambito clinico

Modera: **Ester Maragò - Giornalista Quotidiano Sanità**
Vorrei passare il testimone alla dottoressa Tomao per poter definire l'appropriatezza in ambito clinico del test BRCA. **Quali sono i criteri di appropriatezza clinica per la somministrazione del test BRCA in prima e seconda linea?**

Dott.ssa Federica Tomao - Divisione Ginecologia Oncologica Medica, IEO, Istituto Europeo di Oncologia

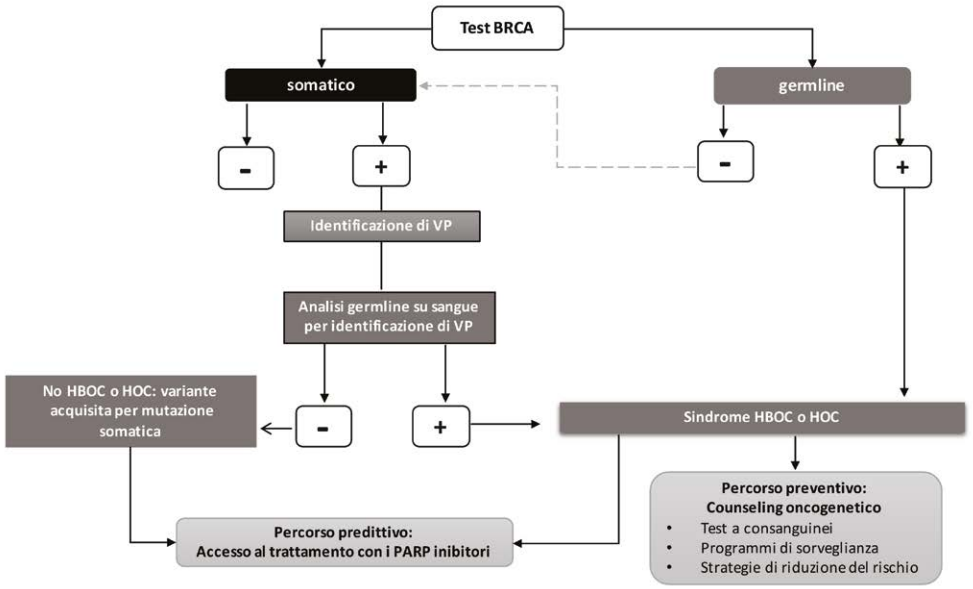
Tutte le pazienti affette da tumore non ***mucinoso non borderline*** dell'ovaio (anche in assenza di storia familiare) dovrebbero essere sottoposte al test genetico. Sebbene non sia chiaro quale sarà in futuro l'algoritmo terapeutico con l'avvento dei PARP

Inibitori in prima linea oltre che in seconda linea, il test dovrebbe essere effettuato alla diagnosi perché in grado di fornire informazioni importanti sulla prognosi e sulle peculiarità della malattia. Dobbiamo in tal senso tenere presente che il trattamento con inibitori di PARP (come si evince dagli studi pubblicati finora) in caso di un'eventuale presenza di mutazioni germinali e/o somatiche dei ***geni*** BRCA1-2 rappresenta una chance terapeutica davvero importante già dalla prima linea. Infine, consideriamo sempre che ci sono dei tempi tecnici per ottenere i risultati del test e per iniziare la terapia di mantenimento e che questo potrebbe non garantire alle nostre pazienti la possibilità di ricevere questi farmaci, soprattutto se ci troviamo davanti ad una recidiva platino-sensibile di malattia, con un aumento di rischio di reazioni al platino o di tossicità per cui si potrebbe decidere di ridurre il numero di cicli di trattamento chemioterapico al fine di iniziare il PARP inibitore riducendo ulteriormente questa finestra. Il ***test somatico*** dovrebbe essere preferito al ***test germinale*** perché permette di risparmiare una quota importante di test effettuati su sangue e volti a identificare mutazioni germinali.

Ester Maragò | Rispetto alle pazienti BRCAmutate con tumori a mammella o ovaio, come possiamo definire il percorso ottimale di presa in carico?

Dott.ssa Federica Tomao

La diapositiva che mostro, estrapolata dalle ***linee guida*** AIOM in collaborazione con l'associazione italiana di genetica medica, sintetizza perfettamente la presa in carico della paziente con tumore ovarico BRCA1-2 mutata. Diventa di fondamentale importanza che venga standardizzata la presa in carico, così come la disponibilità del test a livello regionale e nazionale nonché creare dei percorsi diagnostico terapeutici assistenziali (***PDTA***) dedicati o parte integrante di quelli già previsti per il trattamento di ogni singola malattia.



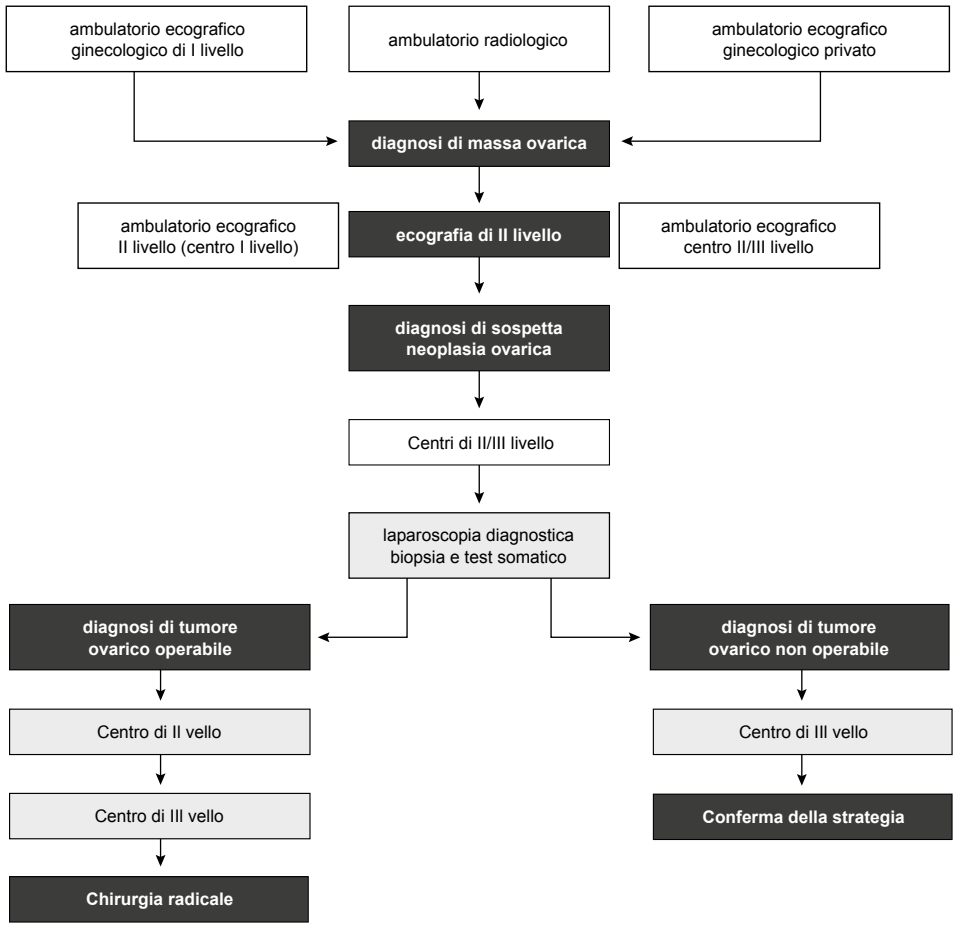
Creare dei percorsi diagnostico terapeutico assistenziali (PDTA) dedicati o parte integrante di quelli già previsti per il trattamento di ogni singola malattia.

Ester Maragò | Passiamo ora la parola alla Dott.ssa Cortesi. Non si può parlare di appropriatezza clinica se non si parla prima di strutture organizzative che sono in grado di implementarne i contenuti. **Come è possibile concretizzare l'appropriatezza a livello nazionale, ragionale e territoriale per la presa in carico dei pazienti BRCAmutati (*Hub&Spoke*, centri unici, *Breast Unit*…)? E, allo stesso modo, come organizzare strutture che possano accogliere in modo appropriato il percorso dei familiari di pazienti BRCAmutati?**

Dott.ssa Laura Cortesi - Direttore Struttura di Genetica Oncologica AOU Policlinico Modena

Per rispondere faccio un primo riferimento al Piano Nazionale Prevenzione 2014-2018, poi prorogato fino al 2019, in quanto vi si legge come i percorsi diagnostico-terapeutici (***PDTA***) per le pazienti ad alto rischio ereditario debbano essere inseriti all'interno delle reti oncologiche regionali, delle reti regionali di senologia e delle ***Breast Unit***. Quindi possiamo dire che esiste già una legislazione che impone la necessità di un impianto strutturale e organizzativo. Per quanto riguarda il tumore ovarico e il tumore alla mammella, le due patologie più rilevanti nella sfera femminile, è necessario che vi siano ***PDTA*** specifici all'interno dei quali inserire il test genetico

BRCA1/2. A tal proposito volevo mostrare cosa ha fatto l'Emilia-Romagna recentemente, con la delibera n.2242 del 22/11/2019, delineando il percorso di centralizzazione chirurgica del tumore dell'ovaio che prevede diversi livelli di competenze.



Il primo è un livello di rete, regionale, che prevede che tutti i centri possano espletare un'ecografia ginecologica, ma è solo dal II/III livello che si può effettuare la laparoscopia diagnostica nel caso di sospetta neoplasia. I centri di II livello sono solo quattro, mentre vi è un solo centro di III livello per gli interventi più complessi. Al momento della laparoscopia diagnostica è già possibile accedere a un mini-*counseling* attraverso la firma del consenso informato per l'acquisizione del tessuto e del campione

ematico; i campioni possono essere inviati subito ai laboratori di analisi in attesa della diagnosi definitiva, che avviene generalmente nell’arco di una decina di giorni. Nel momento in cui la diagnosi di carcinoma ovarico non ***mucinoso*** e ***non borderline*** è confermata, il laboratorio esegue l’analisi sul tessuto somatico permettendo in tal modo di evidenziare la presenza o meno della mutazione. I risultati sono fondamentali sia per la scelta terapeutica, sia per quanto concerne la valutazione del tipo di mutazione (somatica o germinale); in quest’ultimo caso si propone una consulenza genetica per il coinvolgimento famigliare. In tutto questo percorso sono coinvolti moltissimi professionisti e quattro laboratori operanti nella Regione. Anche per il tumore della mammella esiste un ***PDTA*** simile a quello del tumore ovarico, all’interno delle ***Breast Unit***.

Ogni Regione dovrebbe avere almeno una ***Breast Unit,*** riconosciuta per l’applicazione corretta dei criteri di appropriatezza e purché effettuino un numero di interventi pari ad almeno 150 all’anno, con tempi prestabiliti tra diagnosi e intervento che non superino i 30 giorni. E questi sono solo i requisiti principali. Il test *BRCA1/2* va inserito nel ***PDTA Breast Unit*** sin dal momento della diagnosi, con un percorso multidisciplinare. Ad individuare il sospetto di ereditarietà possono essere l’oncologo, il radiologo o il chirurgo, con la decisione, poi, di inviare la paziente al test. In poche settimane il risultato deve essere rilasciato alla paziente la quale, in caso di positività può andare incontro ad una chirurgia bilaterale già al momento dell’intervento, avendo il tempo per decidere anche mediante la consulenza del chirurgo plastico.
Ora vorrei mostrarvi il rapporto del 2019 sulla condizione assistenziale dei malati oncologici, suddiviso nei settori “stato ***Breast Unit***”, “stato ***PDTA*** BRCA”, “stato esenzione sorveglianza” (fonte: Osservatorio sulla condizione assistenziale dei malati oncologici, *11° Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici*).

