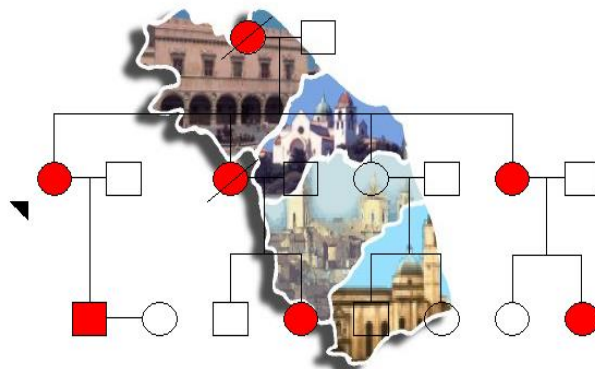


Regione Marche
Università Politecnica delle Marche
Azienda O.U. "Ospedali Riuniti" Ancona

**CENTRO AD ALTA SPECIALIZZAZIONE DI RIFERIMENTO
REGIONALE DI GENETICA ONCOLOGICA**

"Prof. Riccardo Cellerino"

CARTA DEI SERVIZI



- Personale
- Presentazione
- Prestazioni
- Accesso al Centro
- *Counselling e test genetico*
- Follow-up
- Attrezzature, metodi
- Collaborazioni

Direttore: Prof.ssa Rossana Berardi
Tel.: 071 2206149
Email r.berardi@univpm.it

Medici Dott.ssa Elena Maccaroni
Tel.: 071 5964550 – 2206038
Email: elena.maccaroni@live.it

Biologi Dott.ssa Francesca Bianchi
Tel.: 071 2206152
Email: f.bianchi@univpm.it
Dott.ssa Laura Belvederesi
Tel.: 071 2206217
Email: l.belvederesi@univpm.it

Segreteria Sig.ra Ersilia Tarabelli
Tel.: 071 2206151
Email: e.tarabelli@univpm.it

Indirizzo postale:

Centro ad alta specializzazione di riferimento regionale
di Genetica Oncologica “Prof. Riccardo Cellerino”
Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Via Tronto 10
60020 – TORRETTE DI ANCONA (AN)

Presentazione

Le attività del Centro hanno avuto origine, prevalentemente con fini di ricerca, nella seconda metà degli anni '90. Negli anni successivi si è definita l'importanza del ruolo delle indagini di genetica oncologica anche nel campo più strettamente assistenziale e, per questo motivo, il 28 dicembre 2004 la Giunta della Regione Marche ha istituito, su proposta della Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali riuniti" di Ancona, il "Centro ad alta specializzazione di riferimento regionale di **Genetica Oncologica**". Il Centro è unico nella Regione ed opera in collaborazione con le UU.OO. di Oncologia Medica presenti nel territorio regionale, oltre che con gli specialisti e i medici di medicina generale che ne chiedono la consulenza.

Dall'8 marzo 2018 il Centro è stato intitolato al Prof. Riccardo Cellerino, Maestro dell'Oncologia e fondatore del Centro stesso. In tale data, è stato installato un nuovo apparecchio NGS (Next Generation Sequencing) ottenuto grazie alla generosità di imprenditori, professionisti e privati.

Nel giugno 2010 è stato definito un protocollo fra Azienda ospedaliera e Università per una più precisa definizione dei compiti, ruoli, personale e dotazioni, anche alla luce del fatto che sia il personale che le attrezzature del Centro provengono in parte dall'Ospedale e in parte dalla Università.

Le attività del Centro si svolgono:

- attività cliniche: ambulatori situati presso il piano I - Ospedali Riuniti di Ancona, sede Torrette;
- laboratori: presso la Sezione di Oncologia medica - Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Facoltà di Medicina e Chirurgia, polo Eustachio, 4° piano.

Prestazioni

L'obiettivo principale delle attività del Centro è quello di offrire una consulenza genetica in campo oncologico ai soggetti (e relative famiglie) che sono, o ritengono di essere, ad aumentato rischio di tumore a causa di una predisposizione su base ereditaria. La consulenza ha lo scopo di:

- identificare i soggetti ad alto rischio di tumore per la presenza di fattori di rischio su base genetica;
- suggerire la gestione delle problematiche che derivano dalla predisposizione familiare allo sviluppo di tumori (come ridurre il rischio di cancro, come adattare alle proprie scelte personali le opzioni disponibili, come affrontare il peso psicologico di una situazione ad alto rischio, ecc.).

