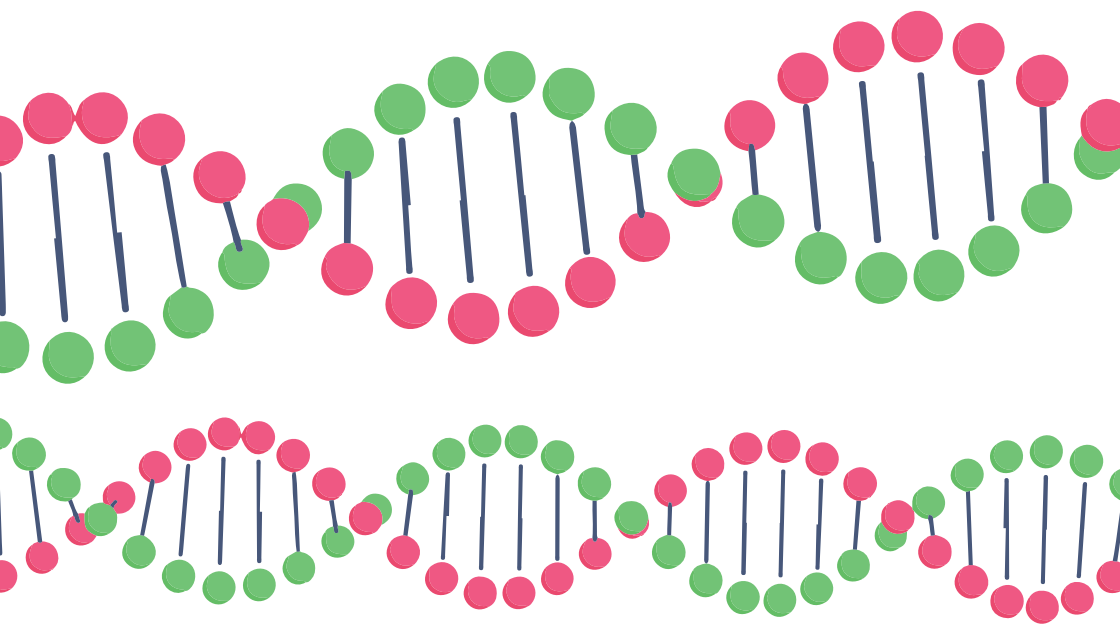


Test genetici:

tra prevenzione e diritto alle cure

Focus BRCA



CITTADINANZA *ATTIVA*

“TEST GENETICI:
TRA PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE”
Focus Test BRCA
Indagine civica

A cura di: Carla Mariotti
2018 - 2019

I contenuti del presente rapporto possono essere utilizzati o riprodotti su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autori e citazione originale.

Per informazioni: mail@cittadinanzattiva.it

Indice

PREMESSA	4
RIFLESSIONI SULL'INIZIATIVA	7
INFORMAZIONI di CONTESTO: fasi, tavolo di lavoro e strutture aderenti.....	9
METODOLOGIA.....	14
1 TEST GENETICI: OPPORTUNITÀ DEL PROGRESSO SCIENTIFICO?.....	17
1.1 Un faro per i naviganti: tra criticità e punti fermi a beneficio dei cittadini	21
1.2 Rischio familiare e rischio ereditario: un'esperienza di percorso regionale	25
1.3 Quali Centri di riferimento per il cittadino?.....	29
2 I RISULTATI dell'INDAGINE	30
2.1 Accesso al Test BRCA.....	39
2.2 La Consulenza genetica oncologica (CGO)	46
2.3 Il Risultato del test BRCA	53
2.4 Presa in Carico e Gestione del rischio	56
2.5 I laboratori.....	63
2.6 Tempi di attesa per il cittadino.....	69
2.7 Consenso informato e cura della riservatezza	71
2.8 Formazione del personale	73

CONCLUSIONI e PROPOSTE	75
PRINCIPALI FONTI di RIFERIMENTO	84
RINGRAZIAMENTI	86

PREMESSA

Da molti anni, Cittadinanzattiva-Tribunale per i Diritti del Malato realizza strumenti di indagine volti a conoscere e approfondire tematiche sanitarie particolarmente sentite dai cittadini per produrre successivamente e nella maggior parte dei casi, proposte condivise, capaci di migliorare la qualità dell'offerta dei servizi sanitari, con un'attenzione dunque mirata alla tutela dei diritti delle persone che auspicano risposte efficaci e tempestive ai bisogni di salute dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Le indagini civiche solitamente sono messe a punto sulla scorta delle segnalazioni spontanee¹ di cittadini che hanno riferito difficoltà di accesso alle cure o a prestazioni cliniche o strumentali, sperimentato situazioni non in linea con quanto previsto nei LEA, ma possono anche essere avviate quando nel trattare specifici temi, questi ultimi vanno ad incrociare trasversalmente altre possibili aree d'intervento. E' questo il caso che ha stimolato l'interesse nei confronti dei test genetici: lavorando sull'area oncologica² e in particolare sul tema della

¹Le segnalazioni dei cittadini vengono analizzate ogni anno e presentate nel Rapporto PiT Salute che offre uno spaccato del servizio sanitario, attraverso gli occhi di chi usufruisce dei servizi.

²Cittadinanzattiva, *Monitoraggio Civico delle Strutture Oncologiche*, a cura di V. Fava, Roma, 2017.

prevenzione³, è capitato che alcune persone avessero bisogno di informazioni e chiarimenti sul **test BRCA**, strumento utile non solo per la cura (*l'identificazione di un'alterazione genetica può permettere di selezionare il trattamento più adatto*) ma anche per individuare alcune probabili **situazioni di alto rischio genetico** in soggetti con storia familiare di tumore della mammella e/o all'ovaio.

Oltre al test BRCA, diversi sono i test genetici introdotti da ormai più di 25 anni nella pratica clinica; la scienza medica è stata infatti influenzata dalle scoperte della genetica e, non poche sono le ricadute osservate sia nell'ambito della promozione e miglioramento della salute dei cittadini, sia in ambito sociale, culturale, giuridico e bioetico. Nel campo delle indagini medico-cliniche i test genetici si differenziano profondamente da altri esami di laboratorio richiesti a scopo diagnostico, preventivo o per altre motivazioni cliniche; nonostante le persone abbiano sempre più la percezione di essere correttamente informate, accedere a tali test ed acquisire informazioni dal proprio patrimonio genetico è un'operazione che implica una **rigorosa presenza di esperti sin dalle prime fasi**, affinché i risultati possano essere letti, compresi e utilizzati correttamente. Attraverso il test BRCA, le persone risultate positive potrebbero beneficiare di terapie specifiche, nel caso sia già presente una diagnosi di carcinoma mammario e/o ovarico; entrare a far parte di percorsi organizzati per tenere sotto controllo il proprio rischio genetico e giungere ad una eventuale diagnosi precoce (in particolare per il tumore della mammella) o a una riduzione del rischio di comparsa della malattia (a seguito di interventi chirurgici o altre terapie preventive).

Va da sé la decisione di **raccogliere, attraverso l'esperienza e il know-how dei professionisti sanitari**, tutte quelle informazioni

³ [#nonaspettare, https://www.cittadinanzattiva.it/comunicati/salute/10518-screening-oncologici-cittadinanzattiva-tribunale-per-i-diritti-del-malato-lancia-campagna-informativa-digital-nonaspettare.html](https://www.cittadinanzattiva.it/comunicati/salute/10518-screening-oncologici-cittadinanzattiva-tribunale-per-i-diritti-del-malato-lancia-campagna-informativa-digital-nonaspettare.html) - Campagna informativa digital supporto del programma nazionale di screening per il cancro alla mammella, al colon retto e alla cervice uterina con l'obiettivo informare i cittadini sui rischi di tali patologie e sull'importanza della prevenzione [ultimo accesso 22/01/19]

che avrebbero aiutato a fare **chiarezza sul test BRCA**, indagando in particolare: i criteri di accesso al test, l'impegno a creare o rafforzare i percorsi assistenziali, i tempi di accesso, la gestione del risultato, le strategie di intervento, quali ad esempio la sorveglianza attiva e la chirurgia di riduzione del rischio che la persona e i suoi familiari potrebbero intraprendere per tenere sotto controllo la propria condizione di salute, qualora sani ma geneticamente predisposti. Un riflettore è stato inoltre puntato sul consenso informato, sui laboratori in cui è possibile eseguire l'esame, sui tempi di attesa di accesso e restituzione dei risultati, sulla presenza di un registro tumori ereditari e sull'organizzazione in rete dei servizi, dai centri screening ai reparti, passando per il medico di medicina generale (MMG).

L'iniziativa ha messo al centro i bisogni dei cittadini e tentato di fornire un contributo nell'ottica della prevenzione poiché, dopo la consulenza genetica oncologica (CGO), è risaputo come le persone sane che si sono potute sottoporre al test BRCA e sono risultate positive, in alcune Regioni, debbano pagare di tasca propria tutti i successivi controlli clinico – strumentali consigliati. Premesso ciò, le informazioni raccolte e riportate si configurano come spunti di riflessione, elementi di forza e/o di debolezza, esperienze e situazioni attraverso le quali, con l'aiuto dei professionisti, delle società scientifiche e delle associazioni dei pazienti si è giunti alla formulazione di proposte da sottoporre all'attenzione dei decisori delle politiche sanitarie.

RIFLESSIONI SULL'INIZIATIVA

L'indagine civica promossa da Cittadinanzattiva mette in luce disparità di trattamento che sono state già più volte riportate dai professionisti del settore. L'obiettivo meritevole di questa iniziativa è riportare all'attenzione dei decisori politici queste disparità con una visione non da professionisti.

Non è, e non vuole essere, una fonte di dati per affrontare i problemi perché non può avere la scientificità che la complessità della materia richiede.

Nell'aderire a questa iniziativa, SIGU si unisce alle istanze dei cittadini che chiedono qualità e più equità anche in questo settore della sanità. SIGU è da sempre impegnata nella promozione di una offerta di qualità del test BRCA, come testimoniato dai momenti formativi e di confronto che i genetisti italiani dedicano a questo argomento nonché dai documenti di indirizzo SIGU in cui sono state individuate le priorità nazionali in ambito assistenziale.

L'inserimento del test genetico BRCA nei percorsi di prevenzione e cura del tumore della mammella e dell'ovaio è iniziato quasi vent'anni orsono dopo che si sono avute le prime conferme dell'importanza di questi test. In Italia, grazie alle attività di ricerca clinica di diversi istituti di ricerca ed università, il test BRCA è stato disponibile fin dal principio ed esistono quindi centri su tutto il territorio che da molti anni si occupano con competenza di questa problematica.

E' nata in quegli anni una nuova branca della medicina che viene indicata come “genetica oncologica” o “oncogenetica” che mette a fattor comune le competenze del medico genetista e dell'oncologo al fine di portare nel modo migliore le nuove conoscenze sulla predisposizione ereditaria ai tumori nella pratica

clinica, sia nei confronti dei pazienti con tumore ereditario sia nei confronti di soggetti sani che sono a maggior rischio di tumore in quanto predisposti geneticamente.

Negli ultimi anni c'è stata una rapida espansione dell'utilizzo del test BRCA che non è stata accompagnata da un parallelo aumento della capacità del sistema sanitario di formare professionisti esperti nel settore. La difficoltà di trasferire a tanti professionisti l'*expertise* necessario in un settore nuovo, di nicchia e ancora in fase di evoluzione delle conoscenze molto rapida è stata fonte di disparità in tutti i paesi, non solo il nostro. E' importante investire nella formazione e nella sperimentazione di nuovi modelli organizzativi. Questo settore è così nuovo che non esistono standard consolidati da utilizzare per l'implementazione di percorsi assistenziali in cui si voglia inserire il test BRCA: esistono oggi esempi, modelli a cui far riferimento ma si tratta di interventi sanitari complessi che vanno pianificati e poi verificati nella loro efficacia ed efficienza. C'è ancora molta ricerca da fare e dobbiamo poterla fare anche nel nostro paese, non solo dover utilizzare i risultati ottenuti in altri contesti sanitari (e sociali).

Liliana Varesco, Maurizio Genuardi
SIGU (Società Italiana di Genetica Medica)

INFORMAZIONI di CONTESTO: fasi, tavolo di lavoro e strutture aderenti

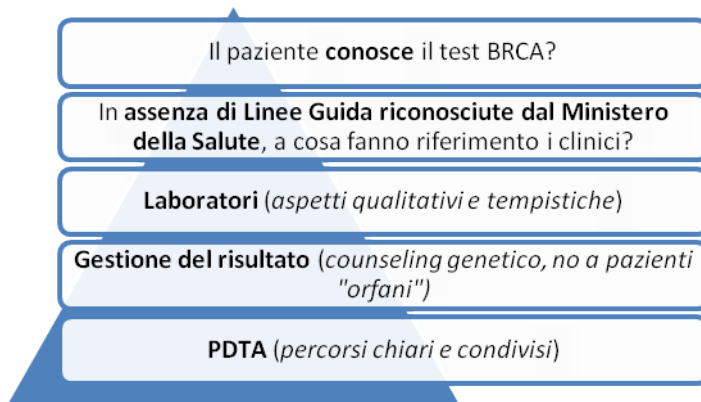
Distribuite su un periodo compreso tra fine giugno 2018 e aprile 2019, sono 4 le principali fasi della presente indagine civica:

1. Costituzione del tavolo di lavoro con Cittadinanzattiva, esperti e professionisti appartenenti a Società Scientifiche, Associazioni di Pazienti;
2. Progettazione e messa a punto dello strumento di rilevazione in collaborazione con i componenti del tavolo di lavoro;
3. Raccolta dati in Campania, Sicilia e Piemonte attraverso il coinvolgimento delle sedi regionali del TDM di Cittadinanzattiva.
4. Analisi dei dati e lettura delle informazioni raccolte.

In un’ottica di confronto allargato e costruttivo, i componenti del tavolo hanno collaborato attivamente alla definizione dei contenuti espressi nei singoli indicatori dello strumento.

Gli spunti di riflessione del box 1 (Box1) hanno rappresentato la base di partenza per aprire i lavori sul tema del test BRCA.

Box1 – Spunti di riflessione



Essendo vivace e articolato lo scambio di riflessioni e opinioni, **Cittadinanzattiva ha posto il massimo sforzo nell'armonizzare le proposte e le idee**, con l'obiettivo di fare in modo che tutti i partecipanti coinvolti (Box2), potessero riconoscersi nella stesura dello strumento, rispetto alla propria esperienza e conoscenza.

Box2 – Il panel di esperti

Almerino Petrolati	Rappresentante e membro del Consiglio Direttivo aBRCAdaBRa, già referente regionale per la Liguria
Anita Caruso	Dirigente Psicologa/Psicoterapeuta, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena (IFO) Consigliere Nazionale Società Italiana di Psico-Oncologia (SIPO)
Antonio Russo	Direttore UOC di Oncologia Medica, <i>Policlinico Universitario AOUP "P. Giaccone"</i> ; Professore di Oncologia Medica, <i>Università degli Studi di Palermo</i> ; Membro SIGU; Membro del Consiglio Direttivo nazionale AIOM ; Estensore delle Raccomandazioni per l'uso dei test genetici nella patologia ovarica e mammaria di AIOM; Estensore raccomandazioni tumori ereditari mammella e ovaio.
Cristina Oliani	Direttore UOC Oncologia Medica, <i>AULSS5 Polesana</i> ; Rappresentante CIPOMO
Domenica Lorusso	Specialista in Ginecologia Oncologica <i>Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli – IRCCS</i>
Elisa Picardo	Dirigente Medico Ginecologia e Ostetricia 4; <i>P.O. Sant 'Anna, AOU Città della Scienza e della Salute di Torino</i> ; Vice Presidente ACTO Piemonte
Elisabetta Sestini (Primo tavolo)	Rappresentante Europa Donna
Ilaria Sabatucci (Primo tavolo)	Specialista in Ginecologia, <i>Istituto Nazionale dei Tumori di Milano</i>

Laura Cortesi	Direttore SS Genetica Oncologica, <i>Az. Osp. Universitaria Policlinico di Modena;</i> Socio AIOM ed estensore linee guida tumore della mammella AIOM; Estensore delle Raccomandazioni per l'uso dei test genetici nella patologia ovarica e mammaria di AIOM; Rappresentante Fondazione AIOM
Liliana Varesco	Responsabile UOS Tumori Ereditari, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino Genova Socio SIGU; Estensore Raccomandazioni per la consulenza Genetica in Oncologia di SIGU
Maurizio Genuardi	Presidente SIGU; Presidente Eletto, European Society of Human Genetics; Direttore Istituto di Medicina Genomica, <i>Università Cattolica del Sacro Cuore</i> Direttore UOC Genetica Medica, <i>Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS</i>
Mauro Truini	Presidente SIAPEC - <i>Divisione Italiana della International Academy of Pathology (SIAPEC-IAP)</i>
Nicoletta Cerana	Presidente Nazionale ACTO
Ornella Campanella	Presidente Nazionale aBRCAdaBRa
Paolo Zola	Specialista in Ostetricia, Ginecologia e Oncologia Clinica, Professore in Ginecologia e Ostetricia <i>Università degli Studi di Torino</i>
Roberto Saccozzi	Specialista in oncologia medica; già Vicedirettore dell' <i>Istituto Oncologico di Milano;</i> Esperto della materia per Cittadinanzattiva
Sandro Pignata	Responsabile SC Oncologia Medica Uro-Ginecologica, <i>Istituto Nazionale Tumori, Fondazione Pascale di Napoli</i>
Valentina Calò	Dirigente Biologo Genetista, <i>Policlinico Universitario di Palermo – Centro di riferimento per la prevenzione, la diagnosi e la cura dei tumori rari ed eredo-familiari;</i> Estensore delle Raccomandazioni Tumori ereditari; Membro SIGU e AIOM

L'ambito dell'accesso al test BRCA e organizzazione dei servizi è stato indagato con un unico strumento di rilevazione, denominato di qui in poi questionario. L'indagine è stata rivolta ai **responsabili delle oncologie, coordinatori di breast unit e genetisti** (Box3) ma poteva essere allargata a professionisti di altre unità operative, nel caso in cui avessero da riferire un'esperienza sul test BRCA.

Le Regioni sono state individuate in base alle informazioni raccolte durante il primo tavolo di lavoro e seguendo i seguenti criteri generali:

1. Esclusione delle Regioni che al 28 giugno 2018 avevano fatto registrare un impegno di programmazione sanitaria sul tema;
2. Rispetto di un criterio geografico incrociato con uno di natura organizzativa interna al Movimento (disponibilità degli attivisti di Cittadinanzattiva ad impegnarsi sul tema).

L'individuazione delle strutture sanitarie e dei centri al loro interno, ha tenuto conto di:

1. Carta dei Servizi dell'Oncologia Italiana⁴, privilegiando le strutture in cui erano presenti sia oncologie sia breast unit deliberate;
2. Ulteriore criterio geografico, individuando almeno una struttura per provincia, al fine di rendere uniforme l'indagine a livello regionale.
3. Disponibilità da parte delle Direzioni Generali e/o dei singoli professionisti a collaborare all'indagine su invito.

⁴ Cfr. AIOM, *Libro Bianco VIII Edizione, Carta dei Servizi dell'Oncologia Italiana*, 2017.

