

**DETERMINA DEL DIRETTORE DELLA
AREA VASTA N. 4
N. 58/AV4 DEL 23/01/2019**

**Oggetto: Protocollo di collaborazione fra Area Vasta 4 e Azienda Ospedaliero
Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona per l'integrazione dei percorsi diagnostici,
terapeutici e osservazionali dei pazienti oncologici - stipula**

**IL DIRETTORE DELLA
AREA VASTA N. 4**

.....

VISTO il documento istruttorio, riportato in calce alla presente determina, dal quale si rileva la necessità di provvedere a quanto in oggetto specificato;

RITENUTO, per i motivi riportati nel predetto documento istruttorio e che vengono condivisi, di adottare il presente atto;

VISTA l'attestazione del Dirigente / Responsabile della Ragioneria / Bilancio in riferimento al bilancio annuale di previsione;

- D E T E R M I N A -

1. di approvare e sottoscrivere digitalmente lo schema di protocollo di collaborazione per l'integrazione dei percorsi diagnostici, terapeutici e osservazionali dei pazienti oncologici tra l'Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti Umberto I, G.M. Lancisi, G. Salesi di Ancona e l'Area Vasta 4 ASUR di Fermo, di cui all'allegato 1 che costituisce parte integrante e sostanziale del presente atto;
2. di dare atto che dall'adozione del provvedimento e dalla sottoscrizione del suddetto Protocollo non derivano nuovi o maggiori oneri;
3. di trasmettere il presente atto alle Unità Operative interessate, per il seguito di competenza;
4. di dare atto che la presente determina non è sottoposta a controllo ai sensi dell'art. 4 della Legge 412/91 e dell'art. 28 della L.R. 26/96 e s.m.i.;
5. di trasmettere il presente atto al Collegio Sindacale a norma dell'art. 17 della L.R. 26/96 e s.m.i.;

Il Direttore della Area Vasta n.4 di Fermo

Dr. Licio Livini

RAGIONERIA E BILANCIO

Vista la dichiarazione del Responsabile del Procedimento, si attesta che dal presente atto non derivano nuovi o maggiori oneri.

Il Direttore Area Bilancio ASUR/Coord.re AV4FM

Dott. Luigi Stortini

Il Dirigente c/o Co.Gest

Dott. Daniele Rocchi

La presente determina consta di n. 16 pagine di cui 11 pagine di allegati che formano parte integrante della stessa.

- DOCUMENTO ISTRUTTORIO -

DIREZIONE MEDICO OSPEDALIERA

Normativa e provvedimenti di riferimento:

- Legge 7 agosto 1990 n. 241 e successive modifiche e integrazioni;
- D. Lgs. 30 dicembre 1992 n. 502 e successive modifiche ed integrazioni;
- Linee di guida n. 2/96: profilo aziendale dei soggetti gestori dei servizi sanitari (GU Serie Generale n. 126 del 31/05/1996);
- D. Lgs. 21 dicembre 199 n. 517 e successive modifiche ed integrazioni;
- D. Lgs. 82/2005 "Codice dell'amministrazione digitale" e s.m.i.;

L'Area Vasta 4 costituisce riferimento oncologico per la provincia di Fermo e si occupa del percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale dei pazienti oncologici mentre l'Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti Umberto I, G.M. Lancisi, G. Salesi di Ancona è centro di riferimento nella Regione Marche per le patologie oncologiche impegnato nell'assistenza e nella ricerca biomedica.

Tenuto conto che:

- l'art. 15, comma 1, della legge 241/1990 e s.m.i., prevede che le pubbliche amministrazioni possono disciplinare lo svolgimento in collaborazione di attività di interesse comune che consentano l'adempimento di una funzione di servizio pubblico loro assegnata dall'ordinamento;
- le Linee Guida del Ministero della Salute n.2/96, capitolo 5, prevedono la possibilità di individuare interventi destinati a coinvolgere più aziende sanitarie ed altri enti pubblici e privati per la realizzazione di programmi comuni e/o coordinati dai quali possono derivare processi di razionalizzazione-innovazione dell'assetto organizzativo delle aziende interessate e di miglioramento complessivo dell'attività;
- è interesse dei due soggetti avviare progetti congiunti di ricerca clinica per il miglioramento della pratica assistenziale e delle conoscenze scientifiche nonché una collaborazione finalizzata ad implementare la condivisione sulla gestione multidisciplinare e multiprofessionale dei pazienti oncologici

Considerato che, a seguito della revisione delle bozze di convenzione (protocollo di collaborazione) da parte delle Aziende è stata concordata la versione definitiva di cui all'allegato che costituisce parte integrante e sostanziale del presente atto finalizzata al perseguimento dei seguenti obiettivi:

- completare attraverso le sinergie tra l'AOU Ospedali Riuniti ed Area Vasta 4 i percorsi di diagnosi e cura dei pazienti con tumori rari afferenti ai due Enti;
- avviare discussioni collegiali dei casi clinici dei pazienti affetti da tumori rari mediante teleconsulto e non;
- avviare il progetto: "Implementazione dell'identificazione di soggetti ad alto rischio genetico per i tumori di mammella/ovaio, colon/endometrio; esecuzione e messa a punto di programmi e percorsi specifici mirati di diagnosi precoce e prevenzione" di cui all'allegato 1 dello schema di convenzione (protocollo di collaborazione);
- attivare progetti di ricerca clinica, sperimentale e traslazionale, volti al miglioramento della pratica assistenziale e delle conoscenze specifiche;
- promuovere attività di fund raising per progetti di ricerca clinica, sperimentale e traslazionale;
- organizzare attività didattiche, formative ed educazionali, anche in collaborazione con l'Università Politecnica delle Marche;

Preso atto che l'Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona con Determina del Direttore Generale n. 7 del 09/01/2019 ha proceduto ad approvare il suddetto schema di convenzione e a disporre la sottoscrizione in forma digitale

SI PROPONE

che il Direttore di Area Vasta determini:

1. di approvare e sottoscrivere digitalmente lo schema di protocollo di collaborazione per l'integrazione dei percorsi diagnostici, terapeutici e osservazionali dei pazienti oncologici tra l'Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti Umberto I, G.M. Lancisi, G. Salesi di Ancona e l'Area Vasta 4 ASUR di Fermo, di cui all'allegato 1 che costituisce parte integrante e sostanziale del presente atto;

2. di dare atto che dall'adozione del provvedimento e dalla sottoscrizione del suddetto Protocollo non derivano nuovi o maggiori oneri;
3. di trasmettere il presente atto alle Unità Operative interessate, per il seguito di competenza;
4. di dare atto che la presente determina non è sottoposta a controllo ai sensi dell'art. 4 della Legge 412/91 e dell'art. 28 della L.R. 26/96 e s.m.i.;
5. di trasmettere il presente atto al Collegio Sindacale a norma dell'art. 17 della L.R. 26/96 e s.m.i.;

Il Responsabile del Procedimento
Direttore U.O.C. Direzione Medica Ospedaliera
Dott.ssa Fiorenza Anna Padovani

- ALLEGATI -

Allegato
**PROTOCOLLO DI COLLABORAZIONE PER L'INTEGRAZIONE DEI PERCORSI DIAGNOSTICI,
TERAPEUTICI
E OSSERVAZIONALI DEI PAZIENTI ONCOLOGICI**

TRA

L'Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi di Ancona - di seguito denominata AOU AN – di Ancona, con sede in via Conca n. 71 - 60126 - Ancona Torrette (AN), C.F. e P.IVA 01464630423, rappresentata dal Direttore Generale Dott. Michele Caporossi

E

L'Azienda Sanitaria Unica Regionale – Area Vasta 4 (AV4) , di seguito denominata AV4 con sede in via Zeppilli 63900 Fermo (C.F. e P.I. 02175860424), rappresentata dal Direttore di Area Vasta 4 Dott. Licio Livini

PREMESSO CHE:

- l'art. 15, comma 1, della Legge n. 241/1990 e s.m.i., prevede che le amministrazioni pubbliche possono sempre concludere tra loro accordi per disciplinare lo svolgimento di collaborazioni di attività di interesse comune;
- le Linee Guida del Ministero della Salute n. 2/96, capitolo 5, favoriscono il ricorso a convenzioni tra Enti diversi, nell'ambito dei più generali interventi di cooperazione, per la realizzazione di programmi comuni di interesse sanitario;
- l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi di Ancona è Centro di eccellenza e di riferimento regionale marchigiano impegnato nelle attività di assistenza e ricerca biomedica di tipo clinico e traslazionale, sulle patologie oncologiche;
- presso la Struttura Organizzativa Complessa (SOD) Clinica Oncologica dell'AOU AN afferisce il Centro ad alta specializzazione di riferimento regionale di Genetica Oncologica e il Centro per gli Studi Clinici che si occupa di coordinare e gestire gli studi clinici per il trattamento dei tumori solidi con terapie innovative biologiche condotti secondo la normativa di "Good Clinical Practice". La maggior parte degli studi prevede l'impiego di farmaci biologici, da soli o in combinazione con le terapie tradizionali. Un particolare interesse è rivolto agli studi clinici precoci di fase I-IIa che prevedono un disegno di dose finding ed analisi farmacocinetiche complesse. Il Centro è infatti accreditato per le sperimentazioni di fase I e questi studi, in modo particolare, consentono di offrire ai pazienti pre-trattati non solo della Clinica di Oncologia Medica, ma dell'intera Regione Marche nuove opportunità terapeutiche;
- la SOD Clinica Oncologica dell'AOU AN è:
 - centro di riferimento regionale per le neoplasie rare ed è integrata nella rete dei tumori rari nazionale.
 - sede della Cattedra di Oncologia e della Scuola di Specializzazione in Oncologia Medica dell'Università Politecnica delle Marche;
- l'Area Vasta 4 (AV4) dell'ASUR è riferimento oncologico per la provincia di Fermo e si occupa del percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale dei pazienti oncologici;
- da anni esistono reciproci rapporti di collaborazione tra le due strutture, in particolare relativamente a protocolli di studio sperimentale; alla genetica oncologica dei tumori eredo-familiari, alla gestione clinica dei tumori rari che

richiedono un approccio multidisciplinare per cui alcune attività specialistiche di riferimento sono localizzate presso l'AOU AN;