Ranking	Regione/PA	Stato Breast Unit	Stato PDTA BRCA	Stato esenzione
1	Emilia Romagna	2018	2012	2012 D99
2	Lombardia	2016		2015 D99
3	Liguria	2016	2016	2017 D99
4	Lazio	2015	2017	
5	Veneto	2016	2018	
6	Campania		2018	2018 R99
7	Toscana		2018	2018 D97
8	Sicilia		2019	
9	Piemonte	2015		2019 D99
	LEGENDA	Non approvate/i	In corso di approvazione	Approvate/i

Le realtà sono molto variegate e al 2019 avevamo solo due Regioni, Emilia-Romagna e Liguria, che rispettavano tutti i requisiti necessari. Possiamo vedere come la Lombardia abbia approvate delibere in merito alle ***Breast Unit*** e non invece rispetto al ***PDTA*** per lo stato BRCA; allo stesso modo, altre Regioni mancano di uno o più fattori. La nostra è quindi una situazione molto variegata e difforme in termini di prestazioni erogabili per lo stesso tipo di paziente; l’auspicio è che nel 2020 vengano a risolversi gli ammanchi ancora presenti in tutte le Regioni.

Ester Maragò | Riprendo la parola per rivolgermi nuovamente alla dott.ssa Cortesi con una domanda influenzata anche in parte da quanto accaduto con la crisi del Covid-19. **È da ripensare la collaborazione tra strutture "centrali" e territorio, soprattutto nel rapporto con figure professionali come i genetisti, gli oncologi e i medici di medicina generale?**

Dott.ssa Laura Cortesi

Sicuramente l'emergenza Covid-19 ha portato cambiamenti soprattutto nei percorsi per pazienti già affetti da malattie. Per quanto riguarda i soggetti sani portatori di mutazione, il potenziamento della territorialità in Emilia-Romagna è già partito dal 2011, con quattro centri *hub* con le strutture di genetica oncologica, e tredici *spoke*.

Oggi tutti gli oncologi e gli altri specialisti coinvolti conoscono molto bene i criteri di appropriatezza clinica legati all'eleggibilità al test, come prescritto dalle ***linee guida*** AIOM; in ogni caso, nell'organizzazione a rete, anche nei centri periferici deve essere attivato un primo livello di *counseling* che abbia la funzione di filtro.

In una collaborazione tra specialisti e MMG, abbiamo ideato una scheda la cui compilazione porta a un punteggio che corrisponde all'indicazione o meno all'accesso alla prima valutazione presso un centro *spoke* sul territorio. L'invio al *counseling* non è "attivo" ma è legato alla volontà della donna di usufruirne, senza nessun arruolamento per uno screening massivo.

Dal 2012 al 2015 la Regione Emilia-Romagna ha sottoposto al questionario 660.000 donne con successivo invio al centro *spoke* pari al 3,5%, valore che corrisponde alle percentuali medie delle donne a rischio. L'invio al livello *hub* è avvenuto nel 50 % dei casi giunti agli *spoke*, con il 23% delle persone poi risultate portatrici di mutazione.

A questo punto, la gestione della sorveglianza deve rimanere all'interno degli *hub*, senza ulteriore dispersione dei dati e delle informazioni utili alla presa in carico.

Il perimetro dell'appropriatezza: le altre dimensioni

Ester Maragò | Passerei ora la parola al Prof. Restelli. **Come possiamo definire, in termini di costo-efficacia e di sostenibilità, un percorso ottimale per la presa in carico dei pazienti BRCAmutati con patologia oncologica? In che modo è interpretabile la variabile costo-opportunità perché possa essere concretamente utile nelle valutazioni che si pongono alla base delle strategie pubbliche nell'ambito del sistema sanitario?**

Prof. Umberto Restelli - Docente e Ricercatore del Centro sull'Economia e il Management nella Sanità e nel Sociale dell'Università Carlo Cattaneo –LIUC

Innanzitutto, sottolineo il mio apprezzamento per l'approccio multidisciplinare, tipico dell'Health Technology Assessment, scelto da Fondazione The Bridge per analizzare le ricadute correlate all'utilizzo del test BRCA che, come conoscenza applicata rientra nell'ambito delle tecnologie sanitarie. L'analisi, infatti, oltre agli aspetti di efficacia e sicurezza, si è estesa anche ai contenuti organizzativi, di policy, etici e farmaco-economici.

Proverò a rispondere unitamente alle due domande. Nel momento in cui si decide di valutare una tecnologia sanitaria possiamo scegliere diverse strade: possiamo valutare la sostenibilità dell'investimento sul test, in termini di risorse monetarie e umane, sia rispetto ai percorsi di prevenzione per i familiari con alto rischio ereditario, che per quanto riguarda la presa in carico di chi già presenta una mutazione con neoplasia, nell'ottica della medicina personalizzata; altro elemento di valutazione riguarda l'analisi dell'efficienza nell'allocare le risorse nell'esecuzione del test, elemento che solitamente viene analizzato in seguito alla valutazione della sostenibilità. Spesso questo procedimento viene interpretato erroneamente come un tentativo di "dare un valore economico" alla vita delle persone ma, invece, valutare ad esempio quanto costerebbe incrementare di un anno l'aspettativa di vita di un paziente con l'utilizzo di una determinata tecnologia rispetto ad un ***comparator***, ci permette di verificare se investire le stesse risorse incrementali in altre tecnologie sanitarie consentirebbe di incrementare maggiormente il benessere della collettività (ad esempio, in termini di anni di vita incrementali). L'economia sanitaria ci permette, quindi, di comprendere, rispetto all'ammontare di risorse che si hanno a disposizione, quale possa essere la tecnologia che possa incrementare maggiormente la quantità e la qualità della vita di un soggetto.

Scendendo nel dettaglio rispetto al test BRCA, sono state svolte a livello internazionale diverse analisi che prendono in considerazione pazienti affetti sia da tumore alla mammella che da tumore all'ovaio. Per il contesto europeo sono state condotte due analisi di costo-utilità che comparano i due scenari contrapposti tra il fare o non fare il test, in base a modellizzazioni che considerano il costo complessivo del percorso della paziente che si

sottopone o meno al test in relazione agli anni di vita guadagnati in piena salute (***Quality Adjusted Life Years – QALYs***). L'analisi pubblicata nel 2017 da Eccleston e colleghi, che adotta un orizzonte temporale di 50 anni, ha avuto come risultati in termini di costo per QALY guadagnato dalla paziente che esegue il test, di circa 4.500 sterline rispetto alla paziente che non lo ha effettuato. Ciò significa, rispetto al contesto inglese nel quale viene identificato un valore soglia di disponibilità a pagare per QALY di circa 30.000 sterline, che sembrerebbe molto efficiente allocare risorse nell'esecuzione di questi test. Non è possibile automaticamente estendere la validità di tale risultato al contesto italiano (nonostante le similitudini dei sistemi sanitari dei due contesti, entrambi universalistici), ma il risultato sopra riportato è incoraggiante, considerando i valori soglia suggeriti nel 2009 dall'Associazione Italiana di Economia Sanitaria (AIES), che si attestano tra i 25.000 e i 40.000 euro per QALY.

Uno studio molto simile del 2019 condotto da Müller e colleghi è stato svolto su pazienti affetti da tumore mammario, da tumore ovarico, o da entrambi, nel contesto tedesco, diverso da quello italiano in termini di organizzazione generale, caratterizzato dalla presenza di assicurazioni sociali di malattia e non universalistico come quello italiano. Lo studio ha mostrato un valore di costo per QALY guadagnato dalla singola paziente in seguito all'utilizzo del test, rispetto al non utilizzo, di circa 17.000 euro, superiore al contesto britannico ma al di sotto dei valori sopra riportati (anche se si segnala che per il contesto tedesco non è presente un valore soglia esplicitamente fissato).

Entrambi gli studi mostrano come sembrerebbe sussistere una buona efficienza nell'allocazione delle risorse legata alla somministrazione del test alle pazienti con neoplasie alla mammella e all'ovaio.

Mancano tuttavia ancora dati chiari di analisi sulla sostenibilità (in entrambi gli studi, a fronte di un incremento di efficacia si rileva un incremento di costi sanitari diretti).

Dal punto di vista del numero di pazienti da sottoporre al test, gioca molto il fattore organizzativo di implementazione dei percorsi che portano al test. Un ruolo chiave è giocato proprio dall'appropriatezza, per cui sarà cruciale individuare i soggetti, tra pazienti e familiari, ai quali proporre la consulenza genetica e il test.

Ester Maragò | Passerei ora la parola a Monsignor Pegoraro. **In che termini etici si traducono le scelte dell'individuo nell'ambito della conoscenza preventiva e predittiva? In considerazione del fatto che i nuovi strumenti di prevenzione e cura orientati alla predittività e basati sulla personalizzazione genetica, in altri termini la medicina di precisione, saranno sempre più efficaci ma anche enormemente più costosi, si pone anche la criticità di come continuare a garantire l'accesso a tutti. A suo parere, come lo Stato potrebbe conciliare l'etica nelle scelte di politica sanitaria quando si discute di accesso alla prevenzione?**

Monsignor Renzo Pegoraro - Cancelliere Pontificia Accademia Pro-Vita

Sicuramente se uno strumento è consolidato in termini di sicurezza ed efficacia, è fondamentale capire in che modo renderlo accessibile a tutti, soprattutto se permette di facilitare la prevenzione o di garantire cure migliori. Più un test è reso disponibile all'interno delle reti organizzative, più si riescono ad ammortizzare e ridurre certi costi.

In questo ambito la sanità va reinterpretata secondo considerazioni di domanda/offerta diverse da quelle applicate sul mercato. Attraverso i criteri di appropriatezza è possibile definire delle priorità in termini di eleggibilità al test; occorre quindi definire chiaramente i percorsi, le modalità di accesso e le responsabilità correlate.

Vi sono però altri fattori da tener presente. Il primo riguarda il tipo di informazione che si vuole veicolare alle donne e alla popolazione, perché esistono fenomeni di induzione al consumismo sanitario che genera spesso aspettative irrealistiche. Il secondo si identifica con la tipologia di formazione offerta sul tema al personale sanitario che ha la responsabilità del primo contatto, del *counseling* e delle indicazioni all'esecuzione del test. Questo secondo aspetto si correla al concetto di adeguato accompagnamento dei soggetti mutati verso scelte consapevoli.

Rosaria Iardino | L'altro tema che ci si pone nell'ambito dell'ereditarietà è la notifica ai familiari da parte del soggetto che scopre di avere una mutazione. **In che termini etici possiamo inquadrare la scelta della persona mutata di condividere la propria condizione? Qual è il suo pensiero?**

Monsignor Pegoraro

Apro con una premessa. Mi occupavo di BRCA 1 e 2 già alla fine degli anni '90 e ricordo che allora vi furono grandi discussioni etiche sul tema, sopite poi nel periodo successivo. Uno dei temi era proprio come gestire l'ereditarietà genetica all'interno di una famiglia. Contattare i familiari di una persona mutata con neoplasia rappresentava un problema di privacy, perché mentre per la probanda la mutazione veniva in qualche modo smascherata, per i parenti rimaneva la possibilità di sottoporsi al test e mantenere poi il silenzio sui risultati. Un altro problema veniva sollevato nel caso in cui la probanda aveva delle figlie: che tipo di informazione condividere con loro? E a che età fare accedere le figli al test? Si erano prese in considerazione diverse soglie, tra i 18 e i 25 anni. Normalmente, all'epoca, si diceva che per sottoporre al test i familiari

era fondamentale il consenso della probanda informata. In altri casi di malattie che provengono da mutazioni genetiche, come la poliposi familiare, si diceva che anche qualora il probando fosse contrario alla diffusione dell'informazione, la comunicazione ai familiari poteva essere forzata perché venivano privati di una prevenzione reale di una malattia grave. A quel tempo si parlava anche della possibile autorizzazione del garante della privacy, considerato che è anche già prevista nel codice deontologico dei medici la clausola della giusta causa per questioni di salute pubblica.