Se, da un lato, la applicazione delle scoperte della genetica in campo oncologico è in rapida crescita e offre risultati di estremo interesse, è anche possibile che una introduzione non controllata di analisi genetiche a scopo clinico possa creare danni ai pazienti, alle loro famiglie e all'intero sistema sanitario (p.es.: interpretazione non corretta dei risultati ottenuti, bassa qualità dei test eseguiti, test inappropriati, test del tutto inutili, ecc.). La *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) ha recentemente aggiornato le linee guida relative ai test genetici di suscettibilità al cancro (*ASCO Policy Statement Update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility* pubblicate sul *Journal of Clinical Oncology* – 2010, 28 n°5: 2397-2406).

I momenti in cui si realizza la attività del Centro di Genetica oncologica sono:

- selezione dei pazienti,
- *counselling* genetico (pre- e post-test),
- esecuzione del test.

Accesso al Centro

COME PRENOTARE?

Medici e Pazienti possono rivolgersi alla Segreteria del Centro per informazioni e/o appuntamenti dalle ore 11:00 alle ore 13:00 dal lunedì al venerdì:

Sig.ra Ersilia Tarabelli - tel. 071 2206151

Per la PRIMA VISITA è necessario essere in possesso di impegnativa mutualistica con la richiesta di “**consulenza genetica oncologica**”

PER L'ESAME DI LABORATORIO DA ESEGUIRE SARA' IL MEDICO CHE ESEGUE LA CONSULENZA AD INDICARE LA DICITURA DELLA IMPEGNATIVA DA PORTARE ALLA VISITA SUCCESSIVA.

QUANTO COSTA?

Le prestazioni del Centro sono a carico del Servizio Sanitario Nazionale. I pazienti con tumore sono esenti dal ticket e non devono pagare alcuna tariffa, non è necessario che vadano a vidimare l'impegnativa alle casse. L'impegnativa viene vidimata con la data e registrata dal personale al momento della consulenza.

I soggetti sani, NON ESENTI, che accedono al test devono pagare un ticket sanitario (ATTUALMENTE 22 EURO CIRCA PER LA CONSULENZA E 46 EURO CIRCA PER IL TEST DI LABORATORIO).

DOVE ANDARE? L'ambulatorio per la consulenza genetica è al secondo piano dell'ospedale di Torrette (ascensore n° 7 girare sempre a sinistra fino alla sala di attesa esterna della Oncologia dove si trova l'ambulatorio)

COSA DEVO PORTARE?

Bisogna portare la documentazione clinica (cartelle o referti istologici) e avere quante più informazioni possibili (anche cartelle se ci sono) a proposito dei familiari che sono risultati affetti da tumore
VA SEMPRE PORTATA LA TESSERA SANITARIA

NB NON E' NECESSARIO ESSERE DIGIUNI PER ESEGUIRE IL TEST GENETICO.

Counselling e test genetico

Il *counselling* genetico in oncologia è definito, dalla *American Cancer Society*, come “un processo comunicativo che riguarda i problemi associati con la presenza o il rischio di presenza, in una famiglia, di un disordine genetico predisponente allo sviluppo di tumori”. Agli individui candidati al test genetico vengono offerti incontri di *counselling* prima della eventuale esecuzione del test per chiarirne vantaggi e limiti, e dopo la esecuzione, per discuterne i risultati. E’ importante far comprendere le possibili incertezze e i possibili rischi e benefici derivanti dalla ricerca della informazione genetica. Fondamentali, nel *counselling* genetico, sono i principi di utilizzo volontario del servizio, il processo decisionale informato, l’attenzione agli aspetti psicosociali ed emozionali e la protezione della assoluta confidenzialità delle informazioni.

A chi offrire il test?

Le persone interessate al test sono pazienti con elevata familiarità per alcuni tipi di tumore(i). Tranne casi molto particolari, **non è consigliabile proporre il test a soggetti sani**; può fare eccezione il caso in cui una persona chieda di eseguire il test in quanto ad alto rischio di essere portatore di mutazione e non vi sia la possibilità di eseguire il test sui soggetti malati della famiglia perché già morti o irraggiungibili.

Nella tabella sono riportati i principali tumori alla cui base può essere presente un difetto genetico su base ereditaria.