Box 3 – Strutture partecipanti

Istituto Nazionale Tumori Fondazione Pascale (NA)	Campania *
Ospedale San Giuliano - ASL Napoli 2 Nord (NA)	Campania
Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II (NA)	Campania
Ospedale Sacro Cuore di Gesù Fatebenefratelli (BN)	Campania
Azienda Ospedaliera Uni. S. Giovanni e Ruggi d'Aragona (SA)	Campania
Ospedale di Borgomanero SS Trinità - ASL 13 (NO)	Piemonte
Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle (CN)	Piemonte
Ospedale Mauriziano (Umberto I) (TO)	Piemonte
Ospedale degli Infermi di Ponderano - ASL BI (BI)	Piemonte
A.O.U. Città della Salute e della Scienza (PO Molinette e PO Sant'Anna) (TO)	Piemonte *
IRCCS Candiolo - Fondazione del Piemonte per l'Oncologia (TO)	Piemonte
Ospedale di Tortona - ASL AL (AL)	Piemonte
Ospedale di Ovada - ASL AL (AL)	Piemonte
Azienda Ospedaliera di Rilievo Naz. e di Alta Specializzazione Garibaldi - ARNAS (CT)	Sicilia
Ospedale Civile Paternò Arezzo - ASP Ragusa (RG)	Sicilia
Ospedale Barone Lombardo di Canicattì - ASP AG (AG)	Sicilia
Azienda Osp. Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" (Pa)	Sicilia
Istituto Oncologico del Mediterraneo (CT)	Sicilia
Azienda Osp. Universitaria Policlinico Vittorio Emanuele (CT)	Sicilia
Ospedale Umberto I (EN)	Sicilia
Humanitas Centro Catanese di Oncologia (CT)	Sicilia
Ospedale San Vincenzo (Taormina) (ME)	Sicilia

* Due questionari dalla stessa struttura⁵

A.O. Papardo (ME)	Sicilia
<i>Questionario ricevuto dopo la data di chiusura della raccolta dati</i>	

⁵ Oncologia e Ginecologia per Istituto Nazionale Tumori Fondazione Pascale; Oncologia e Breast Unit per A.O.U. Città della Salute e della Scienza.

METODOLOGIA

Per l'individuazione delle **aree tematiche** (Box4) e **per la formulazione del questionario**, sono state consultate fonti normative, linee guida, articoli accademici, buone prassi rilevanti dal punto di vista civico, rapporti di Cittadinanzattiva, siti online⁶ e si è tenuto conto delle informazioni emerse al primo incontro tra esperti e rappresentanti del mondo associazionistico.

Box4 - Aree tematiche

	Numero di domande
Anagrafica	7
Volumi di attività	1
Appartenenza, integrazione ad una rete di servizi	2
Partecipazione a programmi di prevenzione	7
Accesso al test BRCA per il cittadino	16
Consulenza genetica oncologica (CGO)	9
Presenza in carico, gestione del rischio, sorveglianza	12
Laboratori e standard di qualità	9
Tempi di attesa: accesso, refertazione criteri di priorità	6
Consenso informato e cura della riservatezza	2
Formazione del personale	2
Azioni di miglioramento	1
<hr/>	
Altre informazioni	10

Fonte: Agenzia di Valutazione Civica (AVC) di Cittadinanzattiva, 2019

Le domande del questionario sono suddivise in **2 principali gruppi:**

1. Domande volte a rilevare dati "oggettivi" (es. *numero di pazienti presi in carico...*)

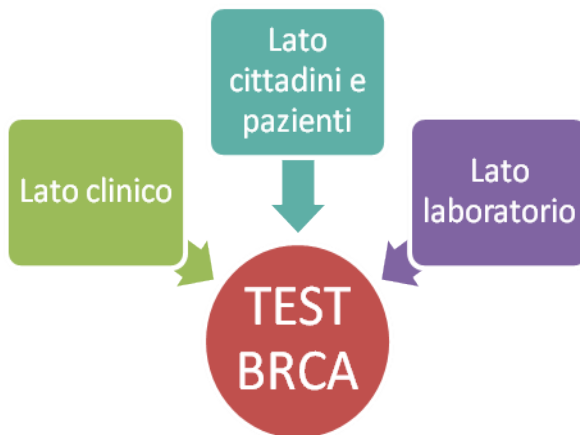
⁶Cfr. aBRCA dabra <http://www.abrcadabra.it/> e ACTO ONLUS <http://www.acto-italia.org/it>

2.Domande finalizzate alla raccolta di informazioni “soggettive” e relative all’esperienza dei professionisti.

Lo strumento progettato contiene un corposo numero di domande (spesso articolate in sotto-domande), afferenti a diverse **aree tematiche, denominate “fattori”** e si apre con una sezione denominata “Anagrafica”. In questa sono contenute domande preliminari necessarie ad identificare la struttura sanitaria, seguono quindi **domande declinate in base ai fattori**, per un totale di 84. Le aree tematiche possono essere aggregate ulteriormente in macroambiti di indagine (Box5) .

Il numero di domande che ha impegnato i professionisti è stato tuttavia inferiore a 84; il questionario conteneva infatti diverse **domande “filtro”** e pertanto, in base alla risposta data, il rispondente veniva in automatico reindirizzato su domande diverse da quella immediatamente successiva.

Box5 – Macroambiti di indagine



Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

La quasi totalità prevedeva **una risposta chiusa, con modalità “sì/no”**; alcune richiedevano **una risposta numerica**; per altre era

previsto uno **spazio “vuoto”** per inserire del testo, per altre ancora era prevista la **risposta multipla**.

Il questionario è stato inviato in visione in anticipo, così da permettere al professionista di reperire quelle informazioni (dati di archivio, ecc.) che potevano non essere immediatamente disponibili. Nei casi in cui la **domanda proposta non fosse pertinente** e quindi la risposta non dovuta, era possibile barrare la casella “non pertinente” (contrassegnata dalla sigla NP).

La domanda, in fase di analisi dei dati è stata così automaticamente esclusa dalla elaborazione.

La raccolta delle informazioni, attraverso la piattaforma Google (Google Forms) e **mediante invio a mezzo posta elettronica** del questionario ai professionisti⁷, si è svolta dal 25 novembre 2018 al 16 febbraio 2019, data di inizio dell’elaborazione dei dati.

L’indagine civica pilota qui presentata è un esempio di impegno congiunto tra i diversi attori del sistema che hanno messo a disposizione il proprio knowhow. **I dati raccolti non si configurano come un campione statistico sufficientemente rappresentativo e sono da leggersi come uno sforzo “civico”** orientato a rilevare aspetti peculiari ed elementi qualificanti un percorso, all’interno del quale la persona dovrebbe essere concretamente parte integrante, informata e consapevole.

⁷Google Forms è stato configurato in modo da ridurre al minimo l’utilizzazione di dati personali e di dati identificativi; le informazioni fornite sono state trattate nel pieno rispetto della normativa sulla privacy.

1 TEST GENETICI: OPPORTUNITÀ DEL PROGRESSO SCIENTIFICO?

In letteratura esistono diverse definizioni di test genetico; tra le più citate risulta: “... *analisi di un gene, del suo prodotto o della sua funzione, di regioni specifiche del DNA, dei cromosomi per identificare o escludere una modificazione che può associarsi ad una malattia genetica...*” di Peter Harper (1997).

Nel 2009, dato che i test genetici non analizzavano solo le condizioni patologiche, la Human Genetic Commission descriveva i test genetici come “...*analisi rivolte ad individuare la **presenza, l'assenza o la mutazione**⁸ di un particolare gene, di un cromosoma, di un prodotto di un gene o di un metabolita, che sono indicative di una specifica modificazione genetica*”.

Sostanzialmente i test genetici sono classificati in base alla loro finalità; una classificazione *genericamente orientativa*⁹ si rintraccia nel documento del Gruppo Misto del Comitato Nazionale per la Bioetica dove sono indicate 11 categorie¹⁰.

Ai fini della presente indagine è importante chiarire il significato di **test predittivo o di predisposizione/suscettibilità** (Box6) poiché la presenza di varianti dei geni BRCA1 e BRCA2 è ormai riconosciuta come un fattore rilevante, **capace di aumentare notevolmente il rischio** di sviluppare alcune specifiche patologie neoplastiche.

⁸ Il termine **mutazione** indica strettamente un cambiamento nella sequenza del DNA. Per molti anni è stato anche utilizzato per indicare cambiamenti nella sequenza del DNA responsabili della comparsa e della predisposizione a malattie. **In realtà non tutte le mutazioni sono causa di malattia.** Pertanto, anche a causa della connotazione negativa e stigmatizzante associata a questo termine, oggi in genetica umana è raccomandato l'uso della definizione **variante patogenetica** o **variante causa di malattia** o ancora **alterazione**. Cfr. Human Genome Variation Society in: <http://varnomen.hgvs.org/bg-material/basics/>.

⁹Un test può infatti ricadere in più categorie tra quelle indicate.

Box6 – Definizione di test predittivo o di suscettibilità¹¹

Misura la suscettibilità o la resistenza di una persona, nei confronti di una malattia (di solito ad esordio tardivo), diversa da quella media della popolazione generale.

Fonte: CNB Test genetici di suscettibilità e Medicina personalizzata, 2010

A partire dagli anni '90 e prima dell'introduzione dei test genetici nella pratica clinica, fu osservata una correlazione tra lo sviluppo di tumori alla mammella e/o dell'ovaio e la presenza nei pazienti di "alterazioni" in specifici geni (BRCA1 e BRCA2).

In alcuni gruppi di pazienti che presentavano una variante genetica BRCA1 o BRCA2 erano state messe in evidenza alcune caratteristiche:

- Il tumore della mammella aveva mediamente un'insorgenza più precoce rispetto alla popolazione generale;
- Il tumore della mammella riguardava, sia pur meno frequentemente, anche individui di sesso maschile;
- Il tumore della mammella e/o dell'ovaio compariva in più individui della stessa famiglia.

Tuttavia fin da subito, gli studi su famiglie con numerosi casi di tumore della mammella ad insorgenza precoce e di tumore ovarico **indicarono l'impossibilità di stabilire una relazione causa-effetto** (presenza variante = tumore) poiché al manifestarsi della malattia potevano e possono a tutt'oggi concorrere uno o più fattori (es. ambientali, ormonali, stili di vita, altri fattori genetici "modificatori" del rischio) diversi da quello principale ereditario.

Consapevoli del fatto che avere ereditato una variante di alto rischio del gene BRCA1 o BRCA2 non significava necessariamente ammalarsi, fin dalla scoperta dei due geni, alcune pubblicazioni scientifiche valutarono l'efficacia del test

¹⁰Cfr. Comitato Nazionale di Bioetica, *Test genetici di suscettibilità e Medicina personalizzata*, Roma, 2010.

BRCA per l'identificazione degli individui predisposti allo sviluppo di tumori; la caratterizzazione molecolare dei due geni veniva eseguita con metodica di sequenziamento¹², poi sostituita da altre metodologie di analisi, come il Next Generation Sequencing – NGS che, negli ultimi anni, ha ridotto i tempi di risposta del risultato e i costi del test.

Una volta venuti a sapere, attraverso il test genetico BRCA, di essere portatori di una variante patogenetica a carico di uno dei due geni (BRCA1 e/o BRCA2), **i benefici non sono però così automatici per chi vi si è sottoposto**; la riflessione andrebbe allargata nei suoi confini a partire da quali siano i soggetti da indirizzare al test BRCA, passando per la validità clinica dei risultati fino ad arrivare alla possibilità di accedere a percorsi preventivi o a terapie farmacologiche mirate, offerti dal Servizio Sanitario Nazionale.

La questione è estremamente delicata: all'affascinante sviluppo del progresso scientifico che ha portato con sé l'individuazione di nuove tecniche di ricerca, si affianca necessariamente la domanda su **quanto è matura e strutturata l'organizzazione dei servizi sanitari e su quanto è concretamente preparato ed informato il cittadino sulla possibilità e l'utilità clinica di vedere acquisite informazioni dal proprio patrimonio genetico.**

Il test BRCA (Box7) condivide con gli esami di laboratorio “di routine” concetti tra i quali la raccolta del campione, l'analisi di laboratorio, il risultato e il referto ma, trattandosi di un test genetico, prevede una specifica attenzione all'informazione, al consenso informato, all'interpretazione del dato e al supporto psicologico dell'individuo, fin dalle prime fasi del percorso.

Tali aspetti, insieme ad altri, quali ad esempio, la revisione di preparati istologici e di cartelle cliniche, la raccolta e l'analisi dettagliata dell'albero genealogico, fanno parte di un complesso

¹²E. Iannelli et al., *Test genetico (BRCA) per valutare il rischio di tumore della mammella e dell'ovaio: stato dell'arte e criticità*, in “10° Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici”. Roma, 2018.

processo clinico denominato “**consulenza genetica oncologica**” (CGO) attraverso la quale è possibile giungere alla diagnosi di tumore ereditario e alla gestione dei soggetti ad alto rischio genetico di cancro. **La CGO è un particolare tipo di consulenza genetica** che consiste in un insieme di attività cliniche all'interno delle quali, può essere prevista la somministrazione del test BRCA (o di altri test di predisposizione/suscettibilità a tumori).

I criteri di invio alla CGO per una data forma di predisposizione ereditaria possono variare, ciò che non è modificabile nel tempo è la **scelta condivisa tra professionista e individuo**, compresa la decisione finale di effettuare o meno il test BRCA.

La CGO è offerta al singolo ma molto spesso vi sono coinvolte più persone della stessa famiglia: ad esempio, a volte, già *in fase preliminare di approccio alla diagnosi, si rende necessario scegliere - in base alle caratteristiche cliniche - il membro della famiglia più idoneo (caso indice)* da sottoporre al test genetico.

Il ricorso al test BRCA in assenza di determinate condizioni e/o caratteristiche potrebbe esporre le persone a immotivate situazioni di preoccupazione, con il conseguente rischio di veder compromessa la qualità della vita e la salute mentale.

Box 7 – Cos'è il test BRCA

Analisi di un campione biologico (sangue o tessuto tumorale) che permette di esaminare i geni BRCA1 e BRCA2, associati alla trasmissione di una predisposizione ereditaria dei tumori della mammella e dell'ovaio.

Nel caso sia presente l'alterazione di uno o di entrambe i geni, non si “eredita” il tumore, ma il rischio di svilupparlo.

Il test **consente di identificare persone ad alto rischio ereditario** e, conseguentemente di offrire loro, qualora possibile¹³, interventi di prevenzione, diagnosi precoce e riduzione del rischio di tumore o delle sue conseguenze.

Fonte: Tumori della mammella e dell'ovaio: il ruolo del test BRCA, AIOM, rielaborazione Cittadinanzattiva, 2019

¹³ Nelle donne che presentano una variante BRCA, purtroppo la diagnosi precoce di tumore dell'ovaio, non è ancora possibile.

1.1 Un faro per i naviganti: tra criticità e punti fermi a beneficio dei cittadini

Se interrogato, nella maggior parte dei casi, ognuno di noi risponde di avere affrontato in famiglia uno o più casi di tumore. **Ciò non significa che in presenza di una storia familiare positiva, chiunque debba sottoporsi al test BRCA** (Box 8).

Solo per una quota di persone, con determinate caratteristiche, è opportuno effettuare tale approfondimento: infatti la probabilità di individuare una predisposizione genetica è tanto più alta quanto più evidenti sono queste caratteristiche (es. numero di parenti affette da tumore della mammella e/o dell’ovaio).

Dal punto di vista preventivo, il test BRCA ha lo scopo di **individuare le persone ad alto rischio** affinché queste, per il proprio rischio individuale, possano prendere decisioni mirate a ridurlo; inoltre, nelle famiglie in cui viene accertata la presenza di una variante di alto rischio, è possibile identificare anche coloro che non l’hanno ereditata, candidandoli a misure di prevenzione analoghe a quelle della popolazione generale.

Box 8 – Punti fermi

Il Test BRCA trova applicazione all'interno di una specifica tipologia di tumori definiti "Tumori ereditari"¹⁴

I dati epidemiologici sull'incidenza dei tumori ereditari (in particolare quelli sul tumore della mammella) fanno ritenere il test BRCA uno **strumento utile ai fini della prevenzione.**

Attraverso il test BRCA, le persone risultate positive potrebbero:

- Beneficiare di **terapie specifiche**, nel caso sia già presente una diagnosi di carcinoma mammario e/o ovarico;
- Entrare a far parte di **percorsi organizzati per tenere sotto controllo il proprio rischio genetico** e giungere ad una eventuale diagnosi precoce (in particolare per il tumore della mammella) o a una riduzione del rischio di comparsa della malattia (a seguito di interventi chirurgici o altre terapie preventive).

Il test BRCA, come altri test genetici, deve essere effettuato all'interno della **consulenza genetica oncologica**. Per la patologia ovarica¹⁵ l'oncologo può effettuare direttamente un counseling alle pazienti affette, mirato soprattutto, ma non esclusivamente alla comunicazione delle finalità terapeutiche; queste si sottopongono al test BRCA e successivamente sono indirizzate al genetista.

La qualità dell'attività del **laboratorio** che effettua ed interpreta il test BRCA è di fondamentale importanza ma è doveroso segnalare come in alcuni casi, il test può identificare particolari varianti genetiche di significato incerto.

Fonte: "TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE" - Focus Test BRCA, 2019

¹⁴ Si parla di tumore ereditario quando la malattia si manifesta in una persona che ha un'alterazione genetica che determina un alto rischio di ammalarsi. Spesso i tumori ereditari interessano più persone in una stessa famiglia, si manifestano in età precoce e le persone interessate possono essere colpite da più tumori indipendenti.

¹⁵ "...raccomandazione di proporre l'invio al test BRCA sin dal momento della prima diagnosi di carcinoma epiteliale ovarico non mucinoso e non borderline, di carcinoma delle tube di Falloppio o di carcinoma peritoneale primitivo..". - Cfr. Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma ovarico e nei familiari a rischio elevato di neoplasia, a cura di: Gruppo di Lavoro AIOM - SIGU - SIBIOC - SIAPEC-IAP, 2019.

Premesso ciò, **uniformare le modalità di accesso al test BRCA sul territorio nazionale**¹⁶ appare una tra le più doverose forme di tutela della salute, da un lato perché una scelta/indicazione “inappropriata” aprirebbe l’orizzonte ad un’esistenza segnata dal timore ingiustificato di sviluppare prima o poi un tumore; dall’altro, perché deve essere scongiurata la possibilità che persone della stessa famiglia ricevano in centri diversi, pareri diversi sull’opportunità di effettuare il test.

La componente di **“orientamento al cittadino”** gioca un ruolo specifico nelle persone che chiedono di conoscere in quali “centri specializzati” si ricevano corrette informazioni, come accedere a determinati servizi sanitari e come effettuare scelte consapevoli, come essere inseriti in un percorso di sorveglianza attiva o procedere con la chirurgia di riduzione del rischio.

Negli anni e con uno slancio ancora in essere, si è assistito ad un impegno profuso da parte di Società Scientifiche e Associazioni di Pazienti ad inquadrare e tentare di risolvere nel nostro Paese un insieme di problematiche (Box9). Nonostante gli sforzi corali, ad oggi su tutte le problematiche pesa come un macigno **l’assenza di un atto programmatico nazionale** che definisca chiaramente ruoli, competenze, tempistiche ed attività su tutti i livelli di intervento sanitario. Il mancato rafforzamento della dimensione nazionale è stato compensato da diverso tempo soltanto da tre Regioni. **Liguria, Emilia Romagna e Lombardia**¹⁷, in misura diversa, ma comunque dentro la cornice del “diritto all’accesso”,

¹⁶ A livello internazionale, da tempo sono stati sperimentati modelli di organizzazione dei servizi di genetica oncologica ... - Cfr. ONDA, “*Test BRCA: Call to Action per la Prevenzione e Cura del Carcinoma Ovarico e della Mammella*”.

¹⁷ Di recente, in Sicilia è stato approvato il *PDTA regionale per la sindrome dei Tumori eredo-familiari della mammella e/o ovaio*; la Campania sta elaborando il PDTA dei tumori eredo-familiari e medesimo impegno è previsto anche in Veneto. Nel 2017 la regione Lazio ha approvato il “*documento di indirizzo per la prevenzione secondaria del tumore al seno, la gestione delle donne ad alto rischio e il follow-up delle donne post trattamento*”. In Toscana è stata approvata la delibera che contiene l’esenzione ticket per screening rivolto a pazienti a rischio tumore; in Piemonte è stato potenziato lo screening e abolito il ticket per esami e visite di controllo. [Ultimo aggiornamento 20/04/19]

del “diritto all’innovazione” e del “diritto all’informazione”¹⁸, hanno reso il test BRCA oggetto di programmazione sanitaria.