Il tema si è reso ancor più attuale con l'emergenza del Covid-19. Non è così automatico, come si è presupposto nel pieno della crisi, che a causa della pandemia un familiare avesse l'obbligo di dire se era positivo o meno.

Nel caso dell'ereditarietà lo strumento che ha dimostrato di funzionare meglio è quello del corretto *counseling* pre e post test che ha permesso anche di gestire i rapporti tra la persona BRCAmutata e i suoi familiari.

Ester Maragò | Mi rivolgo ora a Fabrizia Galli di aBRCAdaBRA Onlus. **Abbiamo visto che ci sono scenari estremamente frammentari a livello regionale e perciò le chiedo, per quanto riguarda i percorsi di accesso al test, qual è lo stato dell'arte?**

Fabrizia Galli - Vicepresidente aBRCAdaBRA Onlus

Mi riallaccio a quanto diceva poco fa Monsignor Pegoraro e che mi ha colpito moltissimo, e cioè al fatto che già si occupava di BRCA alla fine degli anni 90 e poi non se ne è più parlato. Ed in effetti questo è un problema che pesa sulle nostre coscienze. Non se ne è più parlato fino all'avvento del "Gene Jolie" probabilmente; adesso invece il tema è comune perché il test BRCA è diventato fondamentale per la scelta terapeutica, soprattutto nel caso di tumore ovarico.

Rispetto alla frammentarietà il tema si ricollega maggiormente al problema di intercettare le pazienti quando ancora sono sane, perché consente di scegliere il percorso da seguire, tra la sorveglianza stretta o interventi di profilassi chirurgica di riduzione del rischio.

Io sono vicepresidente di aBRCAdaBRA perché sono mutata e sono stata una paziente, intercettata da malata. Sono anche un medico specializzato in radiologia senologica e porto quindi un esempio esperienziale per dimostrare il problema della frammentarietà. La scorsa settimana ho visto una paziente di 28 anni che è venuta per una ecografia mammaria e che aveva una zia paterna deceduta a causa di un tumore alla mammella bilaterale presentatosi prima dei 50 anni; il nonno paterno è morto invece di tumore alla prostata. L'anno scorso ho suggerito alla paziente di andare a fare una consulenza genetica. Le è stato detto che procedere con il test era oramai inutile perché era già venuta a mancare la paziente indice, la zia per intenderci. Ed è qui che si evidenzia la frammentarietà interna in una Regione che è la Lombardia, e finché non avremo un ***PDTA*** in tutte le Regioni Italiane, non basteranno le ***linee guida*** di AIOM perché i percorsi rimarranno disomogenei.

In alcune Regioni, come la nostra, certe strutture (e cito il San Matteo di Pavia) si sono creati percorsi in autonomia. Parlando di politiche sanitarie gradirei proprio sapere quando in Lombardia sarà attuato un ***PDTA*** perché stando alle notizie pervenute dalla Regione dalla fine di gennaio, pare non ci sia l'intenzione di procedere con la normativa.

Ester Maragò | Passo ora alla dott.ssa Cerana. Abbiamo visto quanto sia importante intercettare in tempo le persone sane. **Quali sono le maggiori criticità da lei intercettate per le donne sane ad alto rischio di tumore ovarico a livello di servizi in Regione Lombardia?**

Nicoletta Cerana - Presidente Acto, Alleanza contro il Tumore Ovarico Onlus

Acto, di cui sono presidente dal 2014, è la prima e unica rete di associazioni pazienti interamente dedicata al sostegno delle donne affette da tumore ovarico e, più in generale, da tumore ginecologico. Siamo presenti, oltreché a livello nazionale, in Piemonte, Lombardia, Toscana, Lazio, Campania e Puglia per un totale di 7 associazioni unite dallo stesso nome e dalla stessa missione e ci confrontiamo dal 2015 con le istituzioni sanitarie regionali e nazionali sul tema dei tumori eredo familiari con specifico riferimento alla gestione del tumore ovarico BRCAmutato.

In Acto abbiamo un mantra: il carcinoma ovarico è un tumore molto complesso che, in quanto tale, deve essere gestito esclusivamente nei centri ospedalieri altamente specializzati in cui prevenzione, diagnosi e cura sono gestiti con casistica significativa, in chiave multiprofessionale e multidisciplinare e con tecnologie e strutture dedicate di diagnostica e consulenza genetica per i casi di ereditarietà.

A fronte di questo mantra le principali criticità per pazienti e familiari in tema di ereditarietà genetica riguardano da un lato l'informazione e, dall'altro, l'organizzazione sanitaria.

Per quanto riguarda l'informazione deve essere chiaro a tutti che il test genetico BRCA non è un test di screening di popolazione ma un test la cui erogazione deve essere circoscritta alle donne colpite da tumore ovarico e ai loro familiari potenzialmente a rischio ereditario.

Effettuando il test genetico e rilevando la presenza della mutazione BRCA si offre alle pazienti la possibilità di accedere alle terapie più innovative con Parp Inibitori mentre ai loro familiari si offre, per la prima volta in assoluto, una opportunità di prevenzione primaria impensabile solo pochi anni fa per un tumore per il quale, come tutti sanno, non esistono ancora strumenti di screening o di diagnosi precoce.

Di conseguenza l’informazione destinata alle pazienti deve focalizzarsi sul fatto che solo rilevando la mutazione attraverso il test genetico BRCA potranno accedere alle cure migliori. Invece l’informazione destinata ai familiari sani potenzialmente a rischio deve focalizzarsi sul diritto di sapere - o di non sapere - che il test BRCA offre. Un diritto di scelta che deve essere garantito. Su questo tema a partire dal 2016 abbiamo lanciato sul nostro sito www.acto-italia.org una articolata campagna di informazione intitolata appunto “Io scelgo di sapere”, con la quale diamo alle pazienti e ai loro familiari tutte le informazioni sul test BRCA e tutte le indicazioni utili per decidere consapevolmente e responsabilmente se sottoporsi o meno al test genetico. Il test è un diritto di scelta, non è un diritto che ci impone lo Stato. Siamo noi donne a decidere cosa fare delle nostre vite e non dobbiamo dimenticarlo mai.

Rispetto all’organizzazione sanitaria, le donne si aspettano di essere curate negli ospedali “eccellenti” per qualità delle cure e dei percorsi di prevenzione per le pazienti e i loro familiari ad alto rischio. E qualità delle cure, come già detto, significa casistica significativa, approccio multiprofessionale e multidisciplinare, competenza professionale, disponibilità di tecnologie e capacità diagnostica innovativa.

Ma per le pazienti non è così facile raggiungere questi centri ospedalieri persino in Lombardia che ne ospita un buon numero perché in Lombardia l’organizzazione sanitaria non li ha selezionati, come invece è stato fatto per le ***Breast Unit*** con delibera del febbraio 2020.

La mancanza di un’organizzazione sanitaria che selezioni gli ospedali eccellenti e indirizzi automaticamente le pazienti verso questi centri a partire dal sospetto di diagnosi di tumore ovarico è la criticità che riscontriamo soprattutto in Lombardia rispetto ad altre Regioni come il Piemonte o l’Emilia-Romagna o il Veneto. Una criticità che impatta fortemente sul decorso e sull’esito finale di questa neoplasia in cui la sopravvivenza a 5 anni non supera il 40%. E se ancora oggi 6 donne su 10 non ce la fanno è proprio perché vengono curate in centri non adeguatamente attrezzati e professionalmente preparati.

Per questo ci auguriamo che Regione Lombardia voglia superare quanto prima questa importante criticità procedendo alla selezione dei centri eccellenti per la cura dell’ovaio così come già fatto per i centri di cura del tumore al seno (vedi delibera ***Breast Unit*** del

febbraio 2020) garantendo finalmente nei fatti il diritto alle cure migliori anche alle donne colpite da tumore ovarico.

Rosaria Iardino

Colgo l’occasione per ringraziare la dott.ssa Cerana per aver sottolineato il diritto di sapere ma anche quello di non sapere. Abbiamo discusso a lungo sul tema con la dott.ssa Manoukian la quale ci sottolineava come esista anche questo aspetto, per noi magari poco comprensibile ma in realtà assolutamente inviolabile. Ringrazio quindi le rappresentanti delle associazioni oggi presenti per il loro apporto prezioso rispetto a quelle reali esigenze che vanno portate al centro delle politiche sanitarie.

Ora, avviandoci alla conclusione del webinar, affrontiamo questioni che vogliono anche rispondere a tutte le istanze sollevate sia dalla dott.ssa Galli che dalla dott.ssa Cerana, attraverso il confronto con la politica. Vogliamo però partire con un’introduzione al tema del policy making e passo quindi la parola alla dott.ssa Martina Sacchi.

Lombardia VS Italia

Martina Sacchi - Ricercatrice Centro Studi Fondazione The Bridge

Molto di quanto avrei dovuto dire è già stato affrontato, ma riprenderei alcuni dei punti più salienti. Come accennato, il piano nazionale prevenzione 2014-2019 aveva previsto l’importanza dello sviluppo di ***PDTA*** specifici che si integrassero con le ***linee guida*** AIOM proprio rispetto alle neoplasie legate alle mutazioni genetiche. Nel tempo, in Italia, si è venuta a creare una situazione a macchia di leopardo rispetto alla scelta delle Regioni Italiane di adottare normative che dessero concretezza al PNP; attualmente abbiamo un quadro di frammentarietà e disomogeneità di servizi dipendente dai diversi approcci attuati o addirittura mancanti. Ulteriore effetto di quanto rappresentato è anche lo “scollamento” tra quanto previsto a livello normativo e la messa in pratica del disposto.

Il centro studi di Fondazione, basandosi anche sul prezioso lavoro svolto l’anno scorso dalla dott.ssa Cortesi, che qui ringrazio, ha approfondito la comparazione regionale rispetto all’esistenza di reti oncologiche, ***Breast Unit***, ***PDTA/linee guida*** ed esenzione. Lo stato dell’arte è differente da Regione a Regione: se vogliamo l’Emilia-Romagna mostra più aspetti positivi di implementazione; la Campania va, invece, presa ad esempio tra le Regioni che da ultime hanno emanato un ***PDTA*** alla fine del 2019. Passando alla Lombardia, senza entrare nello specifico di tutte le direttive prodotte, vediamo di concentrarci sulle due direttrici che la Regione sta seguendo rispetto al tema BRCA: da una parte, a luglio del 2019 il Consiglio Regionale ha approvato una mozione che prevede la possibilità di creare e

implementare i ***PDTA***; dall'altra, si è costituito un tavolo di lavoro attivato dal DG Welfare nell'ambito del CRESMEL che ha prodotto un documento con indirizzi ben chiari sulla consulenza genetica, l'utilizzo dei test e la presa in carico degli individui con predisposizione genetica. Si tratta di iniziative che al momento avanzano parallelamente e che meritano di essere approfonditi grazie agli interventi successivi.