- è interesse delle parti - in ragione delle rispettive finalità istituzionali - avviare una collaborazione per implementare la condivisione dell'expertise sulla gestione multidisciplinare e multiprofessionale dei pazienti oncologici, attivare progetti congiunti di ricerca clinica, sperimentale e traslazionale, volti al miglioramento della pratica assistenziale e delle conoscenze scientifiche nonché attività di formazione;
- le strutture dell'A.O.U. Ospedali Riuniti di Ancona e dell'Area Vasta 4 (AV4) hanno redatto congiuntamente quanto di seguito convenuto.

SI CONVIENE QUANTO SEGUE

ART. I - OGGETTO

L'oggetto della presente convenzione è la realizzazione di un rapporto di collaborazione per lo svolgimento delle attività - clinico assistenziali, come meglio di seguito dettagliate:

- completare attraverso le sinergie tra AOU AN e AV4 i percorsi di diagnosi e cura dei pazienti con tumori rari afferenti ai due Enti;
- avviare discussioni collegiali dei casi clinici dei pazienti affetti da tumori rari mediante teleconsulto e non;
- avviare il progetto: **“IMPLEMENTAZIONE DELL'IDENTIFICAZIONE DI SOGGETTI AD ALTO RISCHIO GENETICO PER I TUMORI DI MAMMELLA/OVAIO, COLON/ENDOMETRIO; ESECUZIONE E MESSA A PUNTO DI PROGRAMMI E PERCORSI SPECIFICI MIRATI DI DIAGNOSI PRECOCE E PREVENZIONE”** di cui all'allegato 1;
- attivare progetti di ricerca clinica, sperimentale e traslazionale, volti al miglioramento della pratica assistenziale e delle conoscenze scientifiche;
- promuovere attività di fund raising per progetti di ricerca clinica, sperimentale e traslazionale;
- organizzare attività didattiche, formative ed educazionali, anche in collaborazione con l'Università Politecnica delle Marche.

ART. 2 - PROPRIETÀ INTELLETTUALE E PUBBLICAZIONI

Qualsiasi diritto di proprietà intellettuale di cui sia titolare una parte, resterà nella piena esclusività della stessa ed il relativo uso che dovesse essere consentito all'altra parte nell'ambito del presente accordo non implicherà il riconoscimento di alcuna licenza e/o diritto in capo alla stessa.

Qualsiasi diritto di proprietà intellettuale di cui sia titolare una parte, potrà essere utilizzato dall'altra parte per le attività di cui al presente accordo, solo dietro espresso consenso della parte proprietaria ed in conformità alle regole da quest'ultima indicate.

Le Parti concorderanno congiuntamente, i termini e le modalità di eventuali pubblicazioni relative ai dati e ai risultati dell'attività clinica e di ricerca oggetto della convenzione.

Il rapporto di collaborazione della presente convenzione disciplinerà, tra l'altro, in particolare, gli aspetti relativi alla proprietà intellettuale derivante dalle relative attività.

Le Parti concordano che la titolarità dei diritti economici di qualunque eventuale risultato inventivo brevettabile, derivante dalle relative attività, spetterà congiuntamente ed in parti uguali all'AOU AN e AV4, salvo casi particolari nei quali le quote dovranno essere determinate in relazione al numero degli inventori di ciascuna Parte e al loro contributo inventivo, fermo restando il diritto spettante agli inventori di essere riconosciuti autori e salvo i diritti patrimoniali eventualmente riconosciuti agli inventori dai Regolamenti vigenti presso le rispettive Parti.

Le Parti provvederanno di comune accordo a disciplinare gli aspetti relativi alle modalità di gestione, sfruttamento, domande di deposito brevetto e oneri relativi e a quant'altro necessario.

ART. 3 - RESPONSABILI SCIENTIFICI

La responsabilità scientifica dell'attuazione della presente convenzione è affidata, da parte dell'AOU AN alla Prof.ssa Rossana Berardi, Direttore della SOD Clinica Oncologica, e da parte dell'AV4 al Dott. Renato Bisogni, Direttore della U.O.C. Oncologia.