Box 9 – Problematiche

Quadro d’insieme	Conseguenze
Differenze di accesso al test BRCA tra Regioni	Penalizzazione di pazienti e familiari che spesso “migrano” in totale “autonomia” in centri diversi da quelli prossimi al luogo in cui risiedono
Gratuità del test BRCA a discrezione delle Regioni; ticket per esami/visite raccomandate	Impatto dei costi a carico delle persone (sane)
Disuguaglianza nelle modalità di gestione del rischio genetico (BRCA associato) tra Regioni	Rischio sottostimato; mancata riflessione sul ruolo rivestito dal test BRCA in tema di prevenzione e diagnosi precoce
Laboratori ove si effettua il test BRCA	Aumento del numero dei laboratori ove effettuare il test BRCA in assenza di standard nazionali minimi di qualità, definiti e uniformi
Tempi di attesa per accesso al test e per i risultati, variabili da centro a centro	I risultati potrebbero non essere disponibili in tempi compatibili con le necessità cliniche e terapeutiche
Mappatura dei Centri in cui è possibile sottoporsi al test BRCA	Pazienti e familiari disorientati rispetto ad un’offerta qualificata
Carenza di informazioni, limitati interventi di educazione e consapevolezza	Mancata consapevolezza del rischio e frammentata presa in carico possono tradursi in ritardata diagnosi di tumore

¹⁸Cfr. Cittadinanzattiva, Carta Europea dei Diritti del Malato - https://www.cittadinanzattiva.it/files/corporate/europa/carta/carta_europea_diritti_malato.pdf

Le Società Scientifiche hanno elaborato Linee di indirizzo, Raccomandazioni che ad oggi non sono formalmente riconosciute dal Ministero della Salute ¹⁹	Impossibilità di monitorarne l'applicazione
Formazione dei professionisti	Le persone potrebbero ricevere indicazioni non in linea con i più recenti studi scientifici.

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

1.2 Rischio familiare e rischio ereditario: un'esperienza di percorso regionale

Dai dati resi noti nel 2018 da AIOM²⁰, il **5%-7% dei tumori mammari** é legato a fattori ereditari, **1/4 dei quali determinati dalla “mutazione” di due geni, BRCA1 e/o BRCA2**. *Nelle donne portatrici di variante del gene BRCA1 il rischio di ammalarsi nel corso della vita di carcinoma mammario é pari a circa il 65% e nelle donne con variante del gene BRCA2 pari a circa il 40%²¹. In assenza di una variante BRCA1 e/o BRCA2, il rischio di ammalarsi di carcinoma della mammella aumenta con l'aumentare dell'età, con una probabilità di sviluppo di cancro al seno del 2,4% fino a 49 anni, del 5,5% tra 50 e 69 anni e del 4,7% tra 70 e 84.²² Il 10-20% dei tumori dell'ovaio sono legati ad una predisposizione ereditaria; anche in questo caso più spesso dovuta ai geni BRCA1 e BRCA2. Nelle portatrici di*

¹⁹ Cfr. Legge 8 marzo 2017, n. 24 (Legge Gelli) e Decreto in G.U. Serie Generale , n. 66 del 20 marzo 2018 sull'Istituzione del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG).

²⁰ AIOM, “I numeri del cancro in Italia”, Ed. Intermedia, 2018

²¹ Secondo uno studio prospettico, 72% e 69% (rispettivamente a livello di BRCA1 e BRCA2) sono le percentuali che le donne di 80 anni hanno di sviluppare un cancro al seno se presentano varianti - Cfr. ONDA, *Cancro al seno. Studio stima il rischio per mutazioni BRCA1 e BRCA2*, in: <https://www.ondaosservatorio.it/cancro-al-seno-studio-stima-rischio-mutazioni-brca1-brca2/>, 2017.

²² Cfr. nota 20.

alterazioni a carico di questi geni, il rischio di sviluppare un **carcinoma ovarico** (neoplasia meno frequente del carcinoma della mammella) **aumenta dall'1-2%** della popolazione generale al **24%-40%** e **all'11%-18%** rispettivamente per varianti BRCA1 e BRCA2 (Box 10).

Box 10 – Rischio carcinoma mammario e carcinoma ovarico (BRCA associato)

	Popolazione generale	Donne portatrici di variante BRCA1	Donne portatrici di variante BRCA2
Carcinoma mammario	A seconda dell'età 2,4% fino a 49 anni, 5,5% tra 50-69 anni 4,7% tra 70 e 84	65%	40%
Carcinoma ovarico	1-2%	24 - 40%	11 - 18%

Fonte: AIOM, “I numeri del cancro in Italia”, 2018 e Associazione Italiana Registro Tumori (AIRTUM) – Rielaborazione Cittadinanzattiva, 2019

La variante patogenetica non fa distinzioni di “genere” tant'è che anche gli uomini, in presenza di una delle due varianti BRCA, vedono *aumentato il rischio di sviluppare il carcinoma mammario maschile (1-10%) o il cancro alla prostata, (fino al 39%).* Gli uomini portatori di variante BRCA1 e/o BRCA2, possono come le madri, trasmetterla ai figli, in 1 caso su 2 (50%).

La sopravvivenza a 10 anni dalla diagnosi di tumore della mammella è pari a circa l'80% mentre per il carcinoma ovarico la percentuale si riduce drasticamente (circa 45%), poiché la diagnosi, spesso arriva quando il tumore è già in forma avanzata.

In termini di **prevenzione del carcinoma ovarico, ricevere una diagnosi precoce è molto difficile, poiché non esistono**

*programmi di screening scientificamente attendibili*²³; ci si affida ai sintomi, spesso non riconosciuti dalle pazienti, a visite ginecologiche annuali e all’ecografia transvaginale di controllo.

Per il tumore della mammella, invece, l’adesione ai programmi di screening organizzati contribuisce alla diagnosi di forme allo stadio iniziale. Nei programmi di screening, la mammografia con cadenza biennale è indicata in tutte le donne che ricadono nella fascia di età tra 50-69 anni. Per le donne ad alto rischio *per importante storia familiare di carcinoma mammario o per la presenza di alterazione di BRCA 1 o BRCA 2, i controlli mammografici dovrebbero essere iniziati all’età di 25 anni o 10 anni prima dell’età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane*; unitamente alla mammografia, una volta l’anno è inoltre raccomandata la risonanza magnetica mammaria.

Accanto ai programmi di screening organizzati per la popolazione generale, è auspicabile quindi che sia **messo a punto un percorso dedicato** che permetta di comprendere se è presente un rischio familiare e di distinguerlo poi dal rischio ereditario (Box11), al fine di offrire interventi mirati di diagnosi e cura.

Box 11 – Rischio familiare e rischio ereditario

Rischio familiare	Presenza nella stessa famiglia di casi di tumore della mammella e/o dell’ovaio, in assenza di una vera e propria predisposizione ereditaria
Rischio ereditario	<u>Nelle famiglie sono presenti una o più caratteristiche:</u> - Più casi di tumore del seno e/o dell’ovaio in parenti; - Tumore sviluppato in età giovanile ; - Tumore del seno in entrambe le mammelle ; - Tumore del seno e dell’ovaio nella stessa donna; - Tumore del seno nell’ uomo .

Fonte:Familiarità per il tumore della mammella, Servizio Sanitario Regionale Emilia Romagna, rielaborazione Cittadinanzattiva, 2019.

Un importante passo in questa direzione è rappresentato dal **percorso definito e standardizzato dell’Emilia Romagna**. La

²³Cfr. AIRC, La parola all’esperto in: <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/tumore-delle-ovaie>

Regione ha elaborato un **PDTA oncologico**²⁴ (Box 12) che offre alle donne la possibilità di approfondire il proprio rischio eredo-familiare per tumore della mammella.

Il PDTA è progettato secondo il modello Hub&Spoke e in caso di rischio superiore alla popolazione generale, garantisce la presa in carico, **con accesso gratuito** agli esami raccomandati e ai possibili trattamenti.

Box 12 – Sintesi fasi del percorso per valutare il rischio familiare e il rischio ereditario in Emilia Romagna – Tumore della mammella

Prima valutazione con questionario tramite:	
1. Operatore sanitario del Centro Screening; 2. MMG; 3. Medico specialista	La donna riferisce se nella sua famiglia si sono verificati casi di tumore del seno e dell'ovaio.
Dal questionario emerge il dubbio di un rischio familiare o di un rischio ereditario	Alla donna è proposto un approfondimento della sua storia familiare e individuale presso il Centro di senologia
Al Centro di Senologia se la valutazione è:	
<u>di "rischio familiare"</u>	la donna viene invitata ad aderire al programma di screening mammografico secondo i tempi proposti dal programma
<u>di "rischio ereditario"</u>	alla donna è proposta la consulenza di un medico genetista presso uno dei Centri di genetica medica regionali.
Al Centro di Genetica Medica:	
Approfondimento del fattore di rischio ereditario attraverso l'albero genealogico	Si valuta l' esistenza di una predisposizione genetica e quindi la proposta di effettuare il test BRCA
Presa in carico della donna con test BRCA positivo	
Il medico genetista valuta assieme alla donna il percorso più indicato	

Fonte: Familiarità per il tumore della mammella, SSR Emilia Romagna, rielaborazione Cittadinanzattiva, 2019.

²⁴Cfr. Servizio Sanitario Regione Emilia-Romagna, *"Protocollo assistenziale nelle donne a rischio ereditario di tumore della mammella e/o ovaio"*, 2014 I^a Edizione - 2016 II^a Edizione

1.3 Quali Centri di riferimento per il cittadino?

La CGO (Consulenza Genetica Oncologica) è indicata nelle persone che presentano specifiche caratteristiche di storia familiare o personale²⁵, intercettate in prima battuta dallo specialista o dal medico di medicina generale (MMG); in Emilia Romagna si è visto come per valutare il rischio familiare e il rischio ereditario del tumore della mammella, l'invio alla CGO passi inoltre attraverso le attività degli operatori dei Centri Screening. Nelle donne con tumore all'ovaio, la CGO può comunque espletarsi in momenti diversi del percorso.

In Italia è presente un numero importante di centri pubblici che offrono il servizio di CGO (e in cui è possibile sottoporsi al test BRCA) **ma attualmente non esiste una mappatura geografica "certificata"**²⁶. Nonostante ciò, rispondere correttamente ai bisogni delle persone che potrebbero essere inviate a CGO e a seguito di questa, beneficiare eventualmente del test BRCA, passa attraverso alcune **condizioni minime**²⁷ che ogni centro dovrebbe essere chiamato ad applicare (Box 13).

Una mappatura dei centri di riferimento permetterebbe di tenere sotto controllo la concentrazione delle diverse attività, di **misurare la qualità e l'efficienza** di quanto offerto all'interno delle strutture, di **fare "rete tra centri"**, anche a scopo di ricerca, di conoscere il grado di esperienza nella refertazione da parte dei **laboratori** che eseguono il test BRCA²⁸, di definire **percorsi chiari**

²⁵ Numero di parenti affetti, rapporto di parentela tra gli affetti, età allo sviluppo dei tumori, parenti affetti da tumori bilaterali o multipli, caratteristiche istologiche delle neoplasie.

²⁶ Cfr. ONDA, *TEST BRCA: Call to Action per la prevenzione e cura del carcinoma ovarico e della mammella*, 2017

²⁷ Cfr. AIOM – SIGU, *Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte*, 2013

²⁸ La qualità dell'attività del laboratorio che effettua ed interpreta il test genetico è di fondamentale importanza poiché la diagnosi di tumore ereditario durante una CGO è basata (*quasi sempre*) sul risultato di (almeno) un test genetico richiesto sulla base di un sospetto diagnostico.

e condivisi, tali da garantire una corretta presa in carico globale e più in generale una gestione clinica delle persone ad alto rischio oncologico, in modo organico ed integrato.

Box 13 – Condizioni minime della CGO nei Centri

Percorsi di CGO	Presenza di équipe multidisciplinare
Definiti dai Centri attraverso protocollo operativo scritto che contenga: a) criteri d'accesso alla CGO, le modalità di contatto con l'utente e con i suoi familiari;	I Centri devono avvalersi della presenza di più specialisti con competenze integrate . A tutti i professionisti coinvolti dovrebbero essere garantiti percorsi formativi e di aggiornamento periodici. Per gli aspetti legati ai <i>momenti di contatto diretto con il paziente</i> (aspetti organizzativo - gestionali) possono essere previste più figure professionali ma è auspicabile che l'équipe possa contare di <u>genetisti, specialisti in medicina preventiva, diagnosi e cura dei tumori e psicologi</u> .
b) criteri diagnostici per le diverse fasce di rischio e per l'accesso ad eventuali test genetici;	
c) caratteristiche dei test genetici offerti (laboratori di riferimento, tempi di esecuzione);	
d) programmi di sorveglianza discussi come opzioni alternative, per le diverse fasce di rischio e, eventualmente, dopo l'acquisizione del risultato del test genetico.	

Fonte: AIOM – SIGU, Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte, rielaborazione Cittadinanzattiva, 2019

2 I RISULTATI dell'INDAGINE

L'indagine ha coinvolto un totale di **24** strutture: nel **37,51%** si è trattato di Presidi Ospedalieri, nel **20,83%** di Aziende Ospedaliere e Ospedaliere Universitarie, nel **12,50%** di IRCCS e per un **8,33%** di Cliniche Private Convenzionate (Altro) (Tab. 1).

Tab. 1 - Tipologia di struttura

Presidio Ospedaliero	Azienda Ospedaliera	Azienda Ospedaliera Universitaria	IRCCS	Altro
37,51%	20,83%	20,83%	12,50%	8,33%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

In 4 casi su 5 si è trattato di una struttura pubblica (**83,30%**) mentre nei casi restanti di struttura privata convenzionata (**16,70%**) (Tab. 2). Il dato delle strutture private convenzionate pesa di più in Sicilia (22,22%) mentre per la Campania e il Piemonte, si tratta di poco più di 1 caso su 10. L’informazione per la Sicilia deve però essere contestualizzata in quanto alcune strutture pubbliche, invitate alla compilazione, non hanno aderito all’indagine. Per tutti **gli approfondimenti regionali**, si rimanda al sito di Cittadinanzattiva (pagina del progetto)²⁹.

Tab. 2 – Si tratta di una struttura

Pubblica	Privata Convenzionata	
83,30%	16,70%	100,00%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

La tipologia di centro maggiormente rappresentativa è l’Oncologia Medica in 1 caso su 2 (**54,17%**), seguono le Breast Unit con il **16,66%** e in poco meno di 1 caso su 10 i centri di Genetica Medica e di Ginecologia (**8,33% ciascuno**). La voce “Altro” (**12,50%**) è rappresentativa di centri con particolari denominazioni che hanno reso impossibile l’aggregazione del

²⁹ Gli approfondimenti regionali saranno scaricabili su: <https://www.cittadinanzattiva.it/progetti-e-campagne/salute/11783-test-genetici-e-prevenzione-tra-organizzazione-dei-servizi-ed-equita-di-accesso-rilevazione-civica-pilota.html> in concomitanza degli eventi regionali: dal 14 giugno (Campania), dal 1° luglio (Sicilia) e dal 25 settembre (Piemonte).

dato. Tra questi: *“Oncologia e Breast Unit Interaziendale”, Breast Unit in Divisione Ginecologica ecc..(Tab. 3)*

Tab.3 -Tipologia di Centro interno alla struttura

Oncologia	Breast Unit	Genetica Medica	Ginecologia	Altro
54,17%	16,66%	8,33%	8,33%	12,50%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

Hanno risposto al questionario i responsabili dei centri nel **75%** dei casi e in 1 caso su 4 (**25,00%**) altre figure appartenenti alla *Direzione Sanitaria, Direzione Medica, Aiuto Unità Operativa, Responsabile di Anatomia Patologica* (Tab.4).

Tab. 4 - Ruolo del soggetto compilatore

Responsabil e Oncologia	Coordinatore Breast Unit	Responsabile Genetica Medica	Responsabile Ginecologia	Altro
50%	12,50%	8,33%	4,17%	25%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

Nel 2017, **i volumi di attività** (soggetti trattati nella struttura in generale e non necessariamente inviati a consulenza genetica) che hanno impegnato i centri presentano un numero di soggetti presi in carico sostanzialmente in linea con i dati epidemiologici. Nel range **0-20** sono situati il **57,14%** dei centri che hanno preso in carico donne con diagnosi di **tumore all’ovaio**; il valore si riduce al **19,05%** nella fascia **tra 21-40**. Sono i casi di **tumore della mammella femminile** (dato atteso in base alla diversa incidenza delle patologie considerate) che impegnano maggiormente: nel **56,52%** dei casi i centri riferiscono di aver preso in carico **più di 150 donne**. Il dato del **tumore della mammella maschile** nella totalità dei casi si colloca nel range **0-20**; 1 centro su 4 ha preso in carico **41-80** casi di tumore alla prostata (Tab.5).

Tab. 5 - Nuovi soggetti presi in carico nel 2017 con diagnosi di:

Numero	Tumore all'ovaio	Tumore mammella femminile	Tumore mammella maschile	Tumore prostata
0 - 20	57,14%	0,00%	100,00%	30,00%
21 - 40	19,05%	0,00%	0,00%	30,00%
41 - 80	0,00%	0,00%	0,00%	25,00%
81 - 120	0,00%	0,00%	0,00%	-
121 - 150	0,00%	0,00%	0,00%	-
Più di 150	0,00%	56,52%	0,00%	-
Dato non disponibile	0,00%	0,00%	0,00%	-

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

Alla domanda sulla presenza nella regione di una *formale rete oncologica deliberata*, il **70,83% dei Centri** risponde affermativamente mentre i restanti dichiarano che tale rete non esiste. Lavorano probabilmente in rete tra di loro, anche senza un formale atto costitutivo, il **12,50%** delle strutture le quali riferiscono dell'esistenza di una **rete oncologica** in fase di costituzione. Preoccupa quel **16,67%** che dichiara l'assenza di una rete oncologica formale.

Il **14,29%** dei **Centri di Senologia** presenta una **formale rete deliberata** ma un impegno a costituirsi si evidenzia attraverso il **57,14%** che segnala una rete in fase di costituzione. In quasi in 1 caso su 3 i Centri di senologia non presentano una rete formale (**28,57%**). Una formale **rete di Servizi di Genetica Medica** è riferita in 1 caso su 5 (**21,43%**) ma non sembra essere presente l'intenzione a costituirne di nuove in più di 1 caso su 10 (**14,29%**) (Tab.6). Significativa è la mancanza di una rete di Servizi di Genetica Medica (**64,29%**) ma questa informazione andrebbe letta alla luce del fatto che la quasi totalità delle risposte proviene da professionisti diversi dal genetista medico; questi probabilmente, non hanno conoscenza dell'organizzazione dei servizi di genetica medica. Laddove non è stata dichiarata una formale rete deliberata, l'indagine meriterebbe un

approfondimento su come avvenga la collaborazione tra strutture, su come siano collegate funzionalmente tra loro e chi garantisca il raccordo con gli specialisti di altre discipline.

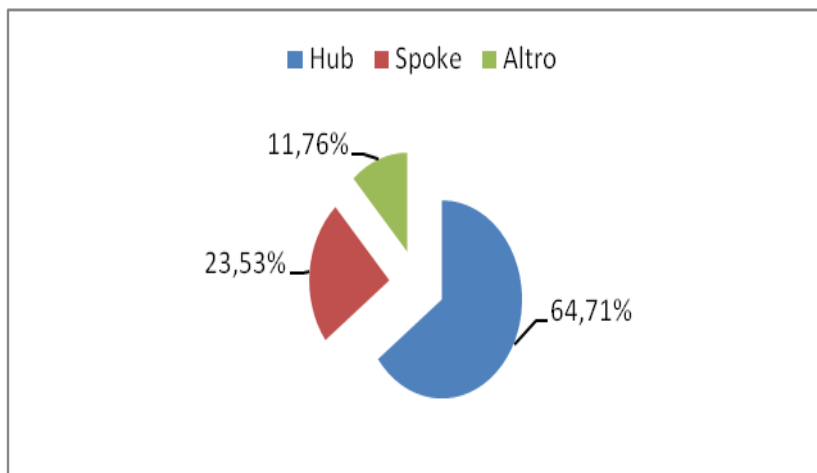
Tab.6 - Presenza nella Regione di una Rete

Formale...	Deliberata	In fase di costituzione	Non è presente una rete	Totale
Rete Oncologica	70,83%	12,50%	16,67%	100%
Rete dei Centri di senologia	14,29%	57,14%	28,57%	100%
Rete di Servizi di Genetica Medica	21,43%	14,29%	64,29%	100%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

Il ruolo dei centri all'interno della rete, è Hub nel **64,71%** e Spoke nel **23,53%**. La voce “Altro” (**11,76%**) si riferisce a risposte non inquadrabili nel modello organizzativo che prevede il collegamento tra i centri ospedalieri altamente specializzati (Hub) e ospedali o strutture ambulatoriali del territorio (Spoke) (Graf.1).