Rosaria Iardino | Chiedo ora al dott. Soj: **Quale importanza può avere, nell'ottica della medicina preventiva e predittiva importanza, raccogliere le informazioni in un sistema comune di data federation accessibile a tutte le strutture?**

Roberto Soj - Direttore Generale Lombardia Informatica

I dati sono fondamentali perché oggi, con gli strumenti che disponibili, è possibile praticare una "deep search" nelle informazioni utili per individuare percorsi per i pazienti malati e provare a profilarne per definirne l'appartenenza a determinate categorie a seconda di fattori di rischio potenzialmente individuati, fra i tantissimi dati è possibile anche includere certamente quelli riferiti anche al genoma, ma anche i dati relativi al comportamento assunto dalle persone e la loro qualità della vita assumono una importanza rilevante. Esistono casistiche, là dove i dati sono stati raccolti con procedure certificate, rivolte a una grande quantità di popolazione e con una profondità storica adeguata, che consentono di ottenere "tracciati" affidabili di quelle che potrebbero essere le patologie in cui si potrebbe incorrere in un arco temporale attendibile fra i 3 ed i 5 anni. Questo elemento è estremamente rilevante sia per il singolo individuo ma anche per la medicina specialistica e del territorio, perché ci si avvicina molto a quella che potrebbe essere chiamata la "medicina preventiva personalizzata". Se questi dati, raccolti dalle Regioni che hanno delega sulla materia sanitaria, venissero abbinati a informazioni di tipo genetico – si veda il primo grande progetto nazionale affidato a Cineca, rispetto al quale come ARIA S.P.A., ci stiamo relazionando – potrebbero dare risultanze ancora più importanti per il sistema sanitario sia regionale che nazionale. Ovviamente la raccolta dei dati va progettata in modo organico, non è un qualcosa che si può improvvisare, solo in questo modo si potrà sfruttarne le potenzialià. Dopo aver predisposto strumenti per la raccolta dati, si possono poi applicare diverse tecnologie per delinearne una predittività attendibile. Non dimentichiamoci che parte dell'efficienza e dell'efficacia del sistema sanitario passa proprio dalla capacità di prevenire condizioni patologiche, governandone il costo economico diretto e potenziale e concentrando gli sforzi verso quei pazienti che hanno necessità più impellenti per la presenza di fattori cronici potenziali.

Oggi esistono modelli affermati di tecnologie messe a disposizione anche dei MMG (si veda il modello adottato in Israele) che permettono di automatizzare il percorso di trattamento per le patologie più semplici.

È chiaro che oggi in Italia siamo in un contesto che potremmo definire a "macchia di leopardo" in cui ogni Regione ha fatto dei passi avanti attraverso l'uso intensivo delle tecnologie ict, ma non tutte con le stesse caratteristiche. Il Fascicolo Sanitario Elettronico è ormai un paradigma ampiamente superato ancorché paradossalmente non ancora adottato in tutto il territorio nazionale.

Occorre, alla luce delle nuove potenzialità tecnologiche disponibili, ripensare i modelli ed i servizi ict da mettere a disposizione del sistema sanitario sia nazionale che regionale per poterne sfruttare tutto il potenziale a vantaggio della popolazione degli assistiti in termini di migliori percorsi di prevenzione e cura ma anche a vantaggio del governo efficace ed efficiente dei costi del sistema sanitario nazionale.

Rosaria Iardino | Chiederei ora l'intervento combinato del Prof. Pruneri e del Presidente Monti per creare un ragionamento coordinato sul tema. Iniziamo con il Prof. Pruneri con il quale già ci siamo spesso confrontati sullo stato dell'arte in Regione Lombardia. Abbiamo visto che, pur non essendoci ancora un ***PDTA***, il Consiglio si è mosso con l'approvazione di una mozione importante. **Come ripensare la triade somministrazione – analisi – comunicazione dei risultati dei test BRCA tra ospedale e territorio, anche rispetto alla gestione del numero delle richieste? È possibile implementare una collaborazione tra pubblico e privato e se sì, attraverso che tipo di regolamentazione per l'accesso? È indispensabile la centralizzazione dei laboratori nelle strutture ospedaliere?**

Prof. Giancarlo Pruneri - Direttore S.C. Anatomia Patologica 2, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

Credo che il processo di centralizzazione delle analisi molecolari rappresenti un passaggio inevitabile, come accade nella maggior parte dei modelli organizzativi complessi già applicati in altre realtà. Sono convinto che, anche se non ci occupassimo di governare il fenomeno, finiremmo comunque per avere un numero limitato di centri di secondo e terzo livello, come prodotto di una "selezione naturale" basata su criteri di disponibilità economica, tecnologica e culturale. Cosa significa però centralizzazione? Il modello ***Hub&Spoke*** non può essere visto come un processo unidirezionale nel quale i centri piccoli delegano le proprie attività ai più fortunati centri di secondo e terzo livello: ne conseguirebbe inevitabilmente un ulteriore

incremento delle divergenze culturali e professionali sul territorio. Dobbiamo piuttosto impegnarci per stabilire un rapporto bidirezionale e collaborativo, che metta al centro la formazione delle figure professionali coinvolte. Va anche sottolineato che un centro faccia da *hub* per un'attività e da *spoke* per un'altra e dobbiamo essere pronti a formare nuovi *hub* qualora necessario per la gestione dei pazienti. Si è parlato molto di frammentarietà, ma almeno possiamo dire di avere "tutte le pedine pronte sul tavolo", ora è il momento di disporle in modo organizzato. Sicuramente ci può aiutare l'esistenza di una ***rete oncologica*** e il fatto che in Lombardia esistono centri con esperienza rispetto ai test BRCA, ma ora bisogna impegnarsi per costruire i percorsi di oncologia di precisione, anche in considerazione della necessità in un futuro prossimo di analizzare anche i pazienti con tumori della prostata e del pancreas. La complessa gestione del test BRCA potrà realizzarsi compiutamente solo seguendo questi criteri nel contesto del sistema sanitario nazionale e i laboratori privati potranno almeno in una prima fase coadiuvare i centri ospedalieri accreditati: è però essenziale che i dati molecolari prodotti siano forniti ai team multidisciplinari della ***rete oncologica*** strutturati nei ***Molecular Tumor Board***.

Rosaria Iardino | Volevo sottolineare che per ben due volte due gruppi di tecnici sono stati chiamati da Regione a lavorare sul tema, elaborando documenti che hanno anche cercato di far convergere posizioni differenti. L'ultimo paper, nella forma di bozza, è ora nuovamente in revisione ma esiste ed è sostanzialmente definitiva. Mi sembra quindi importante non svilire il lavoro sin qui svolto dalle persone che sono state ingaggiate per il loro know-how sul tema. Si potrebbe allora ripartire proprio da questo documento per riattivare la policy. Al presidente Monti quindi chiedo: **Come si sta muovendo ora Regione Lombardia rispetto ai documenti già prodotti dai tavoli di lavoro attivati in seno alla DG Welfare e alla mozione approvata dal Consiglio nel luglio 2019? Come recuperare il lavoro interrottosi con l'emergenza Covid?**

Emanuele Monti - Presidente III Commissione permanente Sanità e Politiche Sociali Regione Lombardia

Il 2 luglio del 2019 con l'atto consigliare di iniziativa mia congiunta con il Presidente Corbetta, si sono posti all'unanimità sei punti alla Giunta Regionale che, anche a fronte di quanto discusso oggi, rappresentano un percorso che potrebbe essere anche proposto al Ministero della Salute. Nel caso in esame, infatti, la decentralizzazione ha creato una situazione critica per l'accesso alle cure. Io credo, quindi, che il tema vada sollevato a livello ministeriale, soprattutto in questo periodo, anche per aiutare le Regioni ad erogare servizi più uniformi con un setting chiaro e risorse allocate. Detto questo, Regione Lombardia deve comunque dare risposta alle esigenze sottolineate; rispetto alla mozione non sono ancora arrivati esiti, considerati anche i ritardi dati dall'emergenza Covid. In vista dell'incontro di oggi ho chiesto contezza sullo stato dell'arte delle questioni in monitoraggio perché la giunta si impegni a mantenerle. All'interno della ***Rete Oncologica*** Lombarda è stato istituito un tavolo che ha lavorato a un primo ***PDTA*** e, per questo, conto sul fatto che prima di Natale si arrivi alla delibera definitiva. Sono molto ottimista da questo punto di vista perché la visione politica su questo argomento c'è ed è scritta nero su bianco ormai da un anno; penso che questa sia una priorità ineluttabile sulla quale il governo regionale debba investire.

Rispetto a quanto sottolineato dalla presidente Iardino, mi assumo l'impegno di riportare l'argomento in luce affrontandola all'interno della III Commissione, qualora entro settembre non sia stato ancora discusso ai tavoli della DG Welfare.

Allegato 2. La comparazione tra Regioni dalla voce dei pazienti. Una survey

Questionario

1) **Nella sua Regione quali strumenti regolatori esistono per la gestione del percorso dei pazienti BRCA-mutati e dei loro familiari (possibilità risposta multipla):**
   - ☐ Rete Oncologica
   - ☐ Breast Unit
   - ☐ Linee guida
   - ☐ PDTA
   - ☐ Esenzione D99

2) Nel caso la Regione abbia assunto direttive specifiche in merito ai percorsi terapeutici delle pazienti BRCAmutate con patologie oncologiche, come qualifichereste l'implementazione normativa nella prassi (1 scarsa, 2 migliorabile, 3 buona, 4 ottima)

	1	2	3	4
Giudizio complessivo				
Tumore alla mammella				
Tumore ovarico				

3) Qualora siano stati deliberati dei PDTA specifici, il percorso di cura dei pazienti BRCAmutati è:

- ☐ Unico per tutte le patologie
- ☐ Esiste solo per tumore alla mammella
- ☐ Esiste solo per tumore ovarico
- ☐ Entrambi, ma diversi a seconda delle patologie (es. tumore ovarico, tumore alla mammella)
- ☐ Non sono presenti

4) La presa in carico dei familiari dei pazienti BRCAmutati è inserita in un percorso (*PDTA*, *linee guida*)

- ☐ Si
- ☐ No

5) <u>Se sì</u>, come qualifichereste l'implementazione normativa nella prassi (1 scarsa, 2 migliorabile, 3 buona, 4 ottima)

- ☐ 1
- ☐ 2
- ☐ 3
- ☐ 4

6) Nella sua Regione esiste una struttura organizzativa che permetta ai parenti di familiari BRCAmutati con neoplasie o a coloro che sospettano una mutazione di ottenere le informazioni adeguate per procedere con eventuale consulenza genetica?

- ☐ Si, esistono centri che offrono la possibilità di accedere a questionari preliminari per facilitare il compito di scrematura dei casi eleggibili alla consulenza
- ☐ Si, esistono centri che offrono direttamente la consulenza genetica a chiunque la richieda, senza precedenti scremature
- ☐ No, non esistono strutture organizzative in grado di accogliere una consulenza genetica effettiva e professionale
- ☐ Altro. Specificare

7) In generale, a livello nazionale e regionale, come percepite la comunicazione rispetto ai criteri di accesso al test genetico e alla sua utilità?

- ☐ La comunicazione è chiara in merito all'utilità, ai limiti del test BRCA e in termini di prevenzione
- ☐ La comunicazione è confusa e contraddittoria in merito all'utilità e ai limiti del test BRCA, in termini di prevenzione
- ☐ La comunicazione va migliorata a ogni livello per far comprendere quando e perché richiedere l'accesso alla consulenza genetica e alla somministrazione di test

Allegato 3. Dossier presentato in III Commissione permanente Sanità e Politiche Sociali Regione Lombardia

Il seguente dossier è stato presentato in data 4 dicembre 2020, durante l'audizione in streaming delle ore 12.00 in Sala Consiliare di Regione Lombardia, alla presenza della III Commissione permanente - Sanità e politiche sociali e del suo Presidente, Emanuele Monti.

Il documento è stato accompagnato dalle relazioni della Presidente di Fondazione The Bridge, Rosaria Iardino, del Direttore del Dipartimento di Patologia diagnostica e laboratorio, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Dott. Giancarlo Pruneri e della Vicepresidente dell'associazione di pazienti aBRCAdabra Onlus, Dott.ssa Fabrizia Galli.