ART. 4 - PRIVACY E CODICE ETICO

Ai sensi del decreto Legislativo 30 giugno 2003, n.196 e s. m.i., le Parti rivestono la qualità di Titolare del trattamento dei dati ed esercitano potere decisionale autonomo sulle finalità e sulle modalità del trattamento, vigilando sull'operato degli incaricati del trattamento. I dati personali, anche sensibili, non verranno comunicati o diffusi a soggetti terzi, pubblici o privati, salvo che la comunicazione e la diffusione siano necessarie per assolvere ad obblighi di legge o di regolamento. Con la sottoscrizione della presente convenzione le Parti dichiarano di conoscere e di accettare il contenuto dei rispettivi Piani Triennali di Prevenzione della Corruzione ex. L. 190/2012 e dei Codici di Comportamento dei propri dipendenti ai sensi del DPR 62/2013.

Qualsiasi condotta contraria alle suddette norme e principi, comporterà la risoluzione di diritto del rapporto contrattuale in essere, nonché il diritto al risarcimento del danno alla parte lesa della propria immagine ed onorabilità.

ART. 5 - DURATA

La presente convenzione, avviata in via sperimentale, ha validità tre anni a decorrere dalla data di stipula.

E fatta salva, per ciascuna delle Parti, la possibilità di recesso, dandone preventiva comunicazione alla controparte, a mezzo lettera raccomandata A.R. oppure tramite P.E.C., con almeno 3 mesi di preavviso.

ART. 6 - RESPONSABILITÀ E ASSICURAZIONE

In conformità alla vigente normativa, per l'attività assistenziale e di ricerca in essere ciascuna parte dichiara di essere coperta da apposita polizza assicurativa per responsabilità civile verso terzi (morte, lesioni personali e danneggiamenti a cose) per tutte le proprie attività istituzionali.

Le coperture assicurative contro il rischio di responsabilità civile sono a carico dei rispettivi Enti, nell'ambito delle corrispondenti polizze.

ART. 7 - CONTROVERSIE

Le Parti concordano di definire, in via amichevole, tutte le controversie che dovessero sorgere dalla esecuzione della presente convenzione. Nel caso in cui non sia possibile raggiungere in questo modo l'accordo, le Parti indicano nel Foro di Ancona, quale Foro esclusivamente competente per qualsiasi controversia inerente l'esecuzione della presente convenzione.

ART. 8 - ONERI

Ciascuna delle parti sosterrà in proprio gli oneri derivanti dalle attività e la presente convenzione non comporta, pertanto, oneri aggiuntivi per le parti. Eventuali ulteriori aspetti economici della collaborazione saranno concordati in appositi atti scritti separati.

ART. 9 - REGISTRAZIONE

Il presente atto è soggetto a registrazione solo in caso d'uso, ai sensi dell'art.4 della tariffa parte seconda del D.P.R. 26/04/1986, n. 131. Le spese relative alla registrazione sono a carico della parte che ne farà richiesta.

L'imposta di bollo sull'originale informatico è a carico in egual misura tra le Parti ed è assolta in modo virtuale dall'AOU AN, ai sensi dell'art. 15 D.P.R. 42/72, con autorizzazione n. 43010 del 16/9/2014 dell'Agenzia delle Entrate – Ufficio Territoriale di Ancona - e l'AV4 si impegna a corrispondergli la parte dell'imposta a proprio carico da eseguire entro 30 gg dalla stipula della convenzione alle seguenti coordinate bancarie: iban IT15C0569601620000002001X82.

ART. 10 - CLAUSOLA DI NON CONCORRENZA

Le attività svolte in attuazione della presente Convenzione non devono, in alcun modo, rappresentare attività in concorrenza con quella dei singoli Enti coinvolti. In caso contrario, il Referente della Convenzione di cui all'art. 4, è tenuto a comunicare senza ritardo eventuali situazioni di conflitto d'interesse effettivo o potenziale.

ART. 11 - CLAUSOLA DI SEGRETEZZA

Le Parti si impegnano a non portare a conoscenza di terzi, informazioni, dati tecnici, documenti e notizie di carattere riservato, indicate come tali dai rispettivi responsabili scientifici, riguardanti le altre Parti di cui venissero a conoscenza in forza dell'attività svolta nell'ambito della collaborazione instaurata nella presente Convenzione, obbligandosi a mantenerle tali sino a 5 anni dopo la conclusione della stessa.

Le informazioni confidenziali non potranno essere divulgate a terzi senza il preventivo consenso scritto della parte che le ha rivelate e non potranno essere utilizzate se non per finalità connesse alla presente convenzione.

ART. 12 - CLAUSOLA DI LIMITAZIONE DI RESPONSABILITÀ

Gli Enti coinvolti nella Convenzione non assume obbligazioni per conto dell'altro Ente né lo rappresenta, agendo sempre ed esclusivamente in nome e per conto proprio.

E' esclusa ogni garanzia dell'Azienda Ospedaliera di Ancona, per le obbligazioni contratte dall'AV4 e viceversa.

Letto, confermato e sottoscritto.