Grafico 1 - Ruolo del Centro all'interno della Rete



Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

In quasi 1 caso su 2 (**47,83%**) le strutture riferiscono di non avere un *programma di stratificazione del rischio*³⁰ per l'attivazione di percorsi mirati di prevenzione ma ove presente, l'**8,70%** lo descrive come aziendale, per il **21,74%** è attivo a livello regionale e per un altro **21,74%** è presente sia a livello aziendale sia regionale (Tab. 7). Un quadro disomogeneo caratterizzato o dalla singola iniziativa aziendale o in 1 caso su 5 da un'iniziativa sia aziendale sia regionale che di certo, non "avvantaggia" le persone che rientrano in una condizione di maggiore rischio poiché queste beneficeranno del programma, a seconda del luogo in cui risiedono.

Tab.7 – Presenza di un programma di stratificazione del rischio

Esiste un programma di stratificazione del rischio per l'attivazione di percorsi mirati di prevenzione?			
Sì a livello aziendale	Sì a livello regionale	Sì, aziendale e regionale	No
8,70%	21,74%	21,74%	47,83%
TOT SI' = 52,18%			
Totale 100%			

Fonte: "TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE" - Focus Test BRCA, 2019

Estrapolando la fetta dei centri ove esiste un programma di stratificazione del rischio (**52,18%**), i rispondenti specificano percorsi di:

1. Riduzione del rischio del carcinoma ovarico in donne con predisposizione genetica nel **76,92%**;
2. Diagnosi precoce e riduzione del rischio del tumore della mammella in soggetti con predisposizione genetica nell'**84,62%**;

³⁰ Cfr. Linee Guida NICE (National Institute for Health and Care Excellence). E' possibile suddividere la popolazione generale in 3 differenti categorie di rischio: il basso rischio è il livello di rischio oncologico equivalente a quello della popolazione generale; il medio rischio è il livello di rischio oncologico 2-4 volte superiore alla popolazione generale e l'alto rischio è il livello di rischio oncologico 4 volte superiore rispetto alla popolazione generale.)

3. Diagnosi precoce per gli uomini (tumore della prostata, tumore della mammella maschile) nel **53,85%**;
4. Prevenzione melanoma nel **53,85%**;
5. Prevenzione del tumore al colon nel **69,23%**.

Sulla scorta dell'esperienza dell'Emilia Romagna, anticipata nei paragrafi precedenti, sono stati definiti alcuni indicatori per conoscere se ciascun centro prevedesse un **sistema integrato tale da mettere in relazione lo stesso con altri professionisti, strutture o servizi del SSN**, indicando con "integrato" l'insieme di relazioni e prestazioni coordinate, mediante flussi informatizzati (es. accesso al fascicolo sanitario elettronico) (Tab.8).

Tab.8 - Sistema integrato con altri professionisti, strutture... del SSN

Il Centro prevede un sistema integrato con altri professionisti, strutture, servizi del SSN?			
	SI	NO	TOTALE
Specialista del SSN che non opera nel Centro (<i>oncologo, chirurgo senologo, ginecologo, radiologo</i>)	60,00%	40,00%	100%
Specialista che opera all'interno della struttura nella quale è collocato il Centro	91,30%	8,70%	100%
MMG	44,44%	55,56%	100%
Specialisti del Centro di Screening	45,00%	55,00%	100%
Specialista del Consultorio	27,78%	72,22%	100%

Fonte: "TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE" - Focus Test BRCA, 2019

Il dato più significativo sui flussi riguarda lo specialista del SSN che opera all'interno della struttura (**91,30%**); i contatti mantenuti con gli specialisti che **non** operano all'interno del centro è da considerarsi sufficiente (**60,00%**), segno che in qualche misura esiste una collaborazione tra i diversi professionisti, a garanzia di un servizio appropriato e secondo

complessità del problema assistenziale rilevato. Fatica ancora ad essere coinvolto il **medico di medicina generale (NO MMG=55,56%)** che, ad esempio, non solo è la figura che può inviare al centro per una consulenza genetica persone che ritiene meritevoli di approfondimento, ma può collaborare anche alla sensibilizzazione e all’adesione dei protocolli di sorveglianza del nucleo familiare.

E’ previsto infine un sistema integrato con i professionisti dei centri di screening (**45,00%**) e in circa 1 caso su 3 con lo specialista del consultorio (**27,78%**). Indagando nello specifico *chi per una diagnosi di tumore ereditario e per la gestione di soggetti ad alto rischio genetico, invia più frequentemente al centro le persone*, emerge come il coinvolgimento delle figure sopra menzionate sia in qualche caso più marginale: il dato del **MMG** ad esempio si riduce di molto: solo il **25%** delle persone arriva al centro perché inviato dal proprio curante (Tab. 9).

In buona sostanza, anche dove esiste “un qualche sistema” che governa i flussi informatizzati, l’operatività è estremamente ridotta e le potenzialità non sono pienamente sfruttate.

Tab. 9 – Invio al Centro

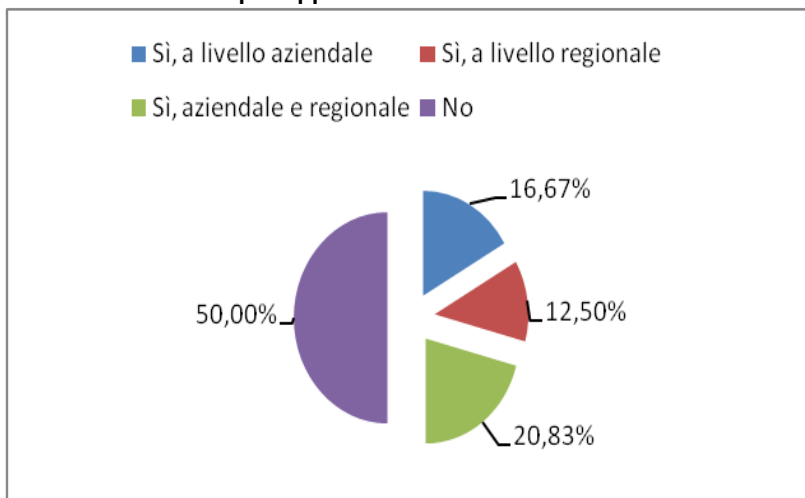
Chi per una diagnosi di tumore ereditario e per la gestione di soggetti ad alto rischio genetico invia più frequentemente al Centro le persone?					
Specialista del SSN che non opera nel Centro <i>(oncologo, chirurgo senologo, ginecologo ...)</i>	Specialista che opera all'interno della struttura nella quale è collocato il Centro	MMG	Specialisti Centro Screening	Specialista Consultorio	Altro
45,83%	87,50%	25%	16,67%	8,33%	4,17%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

Esiste un *percorso* volto ad *approfondire il proprio rischio eredo-familiare* per le persone che si sottopongono agli screening oncologici organizzati nel **16,67%** delle situazioni **a livello aziendale**, nel **12,50%** **a livello regionale** e nel **20,83%** **in entrambe i casi**.

Una struttura su 2 tuttavia (**50,00%**) riferisce che durante gli screening oncologici organizzati non è presente un percorso di approfondimento (Graf. 2), lasciando intendere come ancora il servizio sanitario manchi di proattività nella valorizzazione di strumenti di prevenzione che potrebbero ampiamente contribuire alla tutela della salute pubblica.

Grafico 2 - Percorso per approfondire il rischio eredo-familiare



Fonte: "TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE" - Focus Test BRCA, 2019

Laddove presente, il *percorso* è *definito e standardizzato* nel **41,67%** dei casi; *offre ai soggetti la possibilità di approfondire informazioni su prevenzione, diagnosi e cura dei tumori rari e dei tumori solidi eredo-familiari dell'adulto* nell'**83,33%**; è *elaborato secondo il modello Hub&Spoke* nel **16,67%** e in caso di rischio superiore alla popolazione generale, *offre la presa in carico con accesso gratuito* (esenzione) agli esami raccomandati

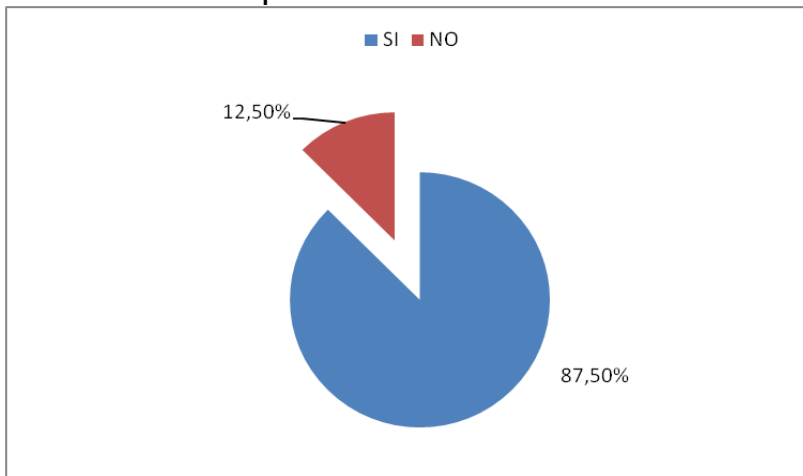
e ai possibili trattamenti in 1 caso su 4 (**25,00%**), rispetto al totale dei centri oggetto di indagine.

Tra gli strumenti utilizzati all'interno del percorso collegato ai programmi di screening è prevista una scheda³¹ di valutazione del profilo di rischio predisposta ad hoc, compilabile dalla persona interessata in 3 casi su 4 (**75,00%**).

2.1 Accesso al Test BRCA

L'**87,50%** dei centri intervistati prescrive il test BRCA (Graf. 3). Nel 2017 in quasi 2 centri su 5 (**38,10%**) le prescrizioni si sistemano sulla **fascia compresa tra 11-25**, in quasi 1 caso su 5 (**19,05%**) si collocano nella fascia **51-90**.

Grafico 3 – Centri che prescrivono il test BRCA



Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

³¹A titolo esemplificativo si veda "Scheda A" in ER Salute: http://salute.regione.emilia-romagna.it/screening/tumori-femminili_2018/rischio-eredo-familiare

Nel **14,29%** dei casi sono prescritti **91-120** test BRCA mentre agli estremi delle fasce (0-10 e più di 120) troviamo 1 centro su 10 con il **9,52%**; medesimo valore interessa anche le prescrizioni tra **26 e 50** (Tab. 10).

Tab. 10 - Numero totale di test BRCA prescritti dal Centro nel 2017

0 - 10	9,52%
11 - 25	38,10%
26 - 50	9,52%
51 - 90	19,05%
91 - 120	14,29%
Più di 120	9,52%

Fonte: "TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE" - Focus Test BRCA, 2019

Quando utilizzati, i **criteri di storia familiare** per "candidare" le persone al test BRCA sono nell'ordine di risposta:

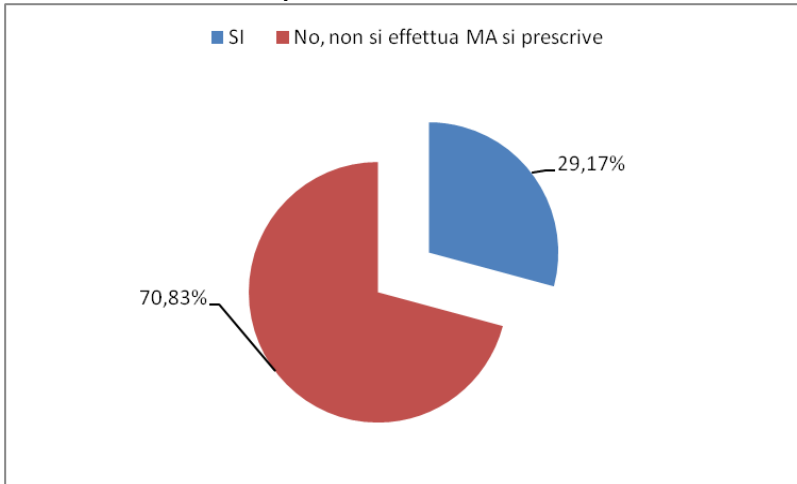
1. Soggetti dei quali si è approfondita in sede di Consulenza Genetica Oncologica (CGO) la storia familiare e la condizione individuale di rischio" nel **61,90%**;
2. Soggetti selezionati attraverso un questionario o una scheda di prima valutazione, dai quali è emerso un sospetto di rischio ereditario" nel **28,57%**;
3. Soggetti che hanno partecipato ad incontri di counseling volti a comprendere l'eventuale esecuzione del test BRCA" nel **19,05%**;
4. Soggetti selezionati attraverso l'algoritmo di Cuzick e Tyrer nel **4,76%**.

Il **14,29%** dichiara di utilizzare anche altri criteri che si riportano così come esplicitati: "ovaio tutti", "visita ambulatoriale".

Solo nel **29,17%** delle situazioni la persona può **eseguire il test BRCA all'interno della stessa struttura** ove è stato prescritto ed è

quindi ipotizzabile come un importante numero di persone debba recarsi presso altre sedi per effettuare il prelievo (Graf. 4).

Grafico 4 - Nel Centro è possibile effettuare il test BRCA?



Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

Fra i centri che effettuano il test BRCA (**TOT=29,17%**), il **54,14%** lo esegue esclusivamente su “sangue periferico” e il **42,86%** su “sangue periferico e tessuto tumorale”. In questo caso non è comunque esclusa la possibilità che il centro invii il campione prelevato ad un laboratorio esterno.

Nel 2017 il numero totale di test BRCA **effettuati dai centri** (*che prescrivono ed effettuano o che effettuano su richiesta esterna*) interessa la fascia **11-25** in circa 1 caso su 3 (**28,57%**); i dati delle restanti fasce, escludendo quelle i cui valori sono pari allo **0%**, sono pressoché uniformi (**14,29%**) anche se è rilevante come in circa 1 caso su 3 (**28,57%**) **il dato non sia disponibile** (Tab. 11). L'assenza di questa informazione rende difficile comprendere se alle prescrizioni segue effettivamente un numero congruo di test BRCA effettuati.

Tab.11 -Numero totale di test BRCA effettuati dal Centro nel 2017

0 - 10	14,29%
11 - 25	28,57%
26 - 50	0,00%
51 - 90	0,00%
91 - 120	14,29%
Più di 120	14,29%
Dato non disponibile	28,57%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

I soggetti più frequentemente sottoposti al test BRCA hanno tra i 36 e i 49 anni (**66,67%**), seguono quelli tra 50-69 (**12,50%**) e infine quelli tra i 18 e i 35 anni (**8,33%**). Anche qui in almeno 1 caso su 10 (12,50%) il dato non è disponibile (Tab. 12).

Tab.12 - Fascia di età più frequentemente sottoposta al test BRCA

18 – 35 anni	36 – 49 anni	50 – 69 anni	Più di 70 anni	Dato non disponibile
8,33%	66,67%	12,50%	0,00%	12,50%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

Il numero medio di test BRCA richiesti³² a **scopo diagnostico** (caso indice) è di **51,1**; le richieste vanno da un minimo di 5 test BRCA (in due centri) ad un massimo di 280 (un solo centro).

Il numero medio di test BRCA richiesti per l'**indirizzo terapeutico**³³ è di **21,4** con un minimo di 0 (in un centro) ad un massimo di 120 (un solo centro) (Tab. 13).

³²Con richiesti il questionario intendeva sia i test prescritti sia i test effettuati (Es. test prescritto ma non effettuato nel Centro; test non prescritto nel Centro ma ivi effettuato su richiesta esterna; test prescritto ed effettuato nel Centro).

³³ Ad oggi pazienti con tumore ovarico “platino sensibile” dispongono di terapie mirate; tra queste, si annoverano anche i farmaci PARP inibitori. - Cfr. Agenzia Europea del Farmaco (EMA) in “pareri”:

Tab.13–Test BRCA richiesti a scopo diagnostico e terapeutico

Nel 2017, quanti test BRCA sono stati richiesti a scopo diagnostico (caso indice)?				
MIN	MAX	MEDIA	n° STRUTTURE CON 5 TEST	n° STRUTTURE CON 280 TEST
5	280	51,1	2	1
Nel 2017, quanti test BRCA sono stati richiesti per l'indirizzo terapeutico?				
MIN	MAX	MEDIA	n° STRUTTURE CON 0 TEST	n° STRUTTURE CON 120 TEST
0	120	21,4	1	1

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

Ai **familiari di persone risultate positive al test diagnostico** viene proposto il test BRCA a scopo predittivo nell’**83,3%** delle situazioni (Tab. 14).

Tab.14 – Test BRCA proposto ai familiari

Presso il Centro viene proposto il test predittivo ai familiari di persone risultate positive al test diagnostico?	
SI	NO
83,3%	16,7%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

Secondo l’esperienza dei rispondenti, il **test BRCA è esteso** anche ai familiari “molto di frequente” in 1 caso su 2 (**50%**); in 1 caso su 4 “talvolta” e “di frequente” (**25,00%**) (Tab. 15).

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/lynparza> e *Tumore dell’ovaio, in Italia solo il 65% delle donne esegue il test genetico*, in “In Salute News” - <https://www.insalutenews.it/in-salute/tumore-dellovaio-in-italia-solo-il-65-delle-donne-esegue-il-test-genetico/> - cit. F. Nicolis “...Conoscere lo stato mutazionale dei geni BRCA è sempre molto importante ed il test dovrebbe essere effettuato su tutte le pazienti (con le caratteristiche indicate nelle Raccomandazioni AIOM-SIGU-SIBioC-SIAPEC-IAP 2019) al momento della diagnosi..”.[ultimo accesso 26/04/19]

I valori appena riportati devono essere letti in ogni caso, tenendo conto che il caso indice potrebbe aver espresso il diritto ad ottenere il rispetto della confidenzialità e della privacy da parte dell'équipe medica e qualora lo abbia ritenuto opportuno, anche da parte dei propri familiari.

Tab.15 – Frequenza test BRCA esteso ai familiari

Secondo la sua esperienza, con quale frequenza il test BRCA è esteso anche ai familiari?	
Mai	0,00%
Quasi Mai	0,00%
Talvolta	25,00%
Di frequente	25,00%
Molto di frequente	50,00%
TOTALE	100,00%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

A richiedere il test BRCA è nel **70,80%** dei casi l'**oncologo**, seguito dal **genetista medico** nel **41,70%** e dal **ginecologo con competenze oncologiche** in quasi 1 caso su 3 (**29,20%**). Il **4,20%** (Altro) non è significativo poiché le informazioni inserite nel campo libero dai rispondenti sono tutte riferibili alla figura del genetista medico³⁴ (Tab. 16). Aggregando la voce “altro” al genetista medico (**45,90%**) la richiesta da tale professionista non raggiunge comunque 1 caso su 2.