Premessa

Presso Fondazione The Bridge si è costituito un gruppo di lavoro a cui partecipano tutti gli stakeholder interessati alla revisione normativa e sistematica della presa in carico dei pazienti BRCAmutati.

I lavori del gruppo hanno, come obiettivo principale, quello di individuare un percorso condiviso che possa trovare riconoscimento istituzionale nella produzione di un PDTA regionale che tenga conto di quanto verrà esposto nel presente documento.

1. Inquadramento del tema

1.1 Mutazioni BRCA e test genetici

I test genetici per BRCA1 e BRCA2 vengono effettuati allo scopo di identificare soggetti sani con un rischio elevato di sviluppare neoplasie di mammella, ovaio, prostata, pancreas, e di sommininistrare una terapia personalizzata con farmaci molecolari ai pazienti affetti da carcinoma (AIOM – AIRTUM, 2018). Nei soggetti sani, il rischio infatti aumenta del 40-80% per il cancro alla mammella, 11-40% per il carcinoma ovarico, 1-10% per il carcinoma mammario maschile, 30-40% per il cancro alla prostata e 1-7% per il carcinoma pancreatico (Zhang, 2011 e Mavaddat, 2013, AIOM – AIRTUM, 2018). Inoltre, nelle pazienti con carcinoma ovarico avanzato e mutazione germinale o somatica di BRCA, il trattamento con PARP-inibitori è associato ad una riduzione del 70% rispetto al rischio di progressione di malattia (Moore, 2018). Risultati analoghi sono stati pubblicati recentemente per il tumore mammario e prostatico.

In questo contesto è utile definire le tipologie di test effettuabili per l'individuazione di tali mutazioni:

il test germinale viene svolto mediante prelievo di sangue ed è utile al fine di evidenziare le mutazioni ereditarie che, ad esempio, nelle pazienti con tumore ovarico, sono presenti in circa il 17% dei casi;

il test somatico viene eseguito abitualmente presso l'unità operativa di anatomia patologica, si svolge sul tessuto tumorale e consente di individuare contemporaneamente sia le mutazioni ereditarie sopra descritte sia un'addizionale 7% di mutazioni non ereditarie che avvengono nei geni BRCA 1 e 2 a livello del tumore.

1.2 Le fasi di presa in carico della persona BRCA mutata con neoplasia

1. Fase Diagnostica: svolta a seguito di una visita specialistica, questa fase permette di identificare il percorso ideale per i pazienti e di decidere se intervenire chirurgicamente fin da subito o effettuare una terapia medica.
2. Fase Chirurgica: svolta con il fine di eliminare la neoplasia e ottenere il materiale utile allo svolgimento dei test.
3. Diagnosi istologica e test somatico: la diagnosi istologica permette di classificare il tumore, mentre il test somatico, eseguito con metodiche di sequenziamento di nuova generazione, è utile all'individuazione di mutazioni. Entrambi permettono di identificare ulteriori trattamenti.
   Risulta quindi fondamentale ricevere gli esiti derivanti dai test effettuati in tempistiche congrue per l'avvio della conseguente terapia.
4. Trattamento farmacologico: scelto sulla base del risultato del test istologico, somatico e germinale.
5. Test germinale: svolto solo se ritenuto necessario, permette di studiare la familiarità e quindi è utile per un eventuale coinvolgimento dei familiari.

1.3 La gestione della familiarità

Le mutazioni BRCA 1 e 2 hanno una prevalenza complessiva sulla popolazione generale variamente stimata tra l'1/400 e l'1/800. Sebbene oggi il test BRCA si riferisca in gran parte alle neoplasie della mammella e dell'ovaio, cominciano a raccogliersi evidenze di incidenza della mutazione anche in relazione ad altre neoplasie come il cancro al pancreas o alla prostata, fattore che non può essere sottostimato nella valutazione di una possibile prevenzione, spesso non possibile, e di una corretta presa in carico della familiarità.

Il tema della gestione della familiarità attraverso il test BRCA va comunque inquadrato in una più ampia riflessione sulla necessità di considerare sempre due aspetti: i possibili vantaggi terapeutici e le ripercussioni che ogni test genetico può comportare, in termini di domanda, accesso, costi e appropriatezza.

La familiarità viene gestita in modo diverso a seconda che si tratti della presa in carico dei familiari di un paziente con neoplasia già trattata o del percorso che soggetti sani, in assenza di patologia conclamata o sospetta, possono intraprendere per accedere alla consulenza genetica ed eventualmente al test.

1.4 Modelli organizzativi

I modelli organizzativi inerenti alla presa in carico delle persone BRCA, già in essere in alcune Regioni, o comunque potenzialmente applicabili, possono essere definiti come di seguito:

- il modello *Hub/Spoke*: prevede la concentrazione della casistica più complessa in un numero limitato di centri (*HUB*) con una connessione fortemente integrata, in termini di monitoraggio e *follow-up*, con centri ospedalieri periferici (*SPOKE*);
- il modello dell'equipe multidisciplinare: già attivo in alcune strutture, prevede l'attivazione di un'equipe che comprenda nell'organico anche il genetista (molecular tumor board);
- il modello del/i centri ultra-specializzati: in considerazione dei numeri poco elevati dell'incidenza di alcuni tumori derivanti da mutazione BRCA, come il tumore ovarico, questo modello potrebbe basarsi sull'individuazione di uno o più centri altamente specializzati che possano prendere in carico il percorso del paziente dopo l'esecuzione dell'intervento chirurgico e della diagnosi istologica presso gli ospedali locali.

Per quanto, invece, riguarda la gestione del test genetico, un sistema centralizzato rispetto alle analisi di laboratorio, con una selezione di centri altamente specializzati, garantirebbe un maggior grado di attendibilità dei risultati, potendo contare su una sufficiente casistica, sia per la capacità di gestione di entrambi i test, somatico e germinale, sia per la continua presenza del genetista. La gestione della familiarità dipende essenzialmente dal tipo di struttura: solo i centri più specializzati o con maggiori risorse hanno una procedura interna per l'esecuzione del test e l'eventuale presa in carico dei familiari, mentre gli altri si limitano a illustrare alla paziente la necessità di indagare la familiarità, con l'invio a genetisti esterni o al medico di medicina generale per la prescrizione del *counseling* genetico. Un approccio del tutto diverso, che prevede l'attivazione anche di figure professionali esterne all'ospedale, è quello della prevenzione primaria del carcinoma BRCA correlato in persone sane ma con sospetta familiarità. Le figure che dovrebbero essere coinvolte in un corretto percorso di prevenzione primaria sono il genetista, il ginecologo territoriale o ospedaliero di fiducia (nel caso della popolazione femminile), lo psicologo e il medico di medicina generale nel suo ruolo centrale nel primo livello di assistenza. In un percorso virtuoso che porti alla scoperta tempestiva di una familiarità per mutazione BRCA, un punto di inizio importante può infatti anche essere la ricostruzione anamnestica e sistematica che il MMG è chiamato a fare della storia personale di ogni paziente. Evidenziata una situazione potenzialmente a rischio, facilmente individuabile attraverso la ricostruzione degli eventi oncologici pregressi in famiglia, il MMG potrebbe poi inviare i pazienti al ginecologo e/o direttamente al genetista per il *counseling* genetico; quest'ultimo, in base alle risultanze anamnestiche, potrà poi decidere se indicare al paziente l'opportunità di fare il test BRCA.

2. Lo stato dell'arte in Regione Lombardia

In Regione Lombardia, a differenza di altre realtà locali dove già da anni si sono implementati normativamente sia linee guida che percorsi diagnostico terapeutici essenziali (PDTA; un esempio su tutti, l'Emilia-Romagna), la presa in carico delle persone BRCA mutate, siano esse già affette da neoplasia che sane ma con ereditarietà accertata, è oggetto di una frammentazione di percorsi dovuta a una mancata regia univoca che faccia capo a un modello organizzativo chiaro.

Normativa vigente. Con il DGR n. X/1185/2013 è stata istituita la rete oncologica lombarda mentre la *Breast Unit Network* è stata prevista dalla delibera IX/4882 del 21/02/2013. Successivamente con DELIBERAZIONE N° X/5119/2016 sono state date ulteriori determinazioni in merito alla rete regionale lombarda dei centri di senologia - "*Breast Units network*". Con la Delibera del 02/07/2019, è passata la mozione per creazione *Breast Units*, PDTA specifici su mutazioni BRCA ed esenzione D99 totale anche per prestazioni correlate, esenzione che è prevista sugli esami di sorveglianza già dal 2015. In elaborazione delibera N° X/5119/2016 "Programma regionale lombardo per la gestione degli individui con predisposizione genetica allo sviluppo di tumore della mammella e dell'ovaio."

Fondazione The Bridge, nel confronto con clinici e associazioni di pazienti, ha potuto far emergere la complessità della situazione, focalizzando il lavoro di indagine su quattro temi nodali:

1. il primo, relativo al funzionamento complessivo del sistema;
2. il secondo, relativo alla struttura organizzativa interna della presa in carico;
3. il terzo, afferente alla qualità e dimensione della struttura organizzativa che gestisce i test BRCA;
4. il quarto, inerente alla gestione della familiarità.

Per quanto riguarda i primi tre punti, in Lombardia non vi è un'applicazione uniforme nel percorso di cura e dell'ordine di sequenza dei test BRCA (somatico e germinale), con chiare differenze tra strutture specializzate o generaliste e realtà di grandi, medie o piccole dimensioni. Anche rispetto all'esecuzione e all'analisi dei test, si sottolineano approcci che vanno verso la centralizzazione di tutto il processo, ad altri che invece, per opportunità economica o per carenza strutturale, preferiscono

l'esternalizzazione dell'elaborazione del risultato.

Per ciò che invece concerne la familiarità, in Regione, già dal 2013 era previsto e consentito il test genetico BRCA in casi molto specifici e ristretti; successivamente, nel 2017, la pressione del mondo associativo, soprattutto da parte delle pazienti BRCA mutate, ha portato l'Ente a modificare i criteri di accesso sistematizzando gli interventi precedenti e consentendo la prescrivibilità del test anche agli specialisti oncologi oltre che ai genetisti, con l'obiettivo di velocizzare la presa in carico e diminuire i tempi di attesa.

Dal 2017 ad oggi, oltre alle realtà pubbliche e ai privati convenzionati, sono proliferate le strutture private che offrono servizio di *counseling* genetico e di esecuzione e analisi del test BRCA. Questo ha portato anche all'esecuzione di un numero di test molto ampio, un accesso spesso non calibrato da un'effettiva analisi anamnestica e un mancato accompagnamento alla comunicazione dei risultati.

Nel confronto con i vari stakeholder (clinici e associazioni di pazienti), le criticità di cui sopra sono state analizzate al fine di enucleare proposte e soluzioni da sottoporre ai *policy makers* regionali.

Si è, innanzitutto, sottolineata l'importanza della centralizzazione delle analisi molecolari, applicando un modello *Hub&Spoke* che, però, non sia rappresentativo di un processo unidirezionale all'interno del quale i centri piccoli delegano le proprie attività ai centri di secondo e terzo livello: ne conseguirebbe inevitabilmente un ulteriore incremento delle divergenze culturali e professionali sul territorio. È necessario stabilire un rapporto bidirezionale e collaborativo, che metta al centro la formazione delle figure professionali coinvolte.

È fondamentale, dunque, individuare i centri pubblici eccellenti nei quali formalizzare il percorso di accesso al test BRCA, concentrando gli sforzi nel risolvere problemi sostanziali come la mancanza di genetisti e di corretti percorsi di consulenza genetica professionale. Sarebbe poi opportuno costruire percorsi di oncologia di precisione attraverso la revisione della rete oncologica con l'auspicabile applicazione del modello dei *molecular tumor boards*.