Il presente Protocollo è sottoscritto con firma digitale, ai sensi dell'articolo 24 del decreto legislativo 7 marzo 2005, n. 82, con firma elettronica avanzata, ai sensi dell'articolo 1, comma 1, lettera q-bis) del decreto legislativo 7 marzo 2005, n. 82, o con altra firma elettronica qualificata.

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
OSPEDALI RIUNITI UMBERTO I
G.M. LANCISI - G. SALESII DI ANCONA
Il Direttore Generale
Dott. Michele Caporossi

ASUR MARCHE
AREA VASTA 4 – FERMO
Direttore di Area Vasta n.4
Dott. Licio Livini

ALLEGATO 1.

PROGETTO: “IMPLEMENTAZIONE DELL’IDENTIFICAZIONE DI SOGGETTI AD ALTO RISCHIO GENETICO PER I TUMORI DI MAMMELLA/OVAIO, COLON/ENDOMETRIO; ESECUZIONE E MESSA A PUNTO DI PROGRAMMI E PERCORSI SPECIFICI MIRATI DI DIAGNOSI PRECOCE E PREVENZIONE”.

DATI GENERALI DEL PROGETTO

CENTRO COORDINATORE DEL PROGETTO:

Prof.ssa Rossana Berardi,

Direttore SOD Clinica Oncologica e Centro ad alta specializzazione di riferimento regionale di Genetica Oncologica
AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA OSPEDALI RIUNITI “UMBERTO I, G.M. LANCISI, G. SALES” DI ANCONA

ENTI PARTECIPANTI:

- Clinica Oncologica e Centro Regionale di Genetica Oncologica
AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA OSPEDALI RIUNITI “UMBERTO I, G.M. LANCISI, G. SALES” DI ANCONA
Prof.ssa Rossana Berardi, Dott.ssa Elena Maccaroni
- U.O. Oncologia – Ospedale di Fermo - ASUR MARCHE - AREA VASTA 4 –
Dott. Renato Bissonni, Dott.ssa Michela Del Prete

ENTE RESPONSABILE DELL’ESECUZIONE DEI TEST GENETICI:

Centro ad alta specializzazione di riferimento regionale di Genetica Oncologica – AOU Ospedali Riuniti di Ancona

TITOLO DEL PROGETTO: Implementazione dell’identificazione di soggetti ad alto rischio genetico per i tumori di mammella/ovaio, colon/endometrio; esecuzione e messa a punto di programmi e percorsi specifici mirati di diagnosi precoce e prevenzione.

DESCRIZIONE DEL PROGETTO

RAZIONALE:

Il 5-10% di tutti i tumori sono riconducibili ad una predisposizione di tipo ereditario. Tale predisposizione è dovuta alla presenza di mutazioni germinali in geni specifici che possono essere identificate mediante test genetici.

Circa il 5-10% dei casi di neoplasie mammarie è il risultato di una mutazione a carico dei geni **BRCA1 e BRCA2**.

I geni BRCA1 e BRCA2 sono noti per essere geni di suscettibilità al tumore della mammella e dell’ovaio, infatti mutazioni patogenetiche a carico dei geni BRCA1 e BRCA2 aumentano notevolmente il rischio di sviluppare neoplasie della mammella e dell’ovaio.

L’esatta dimensione del rischio è ancora controversa: si stima tuttavia che le donne portatrici di una mutazione a carico del gene BRCA1 abbiano un rischio di sviluppare un tumore della mammella nel corso della vita dell’ordine del 50-80% e un rischio di sviluppare tumore dell’ovaio del 20-50% e le portatrici di mutazione BRCA2 abbiano un rischio di sviluppare un

tumore della mammella nel corso della vita dell'ordine del 40-50% e un rischio di sviluppare tumore dell'ovaio del 10-20%; una mutazione a carico del gene BRCA2 aumenta inoltre il rischio di tumore della mammella negli maschi e di cancro pancreatico in entrambi i sessi.

La **Sindrome di Lynch**, conosciuta anche come sindrome HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer) è la più comune forma di tumore ereditario del colon-retto, essendo responsabile di circa il 3-5% di tutti i casi di neoplasia coloretale.

La Sindrome di Lynch ha un'incidenza di 1:1000 – 1:5.000 nella popolazione generale e si associa ad un rischio del 60-80% di sviluppare un tumore del colon e del 50-60% di sviluppare un tumore dell'endometrio. Gli individui portatori hanno anche un rischio aumentato di sviluppare anche altri tipi di tumore, ad esempio neoplasie ovariche, tumori dello stomaco, dell'uretere e dell'intestino tenue. La Sindrome di Lynch è una malattia autosomica dominante, causata da mutazioni nei **geni del Mismatch Repair (MMR)**, quali MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. La maggior parte delle mutazioni è localizzata nei geni MLH1 e MSH2; le mutazioni di MSH2 e MSH6 sono più spesso associate con manifestazioni extraintestinali, quali le neoplasie dell'endometrio.