Tab.16 – Professionisti che richiedono il test BRCA

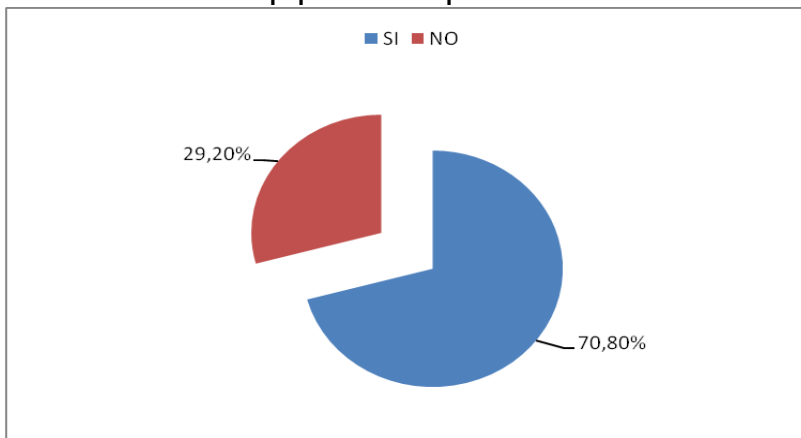
Oncologo	70,80%
Ginecologo con competenze oncologiche	29,20%
Genetista medico	41,70%
Altro	4,20%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

³⁴ Il genetista medico è chiaramente esplicitato nel campo libero ma il sistema non è stato in grado di aggregare il dato alla voce corrispondente, poiché questa è stata inserita in un contesto più ampio di informazioni (es. *“il genetista medico richiede il test che viene effettuato presso laboratorio esterno”*).

Nelle diverse fasi che potrebbero condurre ad una diagnosi clinica di tumore ereditario, il **70,80%** degli intervistati riferisce la presenza di una **équipe multidisciplinare** (Graf. 5).

Grafico 5 – Presenza équipe multidisciplinare



Fonte: “TEST GENETICI: TRA PREVENZIONE e DIRITTO ALLE CURE” - Focus BRCA 2019

Purtroppo in quasi 1 caso su 3 (**29,20%**) pare venga meno una delle *condizioni minime* della CGO; non è assolutamente messa in dubbio la singola professionalità tuttavia, è auspicabile che per una corretta organizzazione dei servizi, tutti i professionisti possano **agire in un contesto multidisciplinare** al fine di “guidare” le persone nei vari momenti del percorso e senza discontinuità.

Fanno parte dell' **équipe multidisciplinare** l'oncologo (100%), lo psicologo (94,1%)³⁵, il radiologo senologo (93,8%), l'anatomo-patologo (93,3%), il radioterapista (92,9%), il chirurgo senologo (88,2%), il ginecologo (87,5%), lo specialista in medicina preventiva (81,8%). **Tra le presenze meno evidenti,**

³⁵ Il dato meriterebbe un'attenzione ulteriore poiché potrebbe essere stato influenzato da altre variabili (es. tipologia di rispondenti; psicologo inteso come figura professionale non strutturata ma comunque presente all'interno dell'équipe quale ad esempio il borsista)

ma probabilmente collocate in momenti diversi del percorso, troviamo: il genetista clinico e il genetista di laboratorio (entrambi 66,7%).

All'interno dell'équipe multidisciplinare, ciascuna persona può fare riferimento ad un **case manager**, in quasi 3 casi su 5 (**58,80%**) (Tab. 17) ma nel **41,20%** delle situazioni, tali figure di riferimento sono assenti.

Tab. 17 – Presenza Case manager

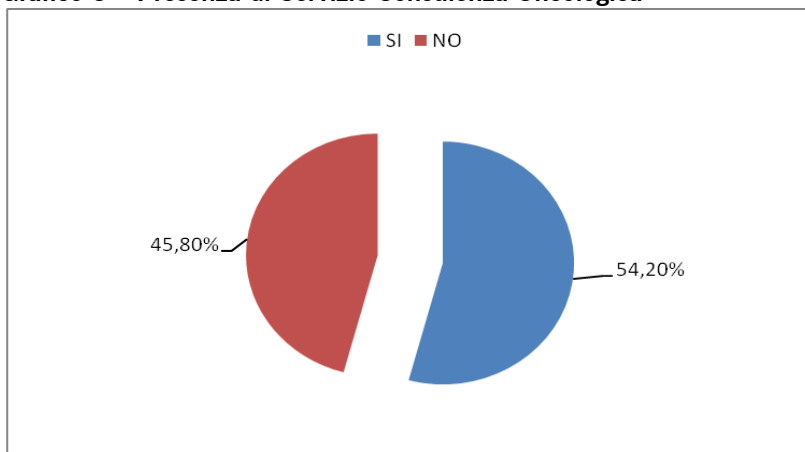
All'interno dell'équipe multidisciplinare, è individuato un Case Manager, quale punto di riferimento per ciascuna persona?	SI	NO
	58,80%	41,20%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

2.2 La Consulenza genetica oncologica (CGO)

La **consulenza genetica oncologica** è offerta dal centro nel **54,20%** dei casi; i restanti centri riferiscono che il servizio non viene effettuato (Graf. 6).

Grafico 6 – Presenza di Servizio Consulenza Oncologica



Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

A questo punto, l'indagine, in base alla risposta, cerca di comprendere **cosa di fatto accade nei centri prima di prescrivere il test BRCA**: sia in quelli dove il servizio di CGO è effettuato, sia dove non viene offerto. L'obiettivo è quello di conoscere come e se le linee guida delle Società Scientifiche siano applicate.

Le domande presentano sostanzialmente il medesimo contenuto, con la differenza che nel primo caso si fa esplicitamente riferimento alla CGO (Tab. 18).

Tab. 18 – Presenza di procedura formalizzata – Centri a confronto

CENTRI IN CUI SI EFFETTUA LA CGO	CENTRI IN CUI NON SI EFFETTUA LA CGO
È presente una procedura formalizzata/protocollo operativo che definisce il percorso di CGO offerto dal centro	Centro dispone di una procedura formalizzata/protocollo operativo che definisce le diverse fasi che potrebbero condurre ad una diagnosi clinica di tumore ereditario
SI=61,50%	SI=45,50%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

Comparando le risposte si nota che, indipendentemente dalla presenza di un servizio di CGO, solo alcuni centri dispongono di una **procedura formalizzata/protocollo**. Nel primo caso la procedura è presente in 3 casi su 5 (**61,50%**); nel secondo caso in quasi 1 caso su 2 (**45,50%**).

Nei contenuti, le procedure si discostano lievemente (**-4,40%**) per ciò che concerne *le modalità di contatto tra professionisti, la persona e/o suoi familiari*. Sono specificati al **100% i criteri diagnostici per le diverse fasce di rischio e per l'eventuale accesso al test BRCA nei centri ove si offre la CGO**, mentre il dato si discosta di un importante **-27,3% nei centri in assenza di CGO**. Tale scostamento è probabilmente in parte da riferire al fatto che in questi centri, l'unico criterio utilizzato è la diagnosi di tumore all'ovaio (*non mucinoso e non borderline*), mentre nel

primo caso coesistono vari livelli di storia personale e familiare da intrecciare. Il protocollo è meno esplicitato nelle *caratteristiche del test BRCA* nei centri che offrono la CGO (**75,00% rispetto al 100%**). Infine risultano nel protocollo *i programmi di sorveglianza per le diverse fasce di età e sesso attivabili eventualmente dopo l'acquisizione del risultato del test genetico*, in quasi 9 casi su 10 nei centri indicati nella prima colonna (**87,50%**) contro il **63,60%** di quelli della seconda colonna. Il dato estremamente importante per quei centri in cui non si effettua il servizio di CGO è che il *protocollo segue i principi generali contenuti nelle più recenti Linee Guida/Documenti*³⁶ al **100%** (Tab. 19).

³⁶AIOM, SIGU, *Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte*.

Tab.19 – Contenuti del protocollo – Centri a confronto

	Centri in cui si effettua la CGO	Centri in cui non si effettua la CGO
	<i>La procedura/ protocollo specifica:</i>	<i>Prima di prescrivere il test BRCA, la persona è informata su:</i>
Le modalità di contatto tra professionisti, la persona e/o suoi familiari (es. colloqui cadenzati, tipologia/numero di incontri ecc...)	SI'=50%	SI'=54,50%
I criteri diagnostici per le diverse fasce di rischio e per l'eventuale accesso al test BRCA	SI'=100%	SI'=72,70%
Le caratteristiche del test BRCA (laboratori di riferimento, informativa, tempi di esecuzione)	SI'=75%	SI'=100%
I programmi di sorveglianza per le diverse fasce di età e sesso attivabili eventualmente, dopo l'acquisizione del risultato del test genetico	SI'=87,50%	SI'=63,60%

Fonte: "TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE" - Focus Test BRCA, 2019

Approfondendo le informazioni solo nei centri che effettuano un servizio di CGO, si evince che nel **92,30%** è assicurata una **presa in carico completa della persona fin dalla fase pre-test**. Durante questa fase si *tiene conto delle motivazioni della persona (91,70%)*, si *procede ad una ricostruzione approfondita dell'anamnesi personale e familiare* e sono *ulteriormente approfondite le informazioni fornite dal soggetto* nella totalità dei casi (**100%**) (Tab. 20).

Tab.20 – Nella fase pre-test della CGO:

Si tiene conto delle motivazioni della persona (es. Aspettative e/o preconcezioni sul test BRCA)	91,70%
Si procede ad una ricostruzione approfondita dell'anamnesi personale e familiare (albero genealogico)	100%
Sono ulteriormente approfondite le informazioni fornite dal soggetto (es. documentazione clinica dei casi di tumore riferiti, esami strumentali specifici ecc.)	100%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

Tornando alla comparazione tra centri in cui si effettua la CGO e in cui non si effettua, due sono gli **scostamenti più significativi e da fronteggiare con il massimo impegno.**

Questi sono relativi alle informazioni fornite alla persona su *aspetti collegati all'eventuale risultato positivo del test BRCA* e riguardano il *come compiere scelte scientificamente corrette*, rispettivamente **76,90%** e **54,50%** ed il *come compiere scelte soddisfacenti in relazione alla qualità della vita* (rispettivamente **84,60%** e **63,60%**, per una differenza pari a 21%) (Tab. 21).

Tab.21 - Aspetti collegati al risultato positivo del test BRCA – Centri a confronto

	Centri in cui si effettua la CGO	Centri in cui non si effettua la CGO
	Durante la CGO, su quali dei seguenti aspetti, collegati all'eventuale risultato positivo del test, è fornita informazione alla persona?	Su quali dei seguenti aspetti, collegati all'eventuale risultato positivo del test BRCA, è fornita informazione alla persona?
Su decisioni che il soggetto può prendere se presente una variante di sequenza patogenetica	SI'=92,31%	SI'=81,80%
Su rischi di trasmissione eredo-familiare tra consanguinei	SI'=84,60%	SI'=81,80%
Su rischi/limiti e benefici delle opzioni preventive	SI'=84,60%	SI'=81,80%
Su eventuali ripercussioni a livello psicologico	SI'=84,60%	SI'=72,70%
Su come compiere scelte scientificamente corrette	SI'=76,90%	SI'=54,50%
Su come compiere scelte clinicamente efficaci	SI'=84,60%	SI'=81,80%
Su come compiere scelte soddisfacenti in relazione alla qualità della vita	SI'=84,60%	SI'=63,60%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

L'ultima comparazione riguarda i colloqui per valutare *l'impatto psicologico sulla persona e sui familiari, rispetto alla possibilità*

di sottoporsi al test BRCA ed ai suoi possibili risultati (Tab. 22). Aggregando i “SI” si può affermare che in tutti i centri, **(almeno 7 casi su 10) sono previsti colloqui**; tuttavia nei centri dove si effettua il servizio di CGO, pesa maggiormente la richiesta spontanea del soggetto (61,50%) mentre ove non si effettua la CGO, in quasi 1 caso su 2 **(45,50%)** il colloquio è sempre offerto, indipendentemente dalla richiesta spontanea.

Tab.22 – Colloqui per valutare impatto psicologico - Centri a confronto

	Centri in cui si effettua la CGO	Centri in cui non si effettua la CGO
	<i>Nelle diverse fasi della CGO, sono previsti colloqui che valutino l'impatto psicologico sulla persona e sui familiari rispetto alla possibilità di sottoporsi al test BRCA ed ai suoi possibili risultati?</i>	<i>Nelle diverse fasi che potrebbero condurre ad una diagnosi clinica di tumore ereditario e per la gestione di soggetti ad alto rischio genetico, sono previsti colloqui che valutino l'impatto psicologico sulla persona e sui familiari, rispetto alla possibilità di sottoporsi al test BRCA ed ai suoi possibili risultati?</i>
Sì, sempre	30,80%	45,50%
Sì, solo su richiesta del soggetto	61,50%	27,30%
(totale SI)	92,30%	72,80%
No	7,70%	27,30%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

E' prioritario in ogni caso tenere in massima considerazione l'impatto emotivo delle informazioni genetiche sulle persone, ponendo attenzione anche su quelle che potrebbero non manifestare apertamente il bisogno di parlarne.

La tabella 23 approfondisce in ultimo le informazioni sul professionista che effettua i colloqui e sull'eventuale estensione degli stessi al familiare (Tab. 23).

Tab.23 – Psiconcologo e colloqui ai familiari – Centri a confronto

	Centri in cui si effettua la CGO	Centri in cui non si effettua la CGO
I colloqui sono tenuti dallo psiconcologo?	SI'=66,70%	SI'=87,50%
Gli eventuali colloqui con la persona sono estesi al partner (se presente e previo consenso)?	SI'=75%	SI'=100%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

2.3 Il Risultato del test BRCA

Ai fini di un corretto utilizzo clinico, il medico che nella fase post-test, restituisce alla persona il risultato, deve possedere **conoscenze specialistiche** tali da comprendere e far comprendere alla persona quanto emerso.

Il test BRCA può risultare “positivo”: l'analisi ha permesso di identificare una variante patogenetica associabile ad un aumentato rischio oncologico ed è possibile allargare il test BRCA anche nei familiari.

Il test BRCA può risultare “non informativo” o “non conclusivo”: l'analisi **non ha permesso** di identificare alcuna variante ma *non è possibile escludere la presenza di una predisposizione allo sviluppo di neoplasie in altri geni non noti o attualmente in fase di studio, oppure la presenza di varianti in zone del gene non*

*indagate*³⁷. **La maggior parte dei risultati del test BRCA può risultare non informativo o non conclusivo** ed è importante che tra soggetto e centro (o laboratorio) si mantenga un contatto per rivalutare successivamente il rischio, proponendo eventuali nuove indagini che si siano rese disponibili.

Gli intervistati sul punto hanno risposto che il *Centro rimane in contatto con la persona* nell'**87,50%** dei casi mentre nel **25%** *il laboratorio rimane in contatto con la persona*. In circa 1 caso su 10 (Altro=**12,60%**) è riferito che *in genere è l'interessato a ricontattare in caso si necessità*. Trattandosi di una domanda a risposta multipla, si confida che quanto inserito in "altro" sia da considerarsi un aspetto integrante e non esclusivo (Tab.24).

Tab.24 – Test BRCA non informativo o non conclusivo

Nei casi in cui il test BRCA sia risultato non informativo o "non conclusivo":	
il Centro rimane in contatto con la persona in modo che qualora dovessero esserci modifiche significative nella storia familiare, quest'ultima possa essere ricontattata (es. si propone una sorveglianza sulla base della familiarità o profilo di rischio)	87,5%
il laboratorio rimane in contatto con la persona in modo che, qualora ci fossero aggiornamenti a livello genetico, sarà possibile proporre nuove indagini	25,0%
Altro	12,6%

Fonte: "TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE" - Focus Test BRCA, 2019

Al momento del risultato, possono presentarsi anche "**Varianti di incerto significato clinico**" (Variant Unknown Significance - VUS): queste, sotto il profilo clinico, **rappresentano il dato di maggiore complessità da gestire**.

In questi casi, l'analisi dei geni BRCA ha identificato una variante che allo stato attuale delle conoscenze, non è associabile ad un significato clinico certo e quindi ad un rischio oncologico e sarà il

³⁷Cfr. Collegio Italiano dei Senologi, Linee Guida *Carcinoma mammario eredo-familiare*, 2016

laboratorio a giustificare nel referto il riscontro, mentre il medico, alla consegna del risultato, deve essere in grado di valutare l'interpretazione dei dati forniti. **Rilevante anche in questo caso** è che il laboratorio o il centro restino in contatto con la persona: la VUS nel tempo e con l'incrementarsi delle conoscenze, potrebbe acquisire altri significati.

Infine il **test BRCA può risultare “negativo”**: la variante patogenetica identificata in un familiare non è stata riscontrata nel soggetto che si è sottoposto al test. *In questo caso, se il soggetto è sano, il risultato riporta il suo rischio oncologico per tumore della mammella e dell'ovaio a livelli simili a quelli della popolazione generale e comporta un grosso beneficio psicologico*³⁸.

I professionisti che comunicano alla persona il risultato del test BRCA sono nell'ordine di risposta: il Genetista medico (**58,30%**) e l'Oncologo (**54,20%**). Un **12,60%** (Altro) comprende le figure del *ginecologo* e del *genetista biologo* (Tab. 25).

Tab. 25 – Chi comunica il risultato

Chi tra i seguenti professionisti, comunica alla persona il risultato del test BRCA?	Genetista medico	Oncologo	Altro
	58,30%	54,20%	12,60%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

I professionisti menzionati sono affiancati “sempre” dallo **psiconcologo** in quasi 1 caso su 10 (**8,70%**); in almeno 1 caso su 3 (**34,80%**) se il risultato è positivo.

In poco più di 1 caso su 2 (**56,50%**) lo psiconcologo non affianca il professionista durante la restituzione del test BRCA (Tab. 26) ma ciò non esclude che questo possa intervenire in una fase successiva.

³⁸Ibidem

Tab.26 – Presenza dello psiconcologo alla restituzione del test BRCA

Lo psiconcologo affianca il professionista quando alla persona è comunicato il risultato del test BRCA?		
Sì, sempre	Sì, solo in caso di risultato positivo	No
8,70%	34,80%	56,50%
TOT= 100%		

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

2.4 Presa in Carico e Gestione del rischio

Il test BRCA viene effettuato prima di tutto e quando è possibile sul familiare che ha già sviluppato il tumore (caso indice).

Nel caso in cui venga identificata una variante BRCA, il test viene allargato, previo consenso, anche agli altri componenti sani (e maggiorenni) del nucleo familiare.

Nel caso la variante sia presente in un soggetto sano, possono essere prospettate **due strategie di prevenzione**:

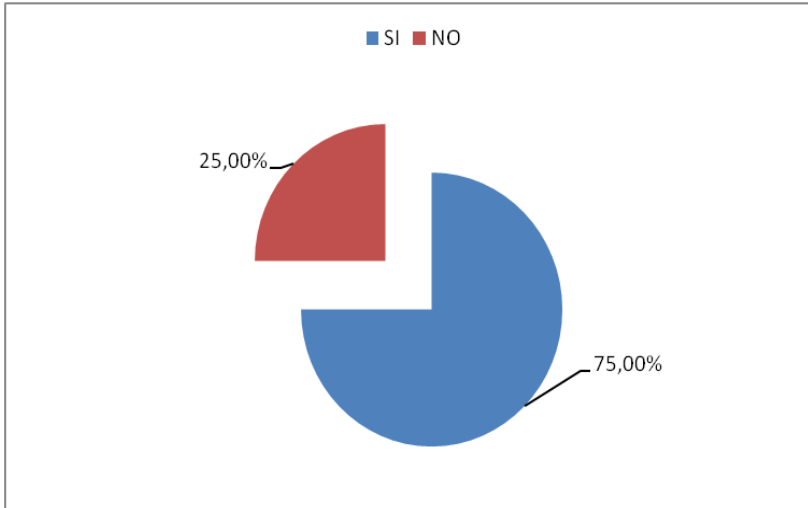
1. **Sorveglianza attiva**, per una diagnosi precoce di carcinoma mammario o di carcinoma ovarico³⁹;
2. **Chirurgia di riduzione del rischio oncologico**⁴⁰.

Nei centri sono attive *misure di sorveglianza clinica e strumentale secondo le linee guida regionali, nazionali o internazionali e in multidisciplinarietà* in 3 casi su 4 (**75,00%**).

³⁹Cadenzati controlli clinico - strumentali volti a diagnosticare eventuali tumori allo stadio iniziale. **Per il carcinoma ovarico**, la letteratura scientifica è orientata a considerare la sorveglianza attiva poco efficace in quanto non in grado garantire una anticipazione diagnostica.