Sempre sul tema dell'accesso al test BRCA da parte di soggetti sani ma con sospetta familiarità, si considera estremamente rilevante, in termini di appropriatezza clinica e di sostenibilità, l'adozione di un "sistema di filtro" con un primo breve *counseling* avente scopo informativo e orientativo, seguito dalla valutazione anamnestica della persona e della famiglia, dando la possibilità agli operatori sanitari di capire se esistano o meno predisposizioni al rischio di mutazione genetica.

Rispetto alla figura del genetista, ancora troppo poco diffusa e sicuramente non

presente in tutte le strutture, è necessario razionalizzare le risorse, concentrando l'intervento del genetista sul test con valore meramente predittivo; nel caso di somministrazioni per fini terapeutici, anche lo specialista ginecologo-oncologo può fare una breve consulenza iniziale e, se risultasse una familiarità, il genetista potrà intervenire in fase successiva.

La Regione Campania, con il decreto n. 100 del 4/12/2019, ha approvato il "*Documento attuativo del PDTA dei tumori eredo-familiari della mammella, dell'ovaio e del colon-retto*" con i seguenti obiettivi:

- "obiettivo 1: definire l'inquadramento epidemiologico e la stima dei casi e delle famiglie da sottoporre a screening
- obiettivo 2: definire il carico di test molecolari necessari per familiare tutti i nuovi casi di tumore ogni anno
- obiettivo 3: definire le modalità di azione della consulenza oncogenetica per i tumori eredo Oncologico Multidisciplinare (GOM) dei professionisti coinvolti
- obiettivo 4: stabilire le modalità di esenzione da ticket per i soggetti non malati di cancro, ma portatori di mutazioni di predisposizione alla malattia e quindi da sottoporre ai programmi di prevenzione previsti dal PDTA; stabilire i costi degli esami di sorveglianza clinico-strumentale intensiva e i codici DRG per gli interventi di chirurgia profilattica."

Il documento prevede una rivalutazione dopo uno anno degli effetti e della sostenibilità finanziaria di quanto in esso previsto. Ad oggi i risultati raccolti sono positivi.

3. Predisposizione di un PDTA

Al fine di ovviare alle criticità summenzionate, la risposta considerata oggi necessaria da parte di Regione Lombardia è la predisposizione di un PDTA che preveda la possibilità di:

- identificare i pazienti e i loro familiari ad alto rischio oncologico;
- concentrare le attività di elaborazione dei test in laboratori titolati che rispondano a requisiti di qualità e di esperienza, con volumi di attività sufficienti a definire una casistica adeguata;
- assicurare la corretta informazione da parte dello specialista prescrittore circa le

possibili conseguenze di un risultato positivo ai pazienti stessi e ai suoi familiari;
- verificare la correttezza della quota tariffaria, al momento generica;
- introdurre la rimborsabilità dei test per i pazienti e i loro familiari.

Per far sì che un modello di presa in carico sia conforme ai canoni di appropriatezza sia dal punto di vista clinico che da quello dell'utenza, ognuna delle voci di cui sopra va riconsiderata in termini di sostenibilità e di costi, con una strategia istituzionale che si riadatti alle esigenze emerse e preveda modalità e tempistiche di presa in carico adeguate, capaci di interpretare la reale esigenza di *screening* e di accessibilità al test in base a una costante raccolta e rielaborazione di dati.

Oggi la previsione di una netta predisposizione al tumore si riferisce principalmente al tumore ovarico e della mammella, entrambi risolvibili con interventi chirurgici di profilassi fortemente invasivi ma possibili e compatibili con una vita normale. Tuttavia, come già evidenziato, la mutazione dei geni BRCA può comportare un aumento del rischio di insorgenza di altre neoplasie per le quali, al contrario, non esistono percorsi di prevenzione altrettanto efficaci: conoscere anticipatamente la propria predisposizione alla malattia può quindi avere un fortissimo impatto psicologico negativo difficilmente gestibile se non con una presa in carico che preveda anche tale opzione.

Di conseguenza la possibilità di un accesso non sufficientemente definito/controllato e diffuso ai test BRCA può portare al concreto rischio che una strategia preventiva così importante e mirata perda di efficacia, trasformandosi in un mero strumento di conoscenza a cui non può fare seguito alcun intervento preventivo.

Va, quindi, approntato un modello atto a identificare le persone da far accedere al test, attraverso un percorso diagnostico specialistico che sia in grado di assicurare la sua esecuzione ogni volta in cui si verifichino condizioni di rischio aumentato. In questo senso la figura del genetista, o dell'oncologo esperto, assume una rilevanza essenziale anche nel caso della persona sana che abbia timore di una possibile familiarità.

4. In sintesi

La predisposizione di un PDTA per la presa in carico di pazienti BRCA mutati con neoplasie e dei loro familiari ha il pregio di apportare un ordine organizzativo sotto diversi punti di vista:
- uniformità degli approcci diagnostico-terapeutici a livello regionale
- efficientamento del sistema in termini di sostenibilità ed efficacia
- identificazione dei centri pubblici d'eccellenza sul territorio regionale:

  1. per la presa in carico dei pazienti con neoplasia e dei loro familiari
  2. per l'analisi di laboratorio dei risultati dei test genetici BRCA
- razionalizzazione dell'esecuzione dei test BRCA somatico e germinale in termini di appropriatezza
- gestione dell'interrelazione tra ospedale e territorio in un contesto di rete
- razionalizzazione della multidisciplinarietà e dei lavori in equipe.

Glossario

ANALISI CITOGENETICHE: la citogenetica è quel *"ramo della genetica che mette in relazione i dati citologici, ricavati dall'osservazione diretta dei cromosomi, con i dati genetici, ottenuti dallo studio della manifestazione e trasmissione dei caratteri ereditari"* (Dizionario di Medicina, Treccani, 2010). Le analisi citogenetiche sono, quindi, studi di osservazione dei cromosomi delle cellule.

ANALISI DI COSTO-EFFICACIA: Le analisi di costo-efficacia hanno l'obiettivo di valutare l'efficienza nell'allocazione delle risorse correlate all'utilizzo di una tecnologia sanitaria rispetto ad uno o più *comparator.* Tali analisi vengono effettuate considerando i costi delle diverse alternative e i diversi risultati di efficacia (misurati in termini fisici o umanistici, in questo secondo caso le analisi sono anche chiamate analisi di costo-utilità).

ANATOMIA PATOLOGICA: branca della medicina che *"ha per oggetto le alterazioni indotte nei singoli organi dalle malattie, allo scopo di confermare una diagnosi o accertare (attraverso l'autopsia) la causa di morte"* (Dizionario Treccani).

BEST PRACTICE: traducibile con buona e/o miglior prassi/pratica, l'inglesismo indica esperienze, procedure e azioni che, rispetto a dati obiettivi, hanno permesso di raggiungere un livello di qualità ed efficienza che si avvicina o è pari all'ottimale.

BIOPSIA: "*…è un esame che consiste nel prelievo di una porzione o di un frammento di tessuto per accertarne (diagnosticare) la natura. Durante l'esame è rimossa, dalla parte del corpo da indagare, una piccola quantità di tessuto, o un campione di cellule, per analizzarli al microscopio e individuare la presenza di una malattia, seguirne l'andamento, e/o valutare l'efficacia di una cura. La biopsia può anche essere utilizzata per valutare la gravità di una malattia già accertata (ad esempio, il livello di infiammazione) e il suo grado (ad esempio, l'aggressività di un tumore)."* (Istituto Superiore di Sanità, ISS Salute 2020)

Inoltre, fornisce una serie di informazioni utili al medico per decidere la cura più indicata o valutare l'efficacia dei farmaci prescritti.

BREAST UNIT: *"Le Breast Unit, o centri di senologia multidisciplinari, rappresentano una nuova opportunità di cura e assistenza, regolata da specifiche linee guida nazionali, che permette alla donna di affrontare il tumore al seno con la sicurezza di essere seguita da un team di specialisti dedicati, curata secondo i più alti standard europei, e accompagnata nell'intero percorso di malattia. In ogni diversa tappa di tale percorso, dalla diagnosi al follow-up, il centro di senologia prevede la presa in carico di tutti i bisogni fisici e psicologici della donna affetta da una patologia complessa come il carcinoma mammario, nelle sue diverse rappresentazioni."* (Europa Donna Italia, Brest Unit, Il Manuale)

BREST UNIT NETWORK: La rete dei centri di senologia ha gli stessi fini della Rete Oncologica (v. voce), ma si declina per la specifica presa in carico delle donne con tumore alla mammella.

CANCRO: con tale termine *"si definisce un gruppo di malattie che hanno in comune il fatto che il processo di riproduzione cellulare impazzisce. Il nostro corpo è costituito da molti tipi di cellule. In condizioni normali, le cellule crescono e si dividono, producendo così altre cellule per mantenere l'organismo sano e farlo funzionare nel modo adeguato. A volte, però, il processo di riproduzione cellulare impazzisce, per cui le cellule si dividono troppo spesso e in maniera disordinata e incontrollata. Da queste cellule in sovrannumero si forma un tumore."* (AIMAC, Associazione Italiana Malati di Cancro, 2015)

CAREGIVER: il termine indica "colui che si prende cura" e si riferisce a tutti i familiari che assistono un loro congiunto ammalato e/o disabile.

CELLULA/E: *"…è l'unità morfologica e fisiologica elementare degli organismi animali e vegetali, con dimensioni da 3-4 micron fino a qualche cm di diametro, costituita da una parte centrale denominata nucleo, contenente tra l'altro i cromosomi che sono i depositari dei caratteri ereditari, e da una periferica chiamata citoplasma o citosoma […] la cellula possiede sempre tutte le proprietà che caratterizzano gli organismi viventi: capacità di riproduzione, assimilazione, nutrizione, respirazione, accrescimento, capacità di sintesi, reattività agli stimoli, movimento."* (Dizionario Treccani)

CLUSTER: con tale termine, usato prevalentemente in ambito tecnico e scientifico, si intende genericamente un gruppo di persone afferenti a una specifica categoria (es. popolazione anziana over 60, donne affette da tumore al seno etc.).

COMPARATOR: qualsiasi strumento usato per misurare una determinata caratteristica di un sistema attraverso la comparazione con degli standard.

CROMOSOMA/I: *"I cromosomi, il cui costituente fondamentale è l'acido desossiribonucleico, sono presenti, in numero, forma, grandezza costanti per ogni specie di animali o di piante, in coppie di elementi omologhi (nelle cellule dell'uomo le coppie sono 23), e rappresentano i vettori dell'eredità, i portatori dei geni, cioè dei fattori che determinano le caratteristiche ereditarie."* (Dizionario Treccani)

COSTI DIRETTI (SANITARI): costi *"relativi a tutti gli interventi adottati per prevenire, diagnosticare e trattare una determinata patologia (in questa categoria rientrano, ad esempio: farmaci, test diagnostici, esami di laboratorio, visite mediche, ricoveri, terapie di supporto etc.)".* (SIS, Società Italiana di Statistica)

COSTI INDIRETTI: costi *"relativi all'impatto che la patologia ha sulla sfera sociale del paziente (ad esempio la perdita di giornate lavorative da parte del paziente o di chi si prende cura di lui, etc.)".* (SIS, Società Italiana di Statistica)

CURVA DI APPRENDIMENTO: con questo termini si indica la relazione tra quantità di informazioni apprese correttamente e tempo necessario per apprenderle.