A fronte di un rischio così elevato di sviluppare la malattia, l'identificazione delle mutazioni nei geni **BRCA** e nei geni **MMR** rappresenta un obiettivo sanitario di primaria importanza, poiché consente l'adozione di programmi di sorveglianza volti allo screening e alla diagnosi precoce dei tumori della mammella e dell'ovaio.

Inoltre nelle pazienti con carcinoma ovarico con mutazione BRCA, è stata recentemente introdotta una nuova classe di farmaci, i cosiddetti *PARP-inibitori*, dimostratisi estremamente efficaci nelle donne affette da recidiva platino-sensibile da carcinoma ovarico con mutazione BRCA.

OBIETTIVI:

- Attivazione di una rete per implementare l'identificazione, su base genetica, di soggetti ad elevato rischio genetico di sviluppare tumori di mammella/ovaio, colon/endometrio attraverso programmi di *counselling* genetico;
- Predisporre e realizzare, per tali soggetti, le analisi genetiche specifiche;
- Attuazione, per i soggetti "a rischio", gli standard di diagnosi precoce consigliati a livello nazionale ed internazionale, ottimizzando le risorse disponibili nella Regione.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELLE FASI DI COUNSELLING E TEST GENETICO:

COUNSELLING PRE-TEST

La consulenza genetica deve essere considerato come il momento principale di informazione del paziente sulle possibilità di diagnosi, di prevenzione e di intervento terapeutico offerte dal test genetico.

Il counselling genetico è rivolto, in prima istanza, al paziente che ha già sviluppato il tumore.

Nella fase pre-test il primo passo risiede nella raccolta accurata dell'anamnesi familiare. L'analisi della familiarità per i tumori viene realizzata mediante la costruzione dell'*albero genealogico*, che permette di riassumere visivamente tutte le

informazioni sulla storia familiare del paziente, evidenziando eventuali familiari colpiti da tumore, il tipo di neoplasia sviluppata e l'età di insorgenza.

Nella fase pre-test viene inoltre esaminata la documentazione medica relativa alla neoplasia o dalle lesioni pre-neoplastiche da cui è affetto il probando, tra cui esami diagnostici endoscopici eseguiti, tipo di intervento chirurgico a cui il probando è stato sottoposto, esame istologico della lesione, trattamenti oncologici ricevuti.

Sulla base delle informazioni mediche raccolte in merito alla diagnosi clinica e patologica dei probandi e della familiarità evidenziata dall'albero genealogico, il Medico che effettua la consulenza decide quali soggetti sono candidabili ad esecuzione di test genetico, in base ad alcuni criteri di selezione.

CRITERI DI SELEZIONE IN SOGGETTI AFFETTI DA CARCINOMA MAMMARIO/OVARICO A SOSPETTA NATURA EREDITARIA (GENI BRCA1 E BRCA2):

E' sufficiente soddisfare uno dei seguenti punti:

-presenza di almeno 3 parenti di primo grado con tumore mammario indipendentemente dall'età

-presenza di almeno 2 parenti di primo grado con:

- tumore mammario ≤ 50 anni
- tumore della mammella bilaterale indipendentemente dall'età
- 1 parente con tumore mammario ≤ 50 anni, l'altra con tumore ovarico a qualsiasi età
- tumore ovarico, a qualsiasi età

-in caso di assenza di familiarità:

- 1 caso di carcinoma mammario ≤ 30 anni, anche in assenza di familiarità.
- 1 caso di carcinoma ovarico* ≤ 40 anni, anche in assenza di familiarità.
- 1 caso di doppio tumore nella stessa donna (mammario + ovarico)
- 1 caso di carcinoma della mammella maschile anche in assenza di familiarità e indipendentemente dall'età.
- 1 caso di carcinoma mammario con caratteristiche biologiche "triplo negativo" ≤ 50 anni
- 1 caso di carcinoma ovarico (non mucinoso e non borderline) indipendentemente dall'età

-nel caso si utilizzino software per la stima del rischio di mutazione: BRCAPRO o BOADICEA $\geq 10\%$

CRITERI DI SELEZIONE PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA COLO-RETTALE (O NEOPLASIE CORRELATE ALLO SPETTRO DELLA SINDROME DI LYNCH) A SOSPETTA NATURA EREDITARIA (GENI MMR):

E' sufficiente soddisfare uno dei seguenti punti:

1. Paziente con carcinoma del colon-retto (o altra neoplasia correlata alla sindrome di Lynch) e almeno 2 parenti di primo o secondo grado con neoplasia correlata alla sindrome di Lynch, indipendentemente dall'età.

2. Paziente con carcinoma del colon-retto (o altra neoplasia correlata alla sindrome di Lynch) e almeno un parente di primo grado con neoplasia correlata alla sindrome HNPCC diagnosticata prima dei 50 anni.
3. Paziente affetto da 2 (o più) neoplasie appartenenti alla sindrome di Lynch, incluse neoplasie coliche sincrone o metacrone, indipendentemente dall'età e dalla familiarità
4. Paziente con carcinoma del colon-retto diagnosticato prima dei 50 anni, anche in assenza di familiarità.
5. Paziente con carcinoma dell'endometrio diagnosticato prima dei 45 anni, anche in assenza di familiarità.