⁴⁰Asportazione di un organo sano che permette di ridurre fino al 90% il rischio di sviluppare il tumore.

Grafico 7 – Misure di sorveglianza clinica e strumentale attive nel centro

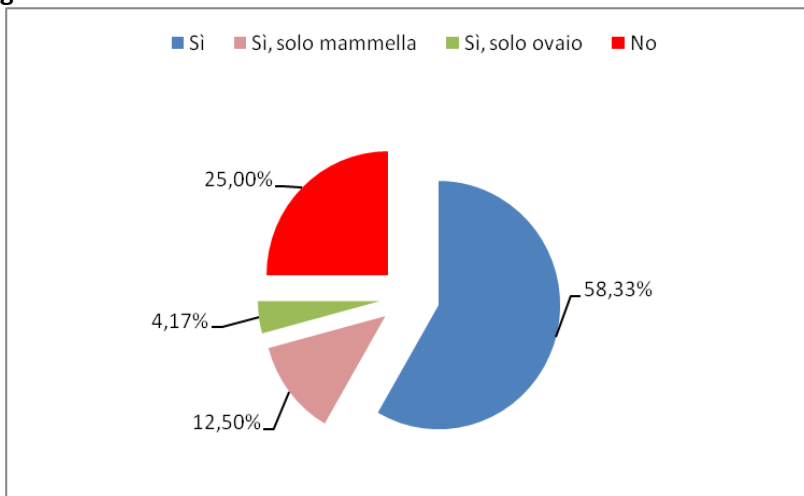


Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

Il dato sui centri che non hanno attivato misure di sorveglianza clinica e strumentale è sovrapponibile a quello di coloro che dichiarano l'assenza di *un percorso per la gestione di soggetti con predisposizione genetica alla sindrome dei tumori della mammella e dell'ovaio (25,00%)*. In questo caso l'indagine purtroppo non si spinge a comprendere quale presa in carico sia proposta alle persone risultate positive al test BRCA.

L'approfondimento sul **75,00%** che invece conferma la presenza di un percorso, permette di chiarirne la tipologia: in quasi 3 casi su 5 (**58,33%**) è *presente un percorso per la gestione di soggetti con predisposizione genetica alla sindrome dei tumori della mammella e dell'ovaio* e nel **12,50%** dei casi, il percorso riguarda solo il tumore della mammella (**12,50%**) mentre una residua percentuale solo quello dell'ovaio (**4,17%**) (Graf. 8).

Grafico 8 - Percorso per la gestione di soggetti con predisposizione genetica alla sindrome dei tumori della mammella e dell'ovaio



Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

Il percorso tuttavia **non è formalizzato** da un documento in oltre 2 casi su 5 (**44,44%**) (Tab. 27).

Tab. 27 – Percorso formalizzato con un documento

Si tratta di un documento formalizzato? (es. PDTA)	SI	NO
	55,56%	44,44%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

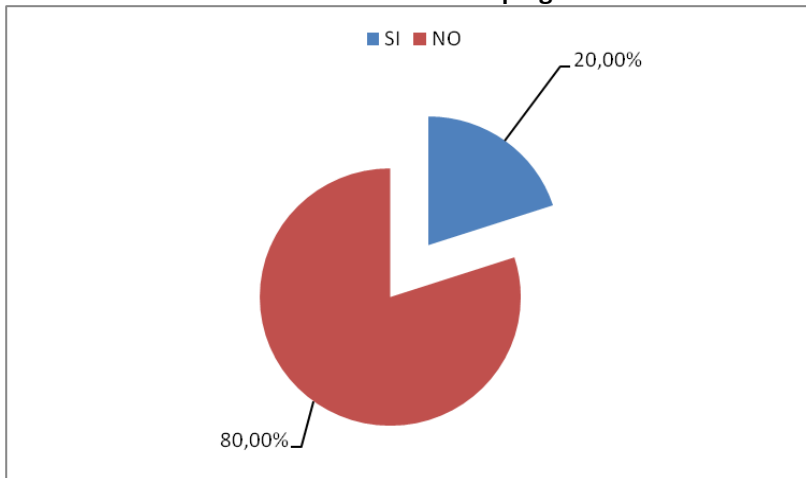
I centri che presentano un documento formalizzato (**55,56%**) riferiscono di un **PDTA** che indica in modo chiaro:

1. Le funzioni e le responsabilità dell'équipe oncologica (**80%**);
2. Le funzioni e le responsabilità del laboratorio (**50%**);
3. Le funzioni e le responsabilità dell'équipe di genetica clinica oncologica (**40%**)

4. Le tempistiche che ciascuna équipe e laboratorio devono rispettare (**50%**).

A rispondere è un **ulteriore sotto-campione di intervistati e pur essendo in presenza, di un PDTA in 1 caso su 2**, è indicativo come alcuni elementi prioritari non siano chiaramente esplicitati. Considerato inoltre che *le varie fasi del percorso individuato sono verificate mediante Audit programmati, in un’ottica di miglioramento... solo in 1 caso su 5 (20%)*, è lecito supporre che senza una misura di appropriatezza dei processi, l’incremento della qualità dell’assistenza possa risultare limitato (Graf. 9).

Grafico 9 – Verifica delle fasi tramite Audit programmati



Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

Nel caso di **soggetto sano portatore di variante** patogenetica, è offerta solo la **sorveglianza attiva nel 12,50%** delle situazioni; medesimo valore riguarda la sola **chirurgia di riduzione del rischio. Entrambe le possibilità** sono previste nel **75,00%** dei centri intervistati (Tab. 28)

Tab. 28 – Possibilità prospettate a soggetto sano positivo al test BRCA

Nel caso di soggetto sano portatore di variante di sequenza patogenetica, è offerta a questo la possibilità di:	
Sorveglianza attiva per una diagnosi precoce di carcinoma mammario e/o di carcinoma ovarico	12,50%
Sottoporsi a chirurgia di riduzione del rischio (annessiectomia e mastectomia)	12,50%
Entrambe	75,00%
Nessuna delle due	0,00%
	100,00%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

Aldilà che **3 centri su 4 (75%) offrano i due approcci per gestire il rischio**, è bene ricordare che tutti i controlli e le visite più frequenti della sorveglianza attiva (es. ecografia, mammografia, risonanza magnetica, analisi del sangue ecc...), **sono completamente a carico della persona sana** e pertanto a questa, andrebbe sempre chiaramente esplicitata l'informazione sui costi da sostenere. I **costi per le opzioni preventive** sono forniti alla persona nel **66,7%** dei casi contro il **33,3%** (Tab. 29).

Tab. 29 – Informazione sui costi per opzioni preventive

La persona riceve informazioni circa gli eventuali costi economici (es. ticket) da sostenere per le opzioni preventive disponibili?	SI	NO
	66,7%	33,3%
TOT=100%		

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

Per ogni regione oggetto di indagine, alcuni centri hanno risposto di prevedere *per le persone sane, in cui è stata identificata una variante di sequenza patogenetica, l'esenzione per le prestazioni diagnostiche (es. D99) o uno specifico DRG* per le

due strategie (Tab. 30). **Le informazioni però non sono tra loro del tutto chiare:** esenzioni e tariffe (DRG) sono stabilite a livello regionale e non si spiega il motivo per il quale un centro dichiara di prevederle mentre altri del medesimo territorio, pur non negandole, hanno preferito non rispondere alla domanda.

Nei soggetti con un alto rischio genetico ma che ancora non hanno sviluppato il tumore della mammella, disporre della gratuità (D99) della sorveglianza attiva contribuirebbe positivamente a ritardare o forse evitare i trattamenti definitivi e le complicanze ad essi correlati. Per la chirurgia di riduzione del rischio (tumore della mammella e dell'ovaio) quello che pare essere assente, a tutela dei soggetti sani con un alto rischio genetico, è invece una **specifico tariffa codificata a livello regionale, secondo il sistema DRG.**

Tab.30 – Esenzioni e DRG nel centro

Per la strategia di sorveglianza attiva e/o chirurgia di riduzione del rischio delle persone sane in cui è stata identificata una variante di sequenza patogenetica è:	Sorveglianza attiva	Chirurgia di riduzione del rischio
Prevista l'esenzione per le prestazioni diagnostiche (es. D99)	20,83%	16,67%
Presente uno specifico DRG	8,33%	20,83%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

La successiva tabella (tab. 31) permette di conoscere quali professionisti assistono la persona nei casi in cui questa scelga la chirurgia di riduzione del rischio. In 4 casi su 5 (**80%**) è presente lo **psiconcologo**; in 1 su 5 l'**esperto di oncofertilità** e in oltre 1 caso su 2 (**65%**) la persona può fare riferimento al **chirurgo plastico o oncoplastico**. Il 5% (Altro) è riferito complessivamente alla presenza dell'**oncologo** (Tab. 31).

Il percorso da intraprendere dovrà essere attento e condotto da professionisti capaci di **ridurre al minimo anche eventuali danni iatrogeni** al fine di raggiungere il miglior grado di consapevolezza

possibile. Le persone potrebbero infatti incontrare serie difficoltà nell'adattamento alla propria immagine corporea, nel gestire possibili complicanze post-operatorie ma anche difficoltà nel rapporto di coppia. Per questi motivi è opportuno offrire il counseling al partner (se presente) e prevedere sempre un'assistenza psicologica.

Tab.31 – Presenza di professionista nella scelta di chirurgia di riduzione del rischio

A fronte della possibilità di optare per la chirurgia di riduzione del rischio, la persona, a seconda dei casi, è assistita da:			
Psiconcologo	Esperto di oncofertilità	Chirurgo plastico o oncoplastico	Altro
80,00%	20,00%	65,00%	5%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

Un ulteriore aspetto che l'indagine ha voluto considerare è legato alla presenza nel centro di un **registro tumori ereditari**.

La recente Legge n. 29 del 22 marzo 2019⁴¹, ha istituito la **rete nazionale dei registri dei tumori**; in questa confluiranno i dati delle singole regioni. Tale legge lascia ben sperare sulla possibilità di considerare i tumori ereditari uno specifico insieme di dati da raccogliere e che potranno essere oggetto di approfondimento. Alla domanda (Tab. 32), ha risposto affermativamente il **29,20%** dei centri; tra questi, il **16,70%** riferisce la presenza di un registro a livello regionale, il **12,50%** a livello aziendale. Il registro non è presente nel **70,80%** dei casi.

⁴¹Cfr. Gazzetta Ufficiale, Legge 22 marzo 2019, n. 29 - <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/04/05/19G00036/sg>.

Tab. 32 – Presenza registro tumori ereditari

Presenza di un registro tumori ereditari:			
Sì, a livello aziendale	Sì, a livello regionale	Sì, entrambi	Non è presente un registro tumori ereditari
12,50%	16,70%	0%	70,80%
TOT SI=29,20%			

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

Un aspetto interessante del dato aggregato (**SI=29,20%**) è che il registro, attraverso specifici indicatori, *raccoglie informazioni circa la possibile evoluzione patologica dei portatori di variante.*

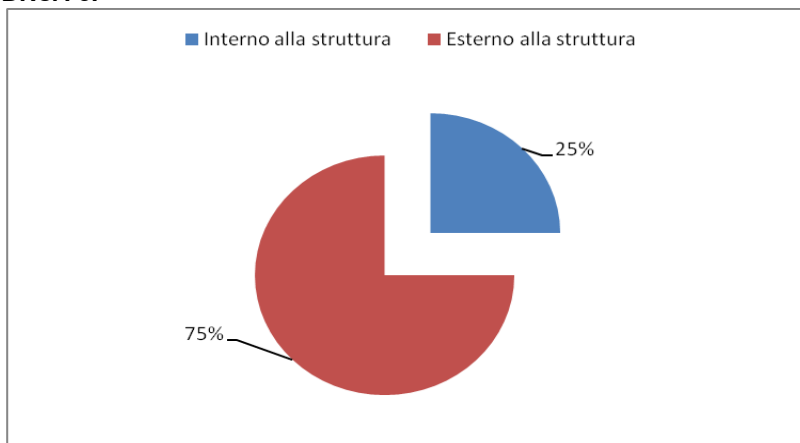
2.5 I laboratori

I test genetici per la ricerca di varianti costituzionali ereditabili, incluso il test BRCA, sono **competenza delle strutture di Genetica Medica (Genetica clinica e Laboratori)**. Il test somatico per la ricerca di alterazioni somatiche può essere condotto anche all'interno di strutture di Anatomia Patologica e Biologia Molecolare. Tali laboratori devono possedere determinati requisiti così come già previsti da alcune normative e nei documenti delle Società Scientifiche⁴². Considerato che l'interpretazione del significato delle varianti BRCA necessita di un alto grado di esperienza, potrebbe risultare strategica l'identificazione di centri all'interno dei quali si effettuano sia attività cliniche sia di laboratorio, al fine di assicurare una miglior offerta dei servizi alle persone e al contempo agire in un'ottica di ottimizzazione delle risorse.

⁴²Cfr. FISMELAB, Documento “Il Laboratorio di Genetica Medica ed i requisiti per la sua direzione”, 2017 - <http://www.fismelab.org/wp-content/uploads/2017/05/laboratoriogeneticamedicaerequisiti-per-la-sua-direzione.pdf>.

Solo il **25%** dei centri intervistati possiede un **laboratorio interno** alla struttura (Graf. 10); in 1 caso su 2 (**50%**) si tratta di un laboratorio di genetica medica; in 1 caso su 3 (**33,3%**) si tratta di un laboratorio di Genetica Molecolare e Citogenetica⁴³ e nel **16,7%** di Biologia molecolare (Tab. 33).

Grafico 10 – Il laboratorio ove il Centro richiede l’analisi del test BRCA è:



Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

Tab. 33 – Tipologia di laboratorio

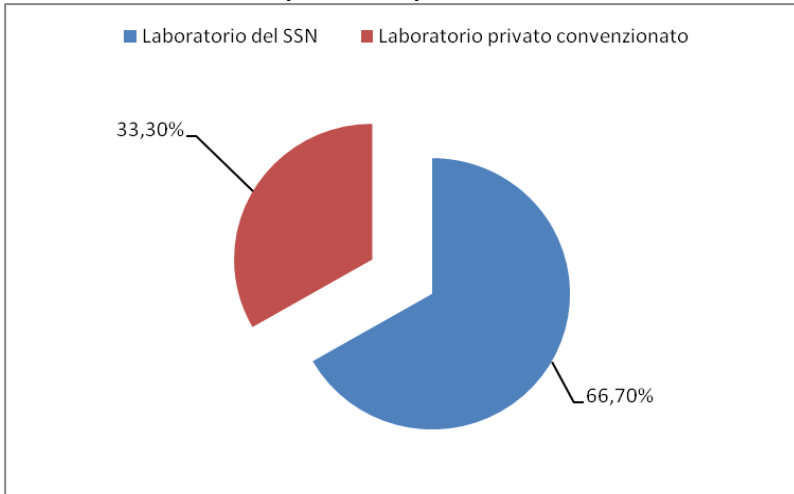
Anatomia Patologica	0,0%
Genetica Medica	50,0%
Anatomia Patologica Biomolecolare	0,0%
Biologia Molecolare	16,7%
Genetica Molecolare e Citogenetica	33,3%
Altro	0,0%
	100,0%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

⁴³ Sono sottotipi di laboratori di genetica medica, non c’è differenza.

Il restante **75%** dei centri, per il test del BRCA fa riferimento nel **66,7%** dei casi ad un laboratorio del SSN, mentre nel **33,3%** ad un laboratorio privato convenzionato (Graf. 11).

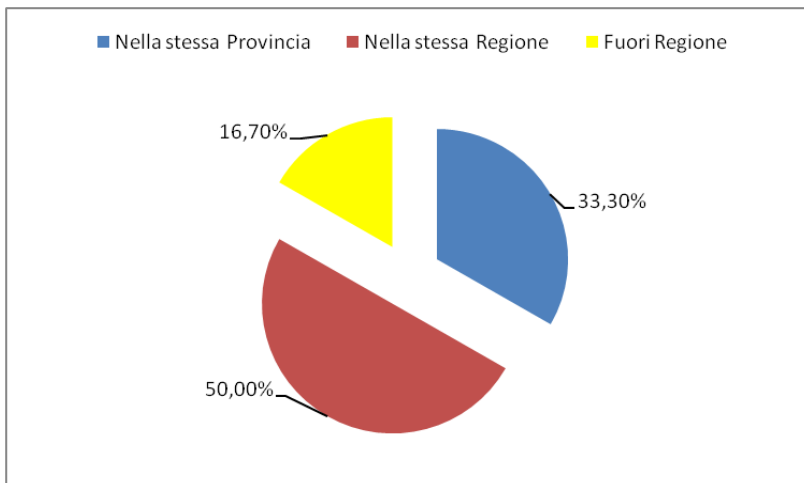
Grafico 11 - Laboratorio pubblico o privato



Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

Il **laboratorio esterno al centro** ha sede nella stessa provincia solo in 1 caso su 3 (**33,30%**) e nella stessa regione in 1 caso su 2 (**50,00%**). Ci sono inoltre centri (**16,70%**) che fanno riferimento ad un **laboratorio sito fuori regione** (Graf. 12). Rispetto a quest'ultimo dato, risulterebbe interessante comprenderne i motivi; tra questi è probabile che si faccia riferimento ad un laboratorio fuori regione a causa di un elevato numero di richieste di test BRCA o forse perché il laboratorio risponde, rispetto ad altri presenti nello stesso territorio, ai controlli di qualità europei EMQN (gli unici attualmente disponibili).

Grafico12 - Sede del laboratorio esterno al centro ove si effettua il test BRCA



Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

A tutti i centri, indipendentemente dall’aver un laboratorio di riferimento esterno o interno è stato chiesto un **approfondimento descrittivo rispetto ai contenuti dei protocolli**: ad eccezione delle ultime tre voci riportate in tabella (tab. 34), appare ridotta l’attenzione agli aspetti sulla “sicurezza”. Dalle risposte risulta infatti che in almeno 1 caso su 2 (**rispettivamente 56,3% e 50,0%**) nei protocolli non sia inserita alcuna indicazione su come *suddividere gli spazi in modo da evitare contaminazioni tra campioni* e su come *...evitare scambi di campioni*, dati che “pesano” enormemente rispetto agli aspetti etici e giuridici.

Tab.34 – Protocolli utilizzati dal laboratorio

Il laboratorio utilizza protocolli:	
Che descrivono come suddividere gli spazi in modo da evitare contaminazioni tra campioni	56,30%
Che indicano ‘QC Point’ per evitare scambi di campioni (Quality Control Point = momenti di controllo della qualità)	50,00%
Che suggeriscono l’utilizzo di diverse tecnologie per confermare il “dato” (in particolare per i casi di varianti a significato incerto - VUS)	81,30%
Contenenti criteri specifici per interpretare il significato clinico delle varianti (es. quelli sviluppati dall’Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles - ENIGMA)	81,30%
Che suggeriscono metodologie quali il sequenziamento Sanger e/o il Next Generation Sequencing – NGSNo	93,80%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

Approfondendo ancora, il laboratorio presenta valori più che discreti (+**70%**) su tre voci della tabella riportata di seguito (Tab. 35). Nel **57,90%** il laboratorio procede sia *ad una raccolta sistematica e centralizzata delle varianti BRCA osservate, al fine di contribuire alla miglior classificazione delle stesse* sia ad indicare nel referto il significato clinico della variante di sequenza identificata nei geni BRCA mediante un sistema a 3 o a 5 classi.