DEBULKING: altrimenti detto citoriduzione primaria, è l'intervento chirurgico che ha lo scopo di asportare tutta la malattia macroscopicamente visibile. *"Questo tipo di procedura è anche conosciuta come chirurgia di "debulking", dato che lo scopo è la rimozione della massa - "bulk" - tumorale"* (IEO, La stadiazione chirurgica della malattia, Cure Patologia Ovaio)

DEGENERAZIONE CELLULARE NEOPLASTICA: il termine neoplasia significa letteralmente 'nuova formazione' e si riferisce, più che alla massa tumorale, al contenuto cellulare della stessa. La degenerazione indica, in patologia, le modificazioni della struttura cellulare, espressioni di uno stato di sofferenza della cellula che può, appunto portare allo sviluppo di una neoplasia.

DNA: *"Il materiale contenente le informazioni che si trasmettono da una generazione all'altra è costituito, in tutti gli organismi viventi, dagli acidi nucleici denominati acido desossiribonucleico (DNA) e acido ribonucleico (RNA) […] è il DNA a rappresentare l'impronta genetica che identifica ciascuna persona […] infatti, contiene le informazioni necessarie per la produzione delle proteine, molecole formate dagli aminoacidi, che costituiscono tutti gli organismi."* (Istituto Superiore di Sanità, ISS Salute 2020)

GENI: *"unità di informazione ereditaria degli organismi viventi, che occupa una posizione fissa (locus) su un cromosoma" […]* altresì detta *"unità di trascrizione, ossia una sequenza di acido nucleico (DNA) che porta l'informazione per produrre un particolare prodotto genico."* (Dizionario di Medicina, Treccani, 2010)

ECOGRAFIA DI I E II LIVELLO: mentre l'ecografia di I livello è altresì definibile come routinaria, considerato il suo ruolo di esame diagnostico di controllo periodico, l'ecografia di II livello è eseguita su sezioni ancora più specifiche di un organo (soprattutto in ambito ginecologico) al fine di approfondire dubbi o dare ulteriori risposte in merito a quanto osservato con la prima analisi.

ECONOMIE DI SCALA: *"le economie di scala in generale sono tutti quei vantaggi economici, sintetizzati nella discesa del costo medio unitario, che l'azienda acquisisce al crescere dei volumi produttivi. Le spese di ricerca, ad esempio, possono essere sostenibili solo a fronte di sviluppi produttivi rilevanti, in caso contrario si rivelano spesso antieconomiche."* (Parole chiave, Il Sole 24 Ore, Argomenti, 2016)

ESENZIONE D99: Il Servizio sanitario nazionale, oltre alle prestazioni diagnostiche attivamente offerte dalle Aziende sanitarie locali nell'ambito delle campagne di screening, garantisce l'esecuzione gratuita (esenzione dal pagamento del ticket) degli accertamenti per la diagnosi precoce di alcuni tumori. Nello specifico, l'esenzione D99 è prevista per le prestazioni per la diagnosi precoce e prevenzione del tumore della mammella e/o dell'ovaio nelle pazienti con rischio eredo-familiare.

FAMILIARITÀ: *"condizione per cui più membri della stessa famiglia sono affetti da una malattia in quanto predisposti a causa di fattori genetici o, meno frequentemente, ambientali. La f. può condizionare una semplice propensione allo sviluppo di malattie o fattori di rischio per malattie (ad es., diabete, ipercolesterolemia, infarto del miocardio, alcuni tumori) o la trasmissione parentale di mutazioni specifiche di alcuni geni che implicano l'espressione della malattia nella progenie secondo i meccanismi propri dell'ereditarietà…"* (Dizionario di Medicina, Treccani, 2010)

FOLLOW-UP: Visite di controllo periodiche per seguire il decorso di una malattia e verificare l'efficacia delle terapie.

***HUB&SPOKE* (MODELLO):** *"sistema di gestione e sviluppo delle reti nel quale le connessioni si realizzano, usando per analogia un'espressione riferita alla ruota della bicicletta, dallo spoke («raggio») verso l'hub («perno») e viceversa."* (Dizionario di Economia e Finanza, Treccani, 2012). La locuzione è utilizzata anche in medicina, partendo dall'idea che per alcune patologie sia necessario disporre di competenze e macchinari specialistici costosi che, per loro natura o per la scarsità di risorse, non possono essere assicurate in modo diffuso su tutto il territorio. Il modello prevede che per queste situazioni l'assistenza sia fornita da centri di eccellenza regionali o di macro-area (*hub*) a cui vengono inviati i pazienti dai centri periferici (*spoke*) non in grado di gestire le complessità allo stesso livello. Il concetto di rete, tuttavia, vorrebbe che gli (*spoke*) funzionino anche da filtro per la presa in carico dei pazienti e, dopo che questa è avvenuta, possano almeno coadiuvare le strutture *hub* nella gestione del *follow-up*.

LINEE GUIDA: *"Le linee guida sono concepite come raccomandazioni di comportamento derivanti da un'opera di revisione della letteratura scientifica di riferimento allo scopo di razionalizzare l'utilizzo delle risorse esistenti e di ottimizzare l'assistenza fornita al soggetto affetto da una determinata patologia. Esse rappresentano, infatti, una sintesi delle migliori conoscenze cliniche e tecniche disponibili, generalmente definite come buone pratiche cliniche raccomandate, e la loro natura di strumento in continuo aggiornamento, le rende utili sia per medici che per operatori di settore. Sarà infatti il clinico a dover prendere decisioni, caso per caso e in base alle singole esigenze dei pazienti, basandosi in diversa misura sui comportamenti suggeriti dalle linee guida che si fondano su determinati standard qualitativi derivanti dalle prove scientifiche."*

MEDICINA DELLE 4P: la medicina delle 4P (prevenzione, predizione, personalizzazione e partecipazione) si basa su una visione generale e d'insieme del paziente. Questo modello si compone dell'integrazione circolare di evidenze

scientifiche, esperienze cliniche e dati personali.

META-ANALISI: con tale termine, di derivazione statistica, si individua un metodo di ricerca il cui obiettivo è quello di riassumere dati provenienti da diversi strumenti di ricerca primaria, soprattutto in discipline scientifiche e mediche.

MOLECULAR TUMOR BOARD (MTB): panel multiprofessionale in cui si integrano le competenze di oncologi ematologi, biologi molecolari, anatomo-patologi e farmacisti ospedalieri con quelle di esperti di gestione di *repository* genomici (banche dati che raccolgono informazioni genetiche delle persone) e di normativa sulla privacy. I MTB sono istituiti con l'intento di rendere appropriati i percorsi clinici e i processi decisionali, al fine di individuare per i pazienti oncologici trattamenti che siano il più personalizzati possibile, e coordinare al meglio il *follow-up*.

(CARCINOMA) MUCINOSO: aggettivo afferente alle tipologie di masse cancerose le cui tumorali appaiono al microscopio circondate da muco.

MUTAZIONE GERMINALE: *"le mutazioni nella linea germinale sono quelle che si verificano nelle cellule germinali, ovvero le cellule specializzate nella produzione dei gameti. In seguito alla fecondazione, un gamete contenente una mutazione la trasmette al nuovo organismo."* (Che cosa sono le mutazioni? - Biologia. La scienza della vita, Zanichelli)

MUTAZIONE SOMATICA: *"le mutazioni somatiche sono quelle che si verificano nelle cellule del soma (organismo) […] tali mutazioni si trasmettono alle cellule figlie e da queste alla loro discendenza, ma non vengono ereditate dalla prole generata per riproduzione sessuata. Per esempio, una mutazione in una singola cellula epiteliale umana può produrre una chiazza cutanea, che però non verrà trasmessa ai figli."* (Che cosa sono le mutazioni? - Biologia. La scienza della vita, Zanichelli)

NEOPLASIA MALIGNA: (per la definizione di neoplasia si veda la voce DEGENERAZIONE CELLULARE NEOPLASTICA), tipo di neoplasia, comunemente detta cancro, che si formano per una proliferazione cellulare anormale che ha il potenziale di invadere o diffondersi ad altre parti del corpo.

(CARCINOMA) NON *BORDERLINE*: un carcinoma si definisce non borderline quando la sua condizione non è più a cavallo tra benignità e malignità, ma propende ormai per la seconda condizione.

ONCOSOPPRESSORI (GENI): con tale aggettivo si definiscono quei geni che agendo negativamente sulla progressione del ciclo cellulare, proteggono la cellula stessa dall'accumulo di mutazioni potenzialmente tumorali.

PATIENT CENTRICITY: *"mettere il paziente al primo posto tramite un suo coinvolgimento aperto e continuo, con l'obiettivo di ottenere, in modo rispettoso e compassionevole, la migliore esperienza e il miglior esito per quella persona e la sua famiglia"* (Yeoman G., Furlong P., et al., Defining patient centricity with patients for patients and caregivers: a collaborative endeavour, in "BMJ Innovations" vol. 3, num. 1, 2017)

PDTA (PERCORSI DIAGNOSTICO TERAPEUTICI ASSISTENZIALI): nella locuzione, il percorso è rappresentato sia dall'iter che un paziente intraprende dal suo primo contatto con il SSN al trattamento terapeutico, che dalle fasi organizzative di presa in carico. Diagnosi, terapie e assistenza sono quindi i cardini paradigmatici nella cura di una persona, con tutto ciò che comportano in termini di multidisciplinarietà e multi-professionalità. Nello specifico il PDTA rappresenta lo strumento amministrativo di trasposizione nel contesto territoriale (Regione) delle raccomandazioni contenute in Linee Guida (v. voce) specifiche per patologia.

PATOGENETICHE (VARIANTI): con tale aggettivo si identificano varianti in grado di generare modificazioni/mutazioni della struttura e/o della funzione delle proteine a livello cellulare.

POLICY MAKERS: *"Chi ha il potere di elaborare e determinare orientamenti e strategie in merito alle questioni più rilevanti per la società e la politica."* (Neologismi, Treccani, 2006)

PRIMARY CARE: altrimenti detta 'assistenza primaria', rappresenta *"il complesso coordinato ed integrato dei servizi e delle prestazioni sanitarie e sociosanitarie, erogate in contesti assistenziali il più possibile prossimi ai luoghi in cui il paziente e la sua famiglia vivono (territorio), finalizzate alla tutela globale della salute in termini di promozione e prevenzione nonché al trattamento delle patologie più diffuse, croniche e non, attraverso adeguati meccanismi di presa in carico atti a garantire la continuità assistenziale".* (ConfCooperative Sanità)

PROFILAZIONE GENETICA: altrimenti detta genomica, è quel processo che si mette in atto a seguito di prelievi di tessuto organico per la ricerca di alterazioni molecolari a carico dei geni. La profilazione, in ambito oncologico, può essere di forte aiuto nell'individuazione della terapia più corretta per il singolo paziente.

***QUALITY-ADJUSTED LIFE-YEAR* (QALY):** gli anni di vita pesati per la qualità (QALY) rappresentano una modalità di quantificazione del risultato dell'utilizzo di una tecnologia sanitaria che considera la quantità e la qualità di vita vissuta da un soggetto, dove la qualità è solitamente compresa tra un valore pari a 0 (equivalente alla morte) e un valore pari a 1 (equivalente ad uno stato di perfetta salute). A titolo esemplificativo, 5 anni di vita trascorsi con un valore di utilità pari a 0,2, equivalgono a 1 anno di vita trascorso in perfetta salute (5 x 0,2).

RAPPORTO DI COSTO-EFFICACIA INCREMENTALE: il rapporto di costo-efficacia incrementale rappresenta quanto costerebbe ogni anno di vita pesato per la

qualità guadagnata (o, in generale, incrementare di una unità il risultato di efficacia) grazie all'utilizzo della tecnologia sanitaria oggetto di valutazione rispetto all'utilizzo del *comparator.*

RETE ONCOLOGICA: sistema di tipo amministrativo che ha lo scopo di connettere in rete, appunto, tutte le strutture con reparti di oncologia al fine di rendere omogenee e unitarie le prestazioni sul territorio, individuare i più corretti percorsi di presa in carico, dalla diagnosi alla terapia, individuare PDTA specifici, facilitare la condivisione di dati, informazioni ed esperienze.