E' opportuno segnalare, comunque, i casi di pazienti affetti da carcinoma del colon-retto con esame istologico che mostri: presenza di infiltrato linfocitario peritumorale, differenziazione mucinosa o a cellule ad anello con castone, insorto prima dei 60 anni.

TEST GENETICO

Se i dati clinici e l'analisi dell'albero genealogico suggeriscono una sospetta familiarità per il tumore, il test viene proposto al probando.

Se il paziente accetta di sottoporsi all'indagine, previo ottenimento del consenso informato scritto, viene prelevata una piccola quantità di sangue. Dai leucociti presenti nel sangue periferico prelevato verrà estratto il DNA.

Attraverso tecniche di biologia molecolare, viene ricercata la presenza di un'eventuale mutazione nei geni correlati alle diverse sindromi.

La metodica di laboratorio utilizzata è lo studio della sequenza del DNA previa amplificazione del DNA estratto dal campione di sangue mediante PCR (Polymerase Chain Reaction).

Tale metodica permette di evidenziare mutazioni nella sequenza del DNA con una notevole sensibilità, anche nel caso di mutazioni molto piccole quali le mutazioni puntiformi.

Qualora ci sia un forte sospetto clinico ma il sequenziamento del DNA mediante PCR non riesca ad identificare alcuna mutazione, sarà possibile approfondire il test con ulteriori metodiche di laboratorio quali MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), in grado di rilevare ampi riarrangiamenti genici, non identificabili attraverso le tecniche di sequenziamento diretto.

Recentemente è stata acquisita dal Centro di riferimento regionale di Genetica Oncologica la tecnologia *Next Generation Sequencing (NGS)* che rappresenta una tecnica di sequenziamento rivoluzionaria, diversa e quindi del tutto innovativa rispetto alle tecniche di sequenziamento Sanger, attualmente in uso. L'NGS è una piattaforma di sequenziamento di nuova generazione basato sulla tecnologia dei chip a semiconduttori con produttività di 80 milioni di letture per singola corsa di sequenziamento; permettere il processamento e l'analisi di pannelli di geni, esomi e trascrittomi su un unico strumento.

Il sistema NGS è stato progettato per essere integrato con il preparatore automatico "Ion Chef" che consente la gestione dell'intero processo di preparazione del campione (library prep, template prep, e sequencing) in maniera completamente automatizzata. In tal modo viene ridotto l'errore dell'operatore e sono inseriti controlli di ogni reagente (RFID). Inoltre con un tempo uomo massimo totale inferiore ai 45 minuti, vengono garantite le massime performance anche partendo da quantità di DNA uguali o inferiori a 10 ng.

Questo permette di automatizzare la preparazione del template e delle librerie per l'analisi dei Geni BRCA 1 e 2, e dei geni della sindrome di Lynch e di fare in modo automatico un pannello di geni personalizzato per la determinazione delle mutazioni di patologie di nostro interesse.

La nuova tecnologia ha il vantaggio di studiare contemporaneamente più geni in meno di una settimana, 32 pazienti contemporaneamente per corsa, con risultati in 48 ore.

L'analisi genetica sarà eseguita presso il Laboratorio di Genetica Oncologica della Clinica Oncologica, AOU Ospedali Riuniti-Ancona

RISPOSTA DEL TEST

Data la sua complessità, il test genetico spesso non è semplicemente positivo o negativo.

- **Test positivo o informativo:** in caso di identificazione di una mutazione il cui significato patogenetico sia noto (ossia l'associazione con la malattia).
- **Test incerto:** in caso di identificazione di una mutazione di significato patogenetico sconosciuto, cioè non identificabile con certezza come correlata o meno alla malattia (es. alcune mutazioni missenso)
- **Test non informativo:** quando nessuna mutazione è riscontrata. Questo può essere dovuto sia ai limiti delle metodiche di analisi utilizzate (per cui la mutazione è presente ma le tecniche non riescono ad individuarla), a mutazioni presenti in geni diversi da quelli analizzati e non attualmente conosciuti, oppure alla reale assenza di mutazione.

Il vero **test negativo** è solo quello che non rileva mutazioni in una persona che proviene da una famiglia in cui la mutazione è presente ed è nota.

COMUNICAZIONE DEI RISULTATI E COUNSELLING POST-TEST

Nel momento della raccolta del consenso informato il paziente deve dichiarare esplicitamente se desidera conoscere i risultati del test. In questo caso il risultato viene discusso con il medico.