Tab.35 – Attività del laboratorio

Partecipa a programmi esterni di controlli di qualità	78,90%
Esplicita, comunica o rende evidenti le modalità di interpretazione delle varianti BRCA, costituzionali e/o somatiche, attraverso la disponibilità pubblica dei protocolli di refertazione	73,70%
Procede ad una raccolta sistematica e centralizzata delle varianti BRCA osservate, al fine di contribuire alla miglior classificazione delle stesse	57,90%
Indica nel referto il significato clinico della variante di sequenza identificata nei geni BRCA attraverso analisi in silico, ricerche di letteratura e modelli probabilistici	89,50%
Indica nel referto il significato clinico della variante di sequenza identificata nei geni BRCA mediante un sistema a 3 o a 5 classi	57,90%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

La **totalità dei laboratori** redige i referti secondo *raccomandazioni vigenti di buona pratica di laboratorio* indicando *in modo comprensibile anche per la persona l'interpretazione del risultato del test genetico* (Tab. 36)

Tab. 36 – Indicazione comprensibile del risultato del test BRCA

Nel referto di laboratorio è indicata in modo comprensibile anche per la persona l'interpretazione del risultato del test genetico?	SI	NO
	100%	0%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

Infine il **79,2%** dei rispondenti dichiara che *il referto di laboratorio è accompagnato da una “relazione genetica” che spiega in modo semplice il significato della variante genetica individuata*; la **relazione genetica** non è presente nel **12,5%** dei casi mentre nell'**8,30%** è allegata *solo in alcuni*.

2.6 Tempi di attesa⁴⁴ per il cittadino

Una volta avuta la prescrizione, la **persona in cui è presente la diagnosi di tumore**, accede al test BRCA in 1 caso su 10 (**12,5%**) **entro le 24 ore**; in 1 caso su 2 entro **7 giorni (50,0%)**; nel **16,7%** delle situazioni **entro un mese**. Accede al test BRCA 1 caso su 5 **circa un mese dopo la richiesta** (20,8%) (Tab. 37). I tempi di attesa per sottoporsi al test sono i medesimi nella fascia **“24 ore” e “un mese” anche per i soggetti sani** ma una latenza temporale si riscontra invece nel range dei **“7 giorni”** ove l'accesso per il soggetto sano, avviene in 1 caso su 3 (**33,3%**) e in quasi 2 casi su 5 (**37,5%**) **“circa un mese dopo la richiesta”**.

Tab. 37 – Tempi di attesa per sottoporsi al test BRCA

Una volta prescritto, entro quanto tempo mediamente la persona è sottoposta al test BRCA:	Entro 24 ore	48 – 72 ore	7 giorni	Un mese	Circa 1 mese dopo la richiesta
SOGGETTO CON DIAGNOSI di TUMORE	12,5%	0,0%	50,0%	16,7%	20,8%
SOGGETTO SANO	12,5%	0,0%	33,3%	16,7%	37,5%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

Una volta che le persone si sono sottoposte al test BRCA, **i tempi di refertazione** sono anche qui distribuiti su più fasce temporali.

⁴⁴ I tempi di attesa sono stati suddivisi in tre principali momenti: il primo fa riferimento al tempo che intercorre tra la prescrizione e l'attesa per sottoporsi al test BRCA; il secondo al tempo che intercorre tra l'analisi del campione prelevato e la “risposta-referto” da parte del laboratorista e l'ultimo al tempo che intercorre tra la consegna della “risposta-referto” al professionista o alla persona e la lettura/interpretazione del referto.

Le differenze significative riguardano l'attesa **“entro un mese”** in 1 caso su 3 (**33,32%**) per il soggetto con diagnosi contro 1 caso su 4 (**25%**) per il soggetto sano (tab. 38).

La refertazione ad **“oltre due mesi”**, confrontando le due classi di soggetti, mostra uno scostamento di +8,31%.

Tab.38 – Tempi di refertazione del test BRCA

La refertazione del test BRCA da parte del laboratorio avviene mediamente:	entro 15 giorni	entro un mese	entro due mesi	oltre due mesi
SOGGETTO CON DIAGNOSI di TUMORE	8,33%	33,32%	20,83%	37,52%
SOGGETTO SANO	8,33%	25,00%	20,83%	45,83%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

La consegna del risultato del test BRCA, se positivo, avviene da parte del Centro **entro qualche giorno** in 2 casi su 5 (**41,67%**); in poco più di 1 caso su 10 **entro le due settimane** (**16,67%**); nel **20,83%** **entro ed oltre un mese** (tab. 39).

Tab. 39 – Tempi per la consegna del risultato

La consegna del risultato del test BRCA da parte del Centro alla persona avviene mediamente:	Entro qualche giorno	Entro 2 settimane	Entro 1 mese	oltre un mese
[TEST POSITIVO]	41,67%	16,67%	20,83%	20,83%
[TEST NEGATIVO]	20,83%	25,00%	29,17%	25,00%
[TEST NON INFORMATIVO]	20,83%	25,00%	25,00%	29,17%
[VUS]	25,00%	25,00%	25,00%	25,00%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

Quando il test è **negativo**, la consegna del referto avviene in **1 caso su 5 entro qualche giorno**, in 1 caso su 4 (**25,00%**) entro le due settimane o oltre un mese; nel **29,17%** entro un mese.

I test BRCA **negativi e non informativi** condividono le prime due fasce temporali ma i **valori sono completamente invertiti** nei casi riferiti ad “entro un mese” e “oltre un “mese”. L’ipotesi dell’inversione di tendenza è probabilmente da ricercare nelle priorità che il centro individua rispetto alle situazioni “delicate” sotto il profilo della comprensione ed interpretazione del risultato. Tale ipotesi tuttavia non trova riscontro per le **VUS**, che offrono punteggi identici tra loro (**25%**) su tutte le fasce.

Affrontando la domanda sui **costi** che la persona “sana” sostiene per sottoporsi al test BRCA, il **16,7%** dei centri risponde affermativamente, collegandoli ad un **ticket di valore medio pari a €63** (tab. 40).

Tab. 40 – Costi per sottoporsi al test BRCA

Per sottoporsi al test BRCA, è previsto un costo a carico della persona?	SI	NO
	16,7%	83,3%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

2.7 Consenso informato e cura della riservatezza

Il test BRCA può essere effettuato solo dopo che la persona avrà manifestato in forma scritta il proprio **consenso informato** e avrà ricevuto oltreché compreso tutte le informazioni su rischi, benefici, limiti e implicazioni. L’**87,50%** degli intervistati utilizza un protocollo di comunicazione e raccolta di consenso scritto prima di sottoporre la persona al test BRCA mentre, in 1 caso su 10 (**12,50%**), **tale procedura non risulta essere la norma**, portandosi dietro tutte le ipotizzabili conseguenze di un passaggio

di informazioni “*da chi ne sa di più verso chi ne sa di meno, senza prevedere feedback.*”⁴⁵.

Tab. 41 – Consenso informato

È utilizzato un protocollo di comunicazione e raccolta di consenso scritto prima di sottoporre la persona al test BRCA?	SI	NO
	87,50%	12,50%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

A coloro che hanno risposto affermativamente, è stato chiesto quali voci riportate nella tabella 42 (Tab. 42) fossero in esso contenute. Ad eccezione delle due indicate in verde che raggiungono un valore **superiore al 70%**, appare chiaro come sia **necessario uno sforzo maggiore nella formulazione** del documento, rivolto alla persona. In particolare andrebbero migliorate le...*informazioni su potenzialità del test atto a rilevare per se stessi e per...* e le *informazioni circa le modalità di comunicazione degli esiti...*ferme entrambi al **66,67%**.

⁴⁵Cfr. Cittadinanzattiva, “*Un Consenso davvero Informato - Raccomandazioni per un effettivo percorso di acquisizione del Consenso Informato*”, 2018 - https://www.cittadinanzattiva.it/files/notizie/salute/Documento_Consenso_Informato_16_febbraio_def.pdf

Tab. 42 – Contenuti del consenso informato

Il protocollo contiene:	SI	NO
Informazioni circa i potenziali benefici in termini terapeutici in caso di un trattamento con un PARP inibitore (es. carcinoma ovarico)	50,00%	25,00%
Informazioni su potenzialità del test atto a rilevare per se stessi e per i propri familiari la presenza di una condizione di alto rischio di sviluppare un altro tumore	66,67%	12,50%
I tempi e le modalità di acquisizione del consenso all'esecuzione del test BRCA, secondo volontà del soggetto	58,33%	20,83%
Informazioni circa la disponibilità ad approfondire tutti i diversi aspetti prima della decisione (es. scelta di comunicare o meno l'esito del test ad altri familiari)	70,83%	4,17%
Informazioni circa le modalità di comunicazione degli esiti del test genetico	66,67%	8,33%
Informazioni sulla conservazione dei campioni	50,00%	20,83%
Possibilità di revocare il consenso in qualsiasi momento	70,83%	4,17%
Informazioni sull'analisi di altri geni, oltre ai BRCA	58,33%	16,67%

Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

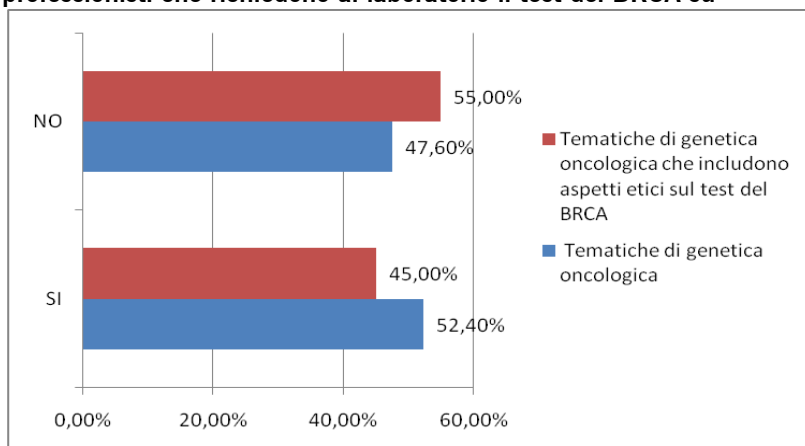
2.8 Formazione del personale

Si è detto come nel campo della genetica oncologica sia doveroso possedere specifiche competenze e che oltre ai genetisti medici diverse sono le figure professionali coinvolte in tali percorsi.

Per questi motivi, la **formazione professionale e l'aggiornamento** su specifiche conoscenze rappresenta un investimento essenziale volto ad evitare che le persone ricevano indicazioni non corrette o non esaustive, in primis sotto il profilo scientifico.

Rispetto a ciò, i dati (Graf. 13) segnalano ancora **un impegno residuale** tant'è che, negli ultimi due anni, solo in 1 caso su 2 (**52,4%**) sono stati realizzati *corsi di formazione per professionisti che richiedono al laboratorio il test del BRCA* e in meno di 1 caso su 2 (**45%**) sono state affrontate tematiche di genetica oncologica che includono aspetti etici sul test del BRCA.

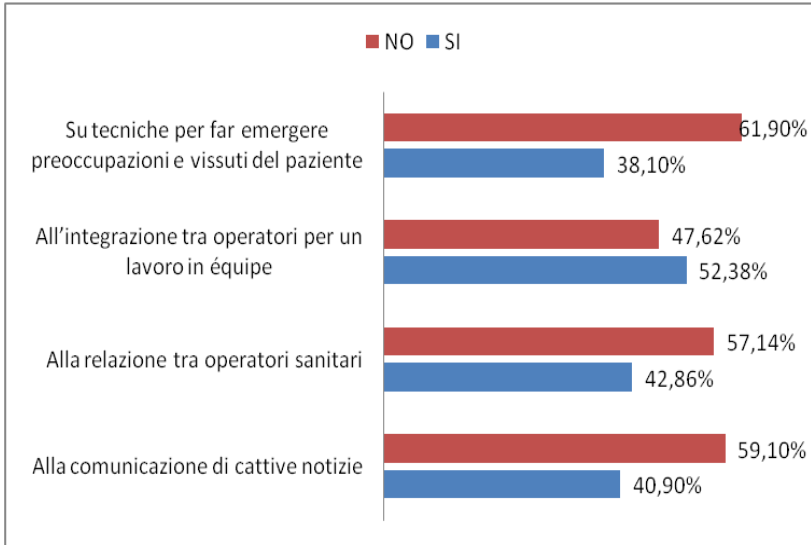
Grafico 13–Realizzazione (2016-2017) di ...corsi di formazione per professionisti che richiedono al laboratorio il test del BRCA su



Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

Anche sul fronte delle **capacità comunicative** non va meglio e più in generale su tutti quei temi collegati agli **aspetti psicologici** così come quelli relativi alla corretta gestione delle **dinamiche relazionali** tra operatori sanitari (Graf. 14).

Grafico 14 – Realizzazione(2016-2017) di...corsi di formazione per professionisti:



Fonte: “TEST GENETICI: tra PREVENZIONE e DIRITTO alle CURE” - Focus Test BRCA, 2019

CONCLUSIONI e PROPOSTE

L'obiettivo della presente indagine è stato quello di **fare chiarezza dal punto di vista civico** sull'accesso al test BRCA, conoscerne e valorizzare i possibili benefici che le persone potrebbero ricevere in termini di prevenzione, comprendendo allo stesso tempo, quanto sia matura e strutturata l'organizzazione dei servizi sanitari. Una molteplicità di fattori può essere alla base dello sviluppo dei tumori; tra questi, i fattori genetici rivestono un ruolo centrale per alcune specifiche neoplasie: tumore della mammella e dell'ovaio possono insorgere per diversi motivi ma se nella persona è presente una variante patogenetica dei geni BRCA1 e BRCA2, il rischio di ammalarsi aumenta.

In presenza della variante BRCA, esistono scelte e strategie cliniche da adottare, talvolta irreversibili ed è per tali motivi che non basta eseguire il test BRCA ma è fondamentale saper leggere

il risultato ed essere certi che, a qualsiasi persona positiva al test, siano offerte garanzie di diagnosi precoce e cura, evitando l'ulteriore rischio della mancata presa in carico.

Una lettura di insieme dei dati sull'organizzazione dei servizi ha evidenziato uno sforzo a implementare formalmente le reti oncologiche (presenza=**70,83%**) e le reti dei centri di senologia (impegno a costituirsi=**57,14%**). Una formale **rete di Servizi di Genetica Medica** è riferita in misura minore (**21,43%**) ma si è detto come tale dato possa rappresentare un bias in virtù del ruolo rivestito dai rispondenti.

Quasi 1 centro su 2 (**47,83%**) ha dichiarato di non avere un *programma di stratificazione del rischio per l'attivazione di percorsi mirati di prevenzione* mentre ove il programma è presente, si registra un quadro disomogeneo caratterizzato da singole iniziative aziendali e/o regionali.

Il sistema informatizzato dialoga discretamente con i professionisti ma l'operatività e le potenzialità non sono pienamente sfruttate; il **medico di medicina generale** (NO MMG=**55,56%**) è ancora poco coinvolto nei percorsi, così come molti professionisti che operano sul territorio.

Relativamente agli screening organizzati esiste un *percorso volto ad approfondire il proprio rischio eredo-familiare* nel **16,67%** delle situazioni **a livello aziendale**, nel **12,50% a livello regionale** e nel **20,83% in entrambe i casi**. Le persone hanno la *possibilità di approfondire informazioni su prevenzione, diagnosi e cura dei tumori rari e dei tumori solidi eredo-familiari dell'adulto* (**83,33%**) ma il percorso è *definito e standardizzato* solo nel **41,67%** delle situazioni e in caso di rischio superiore alla popolazione generale, prevede *la presa in carico con accesso gratuito* (esenzione) agli esami raccomandati e ai possibili trattamenti **solo in 1 caso su 4**.

Venendo al tema dell'accesso al test BRCA, l'indagine ha evidenziato una fisiologica differenza di "comportamento" da parte dei centri: ad esempio, quando utilizzati, tra i **criteri** per "candidare" le persone al test BRCA, spicca il **61,90%** che indica *un approfondimento attraverso la Consulenza Genetica Oncologica (CGO) della storia familiare e della condizione individuale di rischio*.

L'**87,50%** dei centri intervistati prescrive il test BRCA; nel 2017 sono **11-25 le richieste (38,10%** dei rispondenti); altri centri (**19,05%**) collocano le prescrizioni nella fascia **51-90** fino ad arrivare a **91-120 (14,29%)**. Dopo la prescrizione, è possibile effettuare il test BRCA all'interno del centro nel **29,17%** delle situazioni; tra questi il **54,14%** effettua il test BRCA su “sangue periferico” mentre il **42,86%** “sangue periferico e tessuto tumorale”. Rispetto al numero di prescrizioni, meno disponibili sono i dati relativi al numero totale di test BRCA **effettuati**.

I soggetti più frequentemente sottoposti al test BRCA hanno **36-49 anni (66,67%)**, seguono quelli tra **50-69 anni (12,50%)** e infine quelli tra i **18 e i 35 anni (8,33%)**.

Il numero medio di test BRCA richiesti a **scopo diagnostico** è di **51,1** mentre per l'**indirizzo terapeutico** è di **21,4**. Entrambe i valori potrebbero essere incrementati ma il secondo è evidentemente ancora “contenuto” se si considera che alcune tipologie di pazienti, positive al test BRCA, presentano un beneficio al trattamento con PARP inibitore, superiore a quelle in cui non sono state riscontrate varianti patogenetiche.

Ai familiari di persone risultate positive al test diagnostico viene proposto il test BRCA nell'**83,3%** delle situazioni. Secondo l'esperienza dei rispondenti, il test BRCA è esteso anche ai familiari “molto di frequente” in 1 caso su 2 (50%), fatto salvo il diritto ad ottenere il rispetto della confidenzialità e della privacy.

A richiederlo è nel **70,80%** dei casi l'**oncologo**, seguito dal **genetista medico nel 45,90%** e dal **ginecologo con competenze oncologiche nel 29,20%**. *Nelle diverse fasi che potrebbero condurre ad una diagnosi clinica di tumore ereditario*, il **29,20%** dichiara di **non agire in un contesto multidisciplinare**, inoltre all'interno dell'équipe, nel **41,20%** dei casi è assente il case manager.

La consulenza genetica oncologica (CGO) è offerta dal **54,20%** dei centri; quelli che offrono un servizio di CGO garantiscono la **presa in carico completa della persona fin dalla fase pre-test nel 92,30% dei casi**.

C'è molto da lavorare sulle informazioni fornite alla persona in merito a *aspetti collegati all'eventuale risultato positivo del test BRCA*; confrontando i centri con un servizio di CGO e quelli

senza, si notano importanti scostamenti in almeno in **due ambiti**: uno su *come compiere scelte scientificamente corrette* (**76,90% contro il 54,50%**), l'altro su *come compiere scelte soddisfacenti in relazione alla qualità della vita* (-21%).

I colloqui sulle persone sono previsti in almeno in **7 casi su 10** ma l'offerta non è "sistematica" perché non obbligatoria e nel **61,50%** può dipendere dalla richiesta spontanea del soggetto.

Venendo al risultato del test BRCA, nei casi in cui sia "non informativo" o "non conclusivo", è generalmente il centro a rimanere in contatto con la persona (**87,50%**) ma sussistono allo stesso tempo, casi (**25%**) in cui il laboratorio potrà eventualmente proporre nuove indagini, qualora ci fossero aggiornamenti a livello genetico.

Tra i professionisti che comunicano il risultato ci sono nell'ordine di risposta il genetista medico (**58,30%**) e l'oncologo (**54,20%**); questi sono affiancati dallo **psiconcologo** nel **34,80%** se il risultato è positivo mentre nel **56,50%** dei casi, lo psiconcologo non affianca il professionista durante la restituzione del risultato del test BRCA ma non è escluso che tale figura possa intervenire nelle successive fasi del percorso.

Rispetto alla presa in carico e alla gestione del rischio delle persone che si sottopongono al test genetico, in **1 centro su 4** (**25%**) non sono attive *misure di sorveglianza clinica e strumentale secondo le linee guida regionali, nazionali o internazionali e in multidisciplinarietà*.

Nei centri ove le misure esistono, solamente il **58,33%** **prevede un percorso per la gestione di soggetti con predisposizione genetica alla sindrome dei tumori della mammella e dell'ovaio**, tuttavia, tali percorsi **non sono sempre formalizzati (NO=44,44%)**.

Di contro, i centri che presentano un documento formalizzato riferiscono di un **PDTA** all'interno del quale alcuni elementi prioritari rispetto alla gestione e presa in carico delle persone, non sono chiaramente esplicitati: si consideri inoltre che ... *le varie fasi del percorso individuato sono verificate mediante Audit programmati, in un'ottica di miglioramento...* nel **20%** dei casi.