	GENE	SINDROME	SEDI INTERESSATE
(PROTO)-ONCOGENI	RET	MEN2A (<i>Multiple Endocrine Neoplasia 2A</i>)	Tiroide, surreni, paratiroidi
		MEN2B (<i>Multiple Endocrine Neoplasia 2B</i>)	
		FMTC (<i>Familial Medullary Thyroid Carcinoma</i>)	Tiroide
	MET	Carcinoma renale papillifero familiare	Rene
ONCOSOPPRESSORI	RB1	Retinoblastoma ereditario	Retina
	p53	Li-Fraumeni	Sarcomi, tumori SNC, mammella, leucemia
	p16	Melanoma familiare	Cute
	PTEN	Sindrome di Cowden	Amartomi multipli cute e mucose. Tumori mammella e tiroide
	ATM	Atassia teleangectasia	Stomaco, linfomi
	APC	Poliposi colica familiare	Colon
RIPARO DNA	BRCA1 BRCA2	Tumori ereditari mammella ed ovaio	Mammella, ovaio (prostata, pancreas)
	MMR	Sindrome di Lynch tipo 1 e 2	Colon, endometrio, vie biliari, vie urinarie
ALTRI GENI	E-caderina (CDH1)	Tumore gastrico familiare	Stomaco (istotipo diffuso)

Nella pratica clinica, i pazienti riferiti al Centro ad alta specializzazione di riferimento regionale di Genetica Oncologica sono principalmente quelli affetti da tumore di mammella e/o ovaio (deficit di *BRCA1/2*) e quelli con tumori del colon e/o endometrio e/o di altre sedi che rientrano nella Sindrome di Lynch 1 o 2. Il centro sta iniziando ad eseguire anche test genetici per alcuni tipi di poliposi del colon.

Selezione dei pazienti

La prima selezione dei pazienti da inviare al *counselling* deve avvenire da parte del medico “curante” (sia esso Oncologo medico, altro Specialista, Medico di Medicina generale) sulla base dei dati che emergono dalla raccolta della anamnesi familiare. Le caratteristiche comuni ai tumori che insorgono su base eredo-familiare sono:

AGGREGAZIONE	Presenza di più parenti affetti dallo stesso tumore o da tumori appartenenti alla stessa sindrome
VERTICALITÀ	Più generazioni colpite dalla neoplasia
PRECOCITÀ	Il tumore si presenta in età più giovane rispetto a quanto avvenga per i corrispondenti tumori sporadici nella popolazione generale
ANTICIPAZIONE	L'età di insorgenza della neoplasia diminuisce da una generazione alla successiva

Per i diversi tipi di tumore sono previsti criteri specifici la cui valutazione ed applicazione può essere effettuata direttamente dal medico curante, con la consulenza, nel caso di dubbi o incertezze, del medico del Centro di Genetica oncologica. Di seguito sono indicati i criteri per la selezione dei pazienti con neoplasia mammella/ovaio e con neoplasia correlata alla sindrome di Lynch.

Criteria per la selezione dei pazienti con neoplasia mammaria/ovarica

FAMILIARITA' assente	<ul style="list-style-type: none"> - Neoplasia mammaria (BC) insorta prima dei 30 aa di età - Neoplasia ovarica (OC) insorta prima dei 40 aa di età - Pazienti con neoplasia mammaria maschile (indipendentemente da età e familiarità) - Pazienti con doppia neoplasia (mammella-ovaio/BC-OC) indipendentemente dall'età - Pazienti con neoplasia mammaria "triplo negativa"
2 familiari	<ul style="list-style-type: none"> - 2 parenti di primo grado con BC insorto in entrambi al di sotto dei 50 aa - 2 parenti di primo grado con BC bilaterale indipendentemente dall'età di insorgenza - 2 parenti di primo grado con OC indipendentemente dall'età di insorgenza - 2 parenti di primo grado: 1 con BC insorto prima dei 50 aa ed 1 con OC insorto in qualsiasi età
3 familiari	Almeno 3 casi (di cui 2 devono essere parenti di primo grado) con BC insorto in qualsiasi età (tenendo presente che essi devono essere dallo stesso lato della famiglia e che viene data la priorità a famiglie in cui uno dei casi sia insorto in giovane età)

(BC: Breast cancer – OC: Ovarian cancer)