Test positivo: se è stata riscontrata una **mutazione patogenetica** in uno dei geni analizzati significa che la neoplasia è verosimilmente insorta su base ereditaria. La stessa mutazione può essere presente anche negli altri familiari. Al paziente vengono presentate le prospettive terapeutiche e le indagini preventive indicate, e viene inoltre invitato a proporre ai suoi familiari la possibilità di sottoporsi all'indagine genetica.

Il consenso del paziente è essenziale per poter proporre ai familiari l'esecuzione del test genetico.

Test non informativo: se il test genetico non ha riscontrato mutazioni nei geni analizzati, il risultato viene definito come "non informativo", cioè non è possibile escludere con assoluta certezza che esista un difetto su base ereditaria in un altro gene oppure che il difetto esistente non sia rilevabile con le metodiche di laboratorio attualmente in uso.

La comunicazione del risultato deve comprendere anche la proposta delle misure di prevenzione e screening consigliate al paziente ed, eventualmente, ai familiari.

SORVEGLIANZA RACCOMANDATA PER I SOGGETTI PORTATORI DI MUTAZIONE GENETICA

I soggetti che vengono identificati come portatori di mutazione patogenetica a carico dei geni BRCA o MMR vengono successivamente indirizzati ad appositi programmi di sorveglianza volti allo screening e alla diagnosi precoce delle neoplasie di mammella e ovaio, colon-retto/endometrio, comprendenti i seguenti esami:

SORVEGLIANZA RACCOMANDATA PER SOGGETTI PORTATORI DI MUTAZIONI BRCA

Esame	Frequenza
RM seno ed ecografia mammaria	annuale * sembra essere più sensibile della mammografia nelle pazienti

	portatrici di mutazione. A partire da 25 anni
Autopalpazione dopo i 18 anni	mensile
Visita senologica	semestrale
Mammografia	Da aggiungere dopo i 35 anni, annuale
Eco transvaginale	Ogni 6-12 mesi a partire dai 25-30 anni
Dosaggio Ca 125	Semestrale a partire dai 25-30 anni
<p>Esame pelvico, ecografia transvaginale, ecocolordoppler e dosaggio ematico del CA-125 a partire dai 25-30 anni di età ogni 6-12 mesi. L'utilità di tale follow-up resta comunque ancora controversa. Da valutare in casi di famiglie con elevato numero di carcinomi ovarici.</p>	
<p>L'intervento di mastectomia e/o salpingo-ovariectomia bilaterale profilattica è da considerare in portatrici di mutazione dei geni BRCA, ed è un'opzione da discutere approfonditamente con ciascuna paziente.</p>	

SORVEGLIANZA RACCOMANDATA PER SOGGETTI PORTATORI DI MUTAZIONI MMR (SINDROME DI LYNCH)

Sia per i soggetti di sesso maschile sia per i soggetti di sesso femminile:

- Colonscopia a partire dai 20-25 anni di età, da ripetere ogni 2 anni fino ai 40 anni e poi annualmente.
- Esofagogastroduodenoscopia (EGDS) ogni 1-3 anni con eventuale eradicazione di infezione da Helicobacter Pylori.
- Citologia urinaria (soprattutto nel caso di soggetti appartenenti a famiglie in cui siano presenti neoplasie dell'uretere e/o della pelvi renale) a partire dai 30 anni di età, da ripetere annualmente.
- Utile Ecografia addome completo annuale.

Nei soggetti di sesso femminile:

- Esame pelvico ed ecografia transvaginale a partire dai 25-35 anni di età, da ripetere annualmente.
- Biopsia endometriale se clinicamente indicato.

- L'intervento di istero-biannessiectomia è da considerare in portatrici di mutazione dei geni del MMR a conclusione della storia riproduttiva o comunque prima dei 45 anni di età.

Nei soggetti di sesso maschile:

- Dosaggio annuale del PSA a partire dai 40 anni di età.

UNITÀ OPERATIVE COINVOLTE E LORO RUOLO NEL RAGGIUNGIMENTO DEGLI OBIETTIVI PREVISTI

Unità Operativa	Compiti
Clinica Oncologica e Centro ad alta specializzazione di riferimento regionale di Genetica Oncologica AOU Ospedali Riuniti-Ancona	<ol style="list-style-type: none"> 1. Attività di counselling oncogenetico e psicologico 2. Individuazione delle famiglie a rischio secondo criteri standardizzati 3. Esecuzione dei test molecolari per i geni predisponenti 4. Consulenza genetica post-test con restituzione del risultato 5. Attività di sorveglianza sanitaria soggetti sani a rischio 6. Divulgazione ed informazione sulle neoplasie eredofamiliari con corsi di formazione e meeting 7. 8. Attività di ricerca clinica sulle neoplasie eredo-familiari
U.O. Oncologia Ospedale di Fermo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Attività di counselling oncogenetico 2. Individuazione delle famiglie a rischio secondo criteri standardizzati 3. Attività di sorveglianza sanitaria soggetti a rischio con mutazione accertata 4. Collaborazione alle attività di ricerca di cui al precedente punto 7.