Il **75%** dei centri offre **strategie per gestire il rischio** ma tranne

rare eccezioni (D99=20,83% e DRG chirurgia preventiva=16,67%), queste **sono completamente a carico della persona “sana”** alla quale è fornita **informazione sui costi nel 66,7%**. Il dato presenta zone grigie: l'impressione è che per la chirurgia di riduzione del rischio manchi una **specificata tariffa codificata a livello regionale** per le persone con un alto rischio genetico. A fronte della possibilità di optare per la chirurgia di riduzione del rischio, la persona è assistita dallo psiconcologo (**80%**), nel **20%** dall'esperto di oncofertilità e nel **65%** dal chirurgo plastico o oncoplastico.

Infine, secondo il **70,80%** degli intervistati, non è presente un **registro tumori ereditari** ma la Legge n. 29 del 22 marzo 2019 lascia ben sperare come questi dati potranno essere oggetto di studio.

L'approfondimento sui laboratori ha messo in luce come il **25%** dei centri possieda un **laboratorio interno** alla struttura; il **laboratorio esterno** al centro ha sede nella **stessa provincia** solo nel **33,33%** dei casi e nella **stessa regione** in 1 caso su 2.

Ci sono inoltre centri (**16,69%**) che fanno riferimento ad un **laboratorio sito fuori regione** ma i motivi di tale ricorso non sono stati approfonditi.

I protocolli utilizzati dal laboratorio descrivono come *suddividere gli spazi in modo da evitare contaminazioni tra campioni* solamente nel **56,30%** dei casi e *indicano i “QC Point” per evitare scambi di campioni* in 1 caso su due. Il **20%** non esplicita nel protocollo i *criteri per interpretare il significato clinico delle varianti e l'utilizzo di diverse tecnologie* per confermare il “dato” (in particolare per le VUS).

Solo il **57% dei laboratori** *procede ad una raccolta sistematica e centralizzata delle varianti BRCA osservate, al fine di contribuire alla miglior classificazione delle stesse* e ciò non aiuta a ridurre gli errori legati ai limiti delle conoscenze attuali.

I tempi di attesa per il cittadino evidenziano difformità che avrebbero meritato un'ulteriore analisi: il **12,5%** delle persone, se è già presente una diagnosi di tumore, accede al test BRCA **entro le 24 ore dopo la richiesta** e nel **37,52%**, il referto arriva **oltre due mesi dopo**. Tra i soggetti “sani”, il **33,3%** accede entro 7 giorni ma nel **45,83%** la refertazione avviene **più di due mesi**

dopo. A questi tempi vanno aggiunti quelli per la consegna del risultato: nel **20,83%** dei casi, se il test è positivo, si attende almeno un mese; solo il **41,67%** riceve il risultato entro qualche giorno. Per i “non informativi”: il **29,17%** dei centri consegna il risultato “oltre un mese dopo”; perplessità emergono per le “VUS”: si registra una distribuzione delle tempistiche troppo lineare su tutte le quattro fasce considerate (**25%**).

Infine il ticket per le persone sane che si sottopongono al test BRCA è di circa **€63** ma il dato potrebbe essere incompleto poiché solo tre centri hanno esplicitato un costo di riferimento.

L'indagine si avvia alla conclusione analizzando il tema del **consenso informato e cura della riservatezza: l'87,50%** degli intervistati utilizza un *protocollo di comunicazione e raccolta di consenso scritto prima di sottoporre la persona al test BRCA* mentre, in 1 caso su 10 (**12,50%**), tale procedura non risulta essere la norma. Pur rilevando un buon impegno sul contenuto del consenso informato, è **necessario uno sforzo maggiore nella sua formulazione** migliorando le...*informazioni su potenzialità del test atto a rilevare per se stessi e per i propri familiari la presenza di una condizione di alto rischio di sviluppare un altro tumore...* e le *informazioni circa le modalità di comunicazione degli esiti...* entrambe ferme al **66,67%**.

Infine, c'è purtroppo un'attenzione **residuale alla formazione professionale:** negli ultimi due anni, solo il **52,4%** dei centri ha realizzato *corsi di formazione per professionisti che richiedono al laboratorio il test del BRCA* e il **45%** ha affrontato *tematiche di genetica oncologica che includono aspetti etici sul test del BRCA*. Percentuali basse emergono anche su temi collegati agli **aspetti psicologici** quali ad esempio *tecniche per far emergere preoccupazioni e vissuto del paziente (NO=61,90%)* e *corretta gestione delle dinamiche relazionali tra operatori sanitari*.

Sulla scorta di quanto riportato nel presente documento, si ritiene fondamentale l'individuazione da parte di ciascuna Regione di centri di riferimento per l'esecuzione ed interpretazione del test BRCA; l'impegno a rendere formalmente accreditate le Linee Guida delle Società Scientifiche secondo quanto stabilito dalla Legge Gelli e successive integrazioni; l'avvio di percorsi

assistenziali capaci di identificare e prendere in carico i soggetti portatori di variante, al fine di poter assicurare loro una gestione complessiva del caso.

Raccomandiamo pertanto al Ministero della Salute (in particolare alla Direzione generale della *Prevenzione Sanitaria*, alla Direzione generale della *Programmazione Sanitaria*), **AGENAS e alle Regioni** (ciascuna per la propria competenza) di:

1. Istituire al più presto un **tavolo di lavoro** allo scopo di produrre un documento d’indirizzo che definisca chiaramente ruoli, competenze, tempistiche ed attività su tutti i livelli di intervento sanitario e ove siano chiaramente esplicitati:

a) **Criteri di accesso** al test BRCA che rafforzino la dimensione nazionale ed assicurino equità e uniformità di opportunità ai cittadini su tutte le Regioni;

b) **Tempi certi** di accesso al test BRCA, di refertazione e restituzione del risultato medesimi per tutte le Regioni, allineando questi alle esigenze cliniche di pazienti e familiari, alla valorizzazione di quei laboratori che rispondono a specifici standard di qualità, alle competenze dei professionisti ed ai volumi di attività.

b.1) Nell’individuare le tempistiche assumeranno particolare rilevanza indicazioni che chiariscano le **priorità di accesso** al test BRCA rispetto all’offerta rivolta a:

- Pazienti che potrebbero beneficiare di terapie mirate;
- Pazienti in attesa di decisione sul tipo di intervento chirurgico (es., quadrantectomia verso mastectomia)

Per farlo si raccomanda di prendere a riferimento le esperienze di governo di alcune regioni che hanno da tempo attivato percorsi definiti e standardizzati.

1.1 Garantire la **partecipazione al tavolo di lavoro** nazionale di rappresentanti delle società scientifiche che hanno redatto Linee Guida e Raccomandazioni per l’implementazione del test BRCA, documenti che ad oggi

insieme a quelli della comunità scientifica internazionale, rappresentano l'unico riferimento adottato dai professionisti.

1.2 Prevedere al contempo la **partecipazione concreta** delle associazioni di cittadini e pazienti al tavolo di lavoro, promuovendo forme permanenti di coinvolgimento e riconoscendo loro il "contributo civico" come parte integrante alla stesura del documento di indirizzo.

1.3 Promuovere iniziative per avviare nell'ambito dei **programmi di screening mammografico** percorsi di valutazione del profilo di rischio genetico al fine di identificare le donne potenzialmente ad alto rischio genetico.

2. Stabilire i **requisiti minimi di presa in carico e di gestione** delle persone ad alto rischio ereditario, ponendo attenzione su coloro che hanno già ricevuto una diagnosi di tumore **ma anche sulle persone "sane"** che, dopo l'acquisizione del risultato del test genetico, potrebbero essere inserite in percorsi che prevedono **strategie di prevenzione** (es. sorveglianza attiva e chirurgia di riduzione del rischio).

2.1 Tali **requisiti** dovranno essere considerati vincolanti per tutte le Regioni e in particolar modo per la predisposizione e implementazione dei PDTA.

2.1.2 I **PDTA regionali** dovranno prevedere indicatori di processo, capaci di misurare e monitorare l'intero percorso di approfondimento volto alla valutazione e gestione del rischio ereditario.

3. Estendere in tutte le Regioni l'esenzione "**D99**", rendendo gratuita la sorveglianza attiva per le persone sane (uomini compresi) in cui è presente una variante patogenetica dei geni BRCA.

3.1 Invitare tutte le Regioni a fissare una specifica tariffa (**DRG**) per la chirurgia di riduzione del rischio oncologico, evitando dunque la mancata adesione da parte delle persone sane alle possibili opzioni preventive.

4. Certificare sul territorio nazionale **i centri** in cui viene eseguita la consulenza oncogenetica e/o il test BRCA.

Nell'individuazione di questi, si suggerisce di tener conto di **ambulatori specialistici** che abbiano negli anni raggiunto un elevato grado di esperienza ed **anche ma non solo**, di strutture all'interno delle quali è possibile effettuare sia attività cliniche sia di laboratorio, al fine di assicurare ai cittadini una migliore offerta dei servizi e agire in un'ottica di ottimizzazione delle risorse.

4.1 Rendere pubblica la **mappatura nazionale** per orientare correttamente le persone verso strutture che possano valutare il loro caso, contribuendo così anche ad una riduzione degli spostamenti fisici.

5. Potenziare, in base alla Legge n. 29 del 22 marzo 2019, il **registro dei tumori** (aziendale o regionale) facendo confluire al suo interno i dati con la storia clinica dei soggetti che presentano una variante genetica BRCA1 o BRCA2, allo scopo di monitorarne la storia naturale e promuovendo un'analisi delle informazioni, tale da migliorare il governo clinico e l'intera programmazione sanitaria.

6. Promuovere una sinergica **collaborazione tra specialisti** dei centri e il massimo raccordo tra specialisti di diverse discipline, **compresi quelli operanti sul territorio**, ponendo un'attenzione particolare al ruolo che potrebbero rivestire i **medici di medicina generale** e con l'obiettivo di assicurare una qualità dell'assistenza sanitaria basata su un approccio integrato e multidisciplinare.

6.1 Per fare ciò è auspicabile un ulteriore sforzo mirato a potenziare **l'organizzazione dei servizi in rete** anche mediante, ma non solo, l'utilizzo di tutti gli strumenti di informatizzazione sanitaria di cui si dispone.

6.2 Alzare l'attenzione, fatta salva la centralità dell'equipe multidisciplinare, sul **supporto psicologico** per le persone ad alto rischio genetico e garantire pertanto loro, una gestione complessiva centrata sull'ascolto che permetta di affrontare con piena consapevolezza le scelte e tutte le implicazioni di carattere fisico, emotivo e relazionale.

7. Promuovere in collaborazione con associazioni di cittadini e pazienti, una capillare attività di **informazione e comunicazione** rivolta ai cittadini sul significato del test BRCA all'interno dei percorsi di oncogenetica; su ciò che comporterebbe l'identificazione di una variante BRCA; sulla **possibilità di e su come** intraprendere percorsi di sorveglianza attiva o di chirurgia di riduzione del rischio; sulle opportunità terapeutiche, operando con energia nella riduzione di tutte quelle condizioni (compreso il ricorso al "privato") che mettono in discussione il principio di universalismo ed uguaglianza sociale.

8. Sfruttare appieno le opportunità della **formazione professionale**, investendo in percorsi mirati (ma anche trasversali), facendo in modo che gli **aggiornamenti** siano **programmati e costanti** in virtù dei più recenti studi sul rischio ereditario e promuovendo di conseguenza, uno scambio corretto dell'acquisizione delle informazioni tra tutti gli attori coinvolti.

PRINCIPALI FONTI di RIFERIMENTO

aBRCAdabra, **Europa Donna**, *Linee Guida Regionali per l'identificazione e la presa in carico dei soggetti a rischio ereditario di cancro della mammella e dell'ovaio*, 2017

aBRCAdabra, <http://www.abrcadabra.it/>

ACTO ONLUS, <http://www.acto-italia.org/it>

Agenzia Europea del Farmaco (EMA) - <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/lynparza>

AIOM - SIGU - SIBIOC - SIAPEC-IAP, *Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nei percorsi assistenziali e terapeutici delle pazienti con carcinoma ovarico*, 2015.

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 – SIGU, *Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte*, 2013

AIOM, Fondazione AIOM, *Opuscolo “Tumori della mammella e dell’ovaio il ruolo del test BRCA”*, 2017

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

AIOM, *Libro Bianco VIII Edizione, Carta dei Servizi dell’Oncologia Italiana*, 2017.

AIOM, *Linee Guida Neoplasie della Mammella*, 2017

AIOM - CIPOMO, *Processi Organizzativi, Percorsi e Reti*, 2016

AIRC, <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/tumore-delle-ovaie>

B. Pasini, P. Zola et al., *Analisi dei geni BRCA1 e BRCA2 nelle donne affette da tumore sieroso pelvico di alto grado*, Dipartimento Rete Oncologica Piemonte e Valle d’Aosta, 2017

Cittadinanzattiva, *“Un Consenso davvero Informato - Raccomandazioni per un effettivo percorso di acquisizione del Consenso Informato”*, 2018

https://www.cittadinanzattiva.it/files/notizie/salute/Documento_Consenso_Informato_16_febbraio_def.pdf

Cittadinanzattiva, *Carta Europea dei Diritti del Malato –* https://www.cittadinanzattiva.it/files/corporate/europa/carta/carta_europa_diritti_malato.pdf

Cittadinanzattiva, *Monitoraggio Civico delle Strutture Oncologiche*, a cura di: V. Fava, Roma, 2017.

Collegio Italiano dei Senologi, *Linee Guida Carcinoma mammario eredo-familiare*, 2016

Comitato Nazionale di Bioetica, *Orientamenti bioetici per i test genetici sintesi e raccomandazioni*, Roma 1999.

Comitato Nazionale di Bioetica, *Test genetici di suscettibilità e Medicina personalizzata*, Roma, 2010. *della mammella e dell’ovaio*, 2017

E. Iannelli et al., *Test genetico (BRCA) per valutare il rischio di tumore della mammella e dell’ovaio: stato dell’arte e criticità*, in “10° Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici”. Roma, 2018.

FISMELAB, *Documento “Il Laboratorio di Genetica Medica ed i requisiti per la sua direzione”*, 2017 - <http://www.fismelab.org/wp-content/uploads/2017/05/laboratorio-geneticamedica-requisiti-per-la-sua-direzione.pdf>.

Gazzetta Ufficiale, Legge 22 marzo 2019, n. 29 - <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/04/05/19G00036/sg>.

In Salute News - <https://www.insalutenews.it/in-salute/tumore-dellovaio-in-italia-solo-il-65-delle-donne-esegue-il-test-genetico/>

L. Ciuffreda et al., *Predisposizione genetica nelle neoplasie del colon e della mammella*, in Rassegna – “M.D. Medicinae Doctor” n°25, 2007

ONDA, *“Test BRCA: Call to Action per la Prevenzione e Cura del Carcinoma Ovarico e della Mammella”*, 2017.

ONDA, *Cancro al seno. Studio stima il rischio per mutazioni BRCA1 e BRCA2*, in: <https://www.ondaosservatorio.it/cancro-al-seno-studio-stima-rischio-mutazioni-brca1-brca2/>, 2017.

ONDA, *I Tumori Eredo-familiari della Mammella e dell'Ovaio*

Rete Oncologica Piemonte Valle d'Aosta, <http://www.reteoncologica.it/>

Servizio Sanitario Regione Emilia-Romagna, Scheda A in: http://salute.regione.emilia-romagna.it/screening/tumori-femminili_2018/rischio-eredo-familiare

Servizio Sanitario Regione Emilia-Romagna, *Opuscolo Familiarità per il tumore della mammella*, 2013

Servizio Sanitario Regione Emilia-Romagna, *“Protocollo assistenziale nelle donne a rischio ereditario di tumore della mammella e/o ovaio”*, 2014 I^a Edizione - 2016 II^a Edizione

Servizio Sanitario Regione Veneto, *PDTA della Rete Oncologica Veneta per pazienti affetti da tumori eredo-familiari*

SIGU, *L'interpretazione delle varianti di sequenza in geni di predisposizione a tumori: indicazioni operative per il laboratorio diagnostico*, 2016

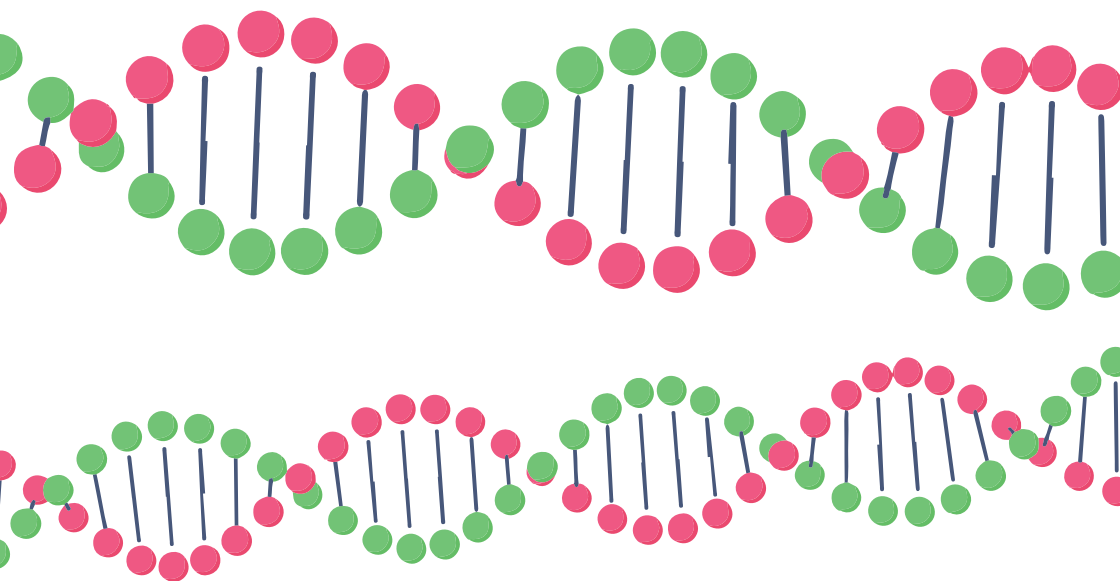
RINGRAZIAMENTI

Questo lavoro ha potuto contare sull'esperienza e conoscenza di **esperti della materia**, rappresentanti di **Società Scientifiche e Associazioni di pazienti**, cui vanno i più sinceri ringraziamenti: *Almerino Petrolati, Antonio Russo, Cristina Oliani, Domenica Lorusso, Laura Cortesi, Anita Caruso, Elisabetta Sestini, Ilaria Sabatucci, Liliana Varesco, Maurizio Genuardi, Mauro Truini, Nicoletta Cerana, Ornella Campanella, Paolo Zola, Roberto Saccozzi, Sandro Pignata, Valentina Calò.*

Un ringraziamento per la collaborazione fattiva è rivolto alle **sedi regionali di Cittadinanzattiva**: *Alessio Terzi, Annamaria Maiorano, Giuseppe Greco, Lorenzo Latella, Silvana Stecca, Virginia Alibrandi.*

Un ringraziamento particolare a: *Antonio Gaudio*, *Anna Lisa Mandorino* e *Francesca Moccia* per aver risposto puntualmente alle esigenze e contingenze con sensibilità; *Maria Vitale* e *Maria Eugenia Morreale* per la definizione e finalizzazione dello strumento e per il supporto all'analisi dei dati; *Alessia Squillace* per essere più di una collega, sempre pronta a dare una mano nel bisogno; *Cristiana Montani Natalucci* per l'organizzazione delle fasi progettuali e per la rara capacità di “insight” che la contraddistingue; *Valeria Fava* per la capacità di far circolare le esperienze e le competenze.

Infine grazie agli staff degli Uffici di Cittadinanzattiva che hanno reso possibile la realizzazione e diffusione del presente lavoro e in particolare: *Alessandro Cossu*, *Aurora Avenoso*, *Lorenzo Blasina*, *Luana Scialanca*, *Linda Cocciolo* e *Marianna Sarruso*.



con la collaborazione di



con il contributo non condizionato di