RISCHIO CUMULATIVO: rappresenta un modo per quantificare la probabilità individuale di sviluppare un tumore, o di morire a causa di un tumore, entro un certo intervallo della vita, prevalentemente basata su assunzioni teoriche ma comunque rilevanti (da Epidemiologia & Prevenzione, 2009)

SISTEMI SANITARI UNIVERSALISTICI: in questi sistemi l'assistenza sanitaria prevede che ogni cittadino abbia diritto di usufruire in tutto il territorio nazionale delle prestazioni di prevenzione, cura e riabilitazione, senza pagamento diretto, salvo strumenti di tipo contributivo (ticket). Il sistema universalistico è finanziato dallo Stato, attraverso la tassazione.

TEST GERMINALE: test eseguito su sangue periferico o saliva tramite prelievo, al fine di individuare mutazioni di tipo germinale (v. MUTAZIONE GERMINALE)

TEST SOMATICO: test eseguito direttamente su tessuto tumorale, tramite prelievo con biopsia (v. voce)

Bibliografia

AARP Public Policy Institute, *The Jolie Effect. How one woman shared her story and made a difference*, 2013

AIOM, *Linee Guida Tumore all'Ovaio,* 2018

AIOM, AIRTUM, *I numeri del cancro in Italia,* 2018

AIOM, AISP – SIAPEC/IAP – SIBIOC – SICO – SIF – SIGE – SIGU, *Raccomandazioni per l'implementazione dell'analisi mutazionale BRCA nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico,* 2020

AIOM, ANISC – SICO – SIGU – SIBIOC – SIAPEC-IAP, *Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma mammario e nei familiari a rischio elevato di neoplasia,* 2019

AIOM - SIGU - SIBIOC – SIAPEC - IAP, *Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma ovarico e nei familiari a rischio elevato di neoplasia,* 2019

Alsop K., Fereday S., Meldrum C., *BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group*, in "J Clin Oncol", 30:26, 2012, 54–63

Ara R., Wailoo A., *Using health state utility values in models exploring the cost-effectiveness of health technologies*, in "Value Health", 15(6), 2012, 971–974

Armstrong N., Ryder S., Forbes C., Ross J., GW Quek R.G.W., *A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer*, in "Clinical Epidemiology", 2019, DOI: 10.2147/CLEP.S206949. British National Formulary, BNF 69, 2015

Cini G., Mezzavilla M., Della Puppa L., Cupelli E., Fornasin A., D'Elia A.V., Dolcetti R., Damante G., Bertok S., Miolo G., Maestro R., de Paoli P., Amoroso A, Viel A., *Tracking of the origin of recurrent mutations of the BRCA1 and BRCA2 genes in the North-East of Italy and improved mutation analysis strategy*, in "BMC Med Genet", 6;17:11, Feb 2016

Circolare INPS della Commissione Medica Superiore, Comunicazione tecnico-scientifica, *Mutazione dei geni BRCA e rischio oncologico: il carcinoma mammario BRCA-mutato; il carcinoma ovarico BRCA-mutato. Aspetti clinici e valutazione medico legale in ambito assistenziale,* INPS 0015, 13/2/2019, 0000685, DPR n. 445/2000

Collegio Italiano dei Senologi – indicazioni per la miglior pratica clinica, *Predisposizione genetica al tumore mammario e geni BRCA1 e BRCA2,* 2019

Curtis L., *Personal Social Services Research Unit. Unit costs of health & social care*, 2014

De Montis L., *Effetto Angelina Jolie Boom di test genetici per il cancro al seno, in "Il Giornale.it",* 2013

Domchek S., *ABCs of Cancer Risk. Our understanding of BRCA-related cancer risk*, Penn Medicine's Basser Research Center for BRCA, 2016

Eccleston A., Bentley A., Dyer M, Strydom A., Vereecken W., George A., Rahman N., *A Cost-Effectiveness Evaluation of Germline BRCA1 and BRCA2 Testing in UK Women with Ovarian Cancer*, in "Value Health", Apr;20(4), 2017, 567-576

Evans G.R. et al., *The Angelina Jolie effect: how high celebrity profile can have a major impact on provision of cancer related services,* in "Breast Cancer Research", volume 16, numero 5, 2014

F.A.V.O., *Rischio genetico BRCA e tumori: INPS regola la valutazione dell'invalidità - Un successo di Abrcadabra e FAVO, comunicato stampa, Febbraio* 2019

Flores M., Glusman G., Brogaard K., Price N.D., Hood L., P4 medicine: *how systems medicine will transform the healthcare sector and society, in "Personalized Medicine*", Volume 10, numero 6, DOI: 10.2217/PME.13.57

Friedman L. S., Ostermeyer E. A., Szabo C. I., Dowd P., Lynch E D., Rowell S. E. King M., *Confirmation of BRCA1 by analysis of germline mutations linked to breast and ovarian cancer in ten families*, in "Nature Genetics", 1994, DOI: 10.1038/ng1294-399

George A., Riddell D., Seal S., *Implementing rapid, robust, cost- effective, patient-centred, routine genetic testing in ovarian cancer patients*, in "Sci Rep", 2016

Grann V.R., Jacobson J.S., Sundararajan V., Albert S.M., Troxel A.B., Neugut A.I., *The quality of life associated with prophylactic treatments for women with BRCA1/2 mutations*, in "Cancer J. Sci. Am.", 5(5), 1999, 283–292

Guest J., Ruiz F., Greener M., Trotman I., *Palliative care treatment patterns and associated costs of healthcare resource use for specific advanced cancer patinets in the UK*, in "European Journal of Cancer Care", 15, 2006, 65–73

Hall J., Lee M., Newman B., Morrow J., Anderson L., Huey B., King, M., *Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21* in "Science", Vol. 250, numero 4988, 1990, pp. 1684-1689, DOI: 10.1126/science.2270482

Health & Social Care Information Centre, *Prescription Cost Analysis: England - Overall Total*, 2014

ISS, *Test Genetici* https://www.iss.it/test-genetici

Jolie A., *My Medical Choice*, in "New York Times", 2013

Judkins T., et al. *Clinical significance of large rearrangements in BRCA1 and BRCA2*, in "Cancer", 2012, DOI: 10.1002/cncr.27556

Julie A. Katz, M.P.H., M.Phil., *The Impact of BRCA Testing: Research at ASCO and Treatment Implications for Ovarian, Breast, Prostate, and Pancreatic Cancers*, in "OBR Oncology", Vol.11, Issue 7, 2015

Lippi G., Mattiuzzi C., Montagnana M., *BRCA population screening for predicting breast cancer: for or against?*, in "Ann Transl Med.", Jul;5(13):275, 2017

Lypas G., *BRCA1/2 associated cancer susceptibility: a clinical overview*, in "Forum of Clinical Oncology", 2016, DOI: 10.1515/fco-2015-0022

McCarthy M., *US panel rejects routine use of BRCA cancer screening in women*, in "the BMJ", 2013, DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.f2160

Moore K., Colombo N., Scambia G., et al., *Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer,* in "New England Journal of Medicine", 2018, DOI: 10.1056/NEJMoa1810858

Müller D., Danner M., Schmutzler R., Engel C., Wassermann K., Stollenwerk B., Stock S., Rhiem K., *Economic modeling of risk-adapted screen-and-treat strategies in women at high risk for breast or ovarian cancer*, in "Eur J Health Econ", Jul;20(5), 2019, 739-750

NICE, *Clinical Guideline 144 - Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. Costing Report,* 2012

NICE, *Clinical Guideline 164 - Familial breast cancer - Costing report*, 2013

NICE, *Familial Breast Cancer. Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. Clinical guideline 164*, Manchester, 2013

NIH, National Cancer Institute*, BRCA Gene Mutations: Cancer Risk and Genetic Testing*, 2020

NHS, *National Schedule of Reference Costs*, *All NHS trusts and NHS foundation trusts*, 2014-15

NHS, reference costs: financial year 2012 to 2013, London: Department of Health, 2013

Office for National Statistics, *Cancer statistics registrations 2012*, England (series MB1), 2012

Office for National Statistics, *Cohort Fertility, England and Wales*, 2012

Office for National Statistics, *Population estimates for UK, England and Wales, Scotland and Northern Ireland*, 2014

Oh M., Alkhushaym N., S. Fallatah S., et al., *The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis,* in "Prostate" (Wiley Periodicals), 2019, DOI: 10.1002/pros.23795

Pal T., Permuth-Wey J., Betts JA., *BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases, in "Cancer"*, 104:28, 2005, 07–16

Palomba G., Budroni M., Olmeo N., et al. *Triple-negative breast cancer frequency and type of BRCA mutation: clues from Sardinia*, in "Oncology letters", pp. 948-952, 2014, DOI: org/10.3892/ol.2014.1834

Pilato B., De Summa S., Danza K., Papadimitriou S., Zaccagna P., Paradiso A., Tommasi S., *DHPLC/SURVEYOR nuclease: a sensitive, rapid and affordable method to analyze BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer families*, in "Mol Biotechnol", Sep;52(1):8-15, 2012

Regione Lombardia, *Nomenclatore tariffario per le prestazioni di specialistica ambulatoriale,* 2019

Risch H.A., McLaughlin J.R., Cole D.E., *Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario*, Canada, in "J Natl Cancer Inst", 2006

Sagner M., McNeil A., Puska P., Auffray C., et al., *The P4 Health Spectrum – A Predictive, Preventive, Personalized and Participatory Continuum for Promoting Healthspan,* in "Progress in Cardiovascular Disease", 2017, DOI: 10.1016/j.pcad.2016.08.002

Sasser A.C., Rousculp M.D., Birnbaum H.G., Oster E.F., Lufkin E., Mallet D., *Economic burden of osteoporosis, breast cancer, and cardiovascular disease among postmenopausal women in an employed population*, in "Womens Health Issues"; May-Jun;15(3):97-108, 2005

Silvestri V., Leslie G., Barnes D.R., ... Ottini L., *Characterization of the cancer spectrum in men with germline BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants: Results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA)*, in "JAMA Oncology", 2020, DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.2134

Slade I., Hanson H., George A., Kohut K., Strydom A., Wordsworth S., Rahman N., *MCG programme. A cost analysis of a cancer genetic service model in the UK*, in “J Community Genet”, Jul;7(3):185-94, 2016

Tai Y.C., Domchek S., Parmigiani et al. *Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers* in “Journal of the National Cancer Institute”, Vol. 99, Num. 23, 2007, pp. 1811–1814, DOI.org/10.1093/jnci/djm203

TAVOLO AIOM – SIGU Tumori Ereditari, *Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte di AIOM – SIGU,* 2013

Taylor-Phillips S., Wallis M.G., Duncan A., Gale A.G., *Use of prior mammograms in the transition to digital mammography: a performance and cost analysis*, in “Eur J Radiol”, 81:60–65, 2012

The Royal Marsden NHS Foundation Trust Institute of Cancer Research*, Protocol 3 BRCA mutation carrier guidelines*, 2013

Wooster R., Neuhausen SL., Mangion J., Quirk Y., Ford D., Collins N., et al., *Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13*, in “Science”, 1994, DOI: 10.1126/science.8091231

Yeoman G., Furlong P., et al., *Defining patient centricity with patients for patients and caregivers: a collaborative endeavour*, in “*BMJ Innovations*” vol. 3, num. 1, 2017

Zhang S., Royer R., Li S., *Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer*, in “Gynecol Oncol”, 2011

Fondazione
theBRIDGE
SCIENZA
TRA CLINICA
E SOCIETÀ

Via R. Lambruschini 36 - 20156 Milano
Tel. 02 36565535 - Fax 02 36565502
www.fondazionethebridge.it