Criteria per la selezione dei pazienti con neoplasia correlata alla S. di Lynch

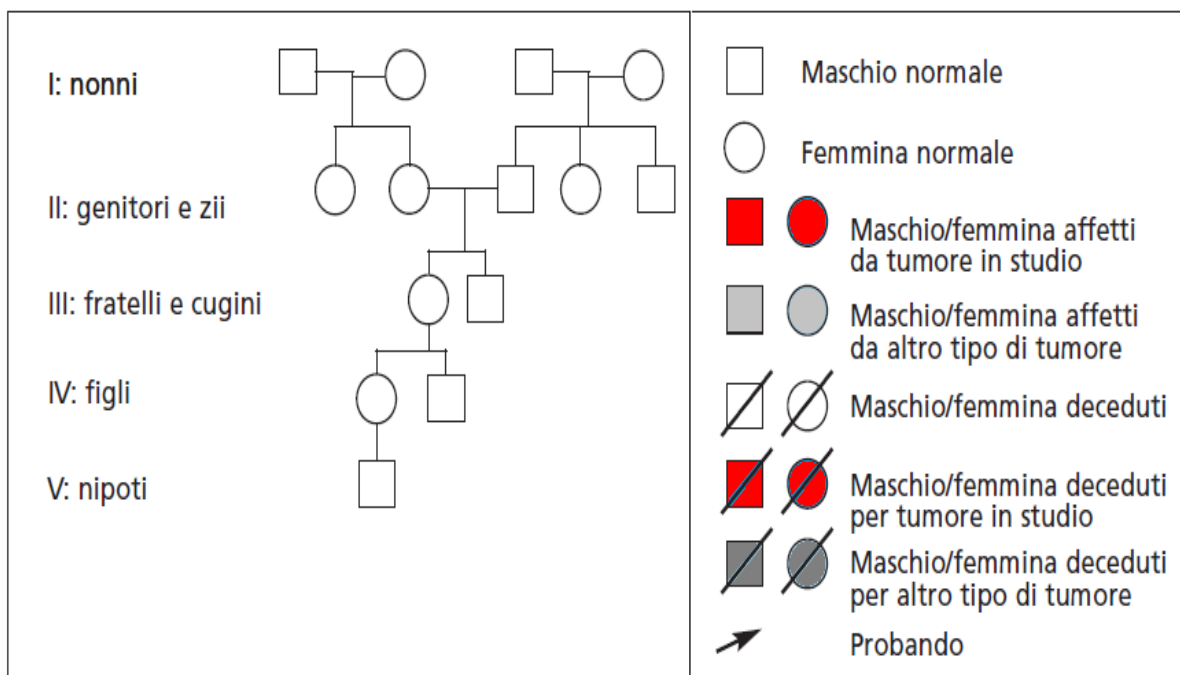
FAMILIARITA' assente	<ul style="list-style-type: none"> - Pazienti affetti da 2 (o più) neoplasie appartenenti alla sindrome di Lynch[*], incluse neoplasie coliche sincrone o metacrone, indipendentemente dall'età e dalla familiarità. - Pazienti con carcinoma del colon-retto o dell'endometrio diagnosticato prima dei 50 anni.
almeno 1 familiare	Pazienti con neoplasia del colon-retto e almeno un parente di primo grado con carcinoma del colon-retto o altra neoplasia correlata alla sindrome di Lynch, diagnosticata prima dei 50 anni.
almeno 2 familiari	Pazienti con neoplasia del colon-retto o altra neoplasia correlata alla sindrome di Lynch con almeno due parenti di primo o secondo grado con carcinoma del colon-retto o altra neoplasia correlata alla sindrome HNPCC, indipendentemente dall'età.

*Tumori correlati alla sindrome di Lynch (o HNPCC: *Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*)

- colon-retto
- endometrio
- stomaco
- pancreas
- piccolo intestino
- tratto biliare
- ovaio
- uretere e pelvi renale
- SNC (glioblastomi)
- (mammella)

Counselling pre-test

Al paziente che presenta caratteristiche potenzialmente compatibili con una origine della neoplasia su base genetica, dovrebbe venire offerta la consulenza presso il Centro di Genetica oncologica. Durante il primo incontro, dopo una prima spiegazione degli obiettivi della visita, si procede alla precisa ricostruzione dell'albero genealogico del paziente.



Stima del rischio

Nel caso del tumore di mammella/ovaio (deficit di *BRCA1/2*) esistono anche programmi che offrono una stima della probabilità che il paziente sia portatore di una mutazione predisponente: BRCAPRO e BOADICEA (che si avvalgono di software) e Manchester (punteggio manuale). In letteratura esistono dati ormai sufficientemente consolidati che suggeriscono di effettuare il test nel caso il programma BRCAPRO segnali un rischio superiore al 10% e/o il Manchester superiore a 20 punti. Se l'albero genealogico (e, eventualmente, il calcolo mediante programmi di previsione) conferma che esistono le condizioni che suggeriscono la esecuzione del test genetico, ne vengono spiegati significato e limiti e viene raccolto il consenso informato.

Consenso informato

Al termine del *counselling* pre-test al paziente vengono spiegate le clausole presenti nel consenso informato, di cui, quindi, viene chiesta la sottoscrizione. Esiste ampio accordo sul fatto che il consenso informato costituisce parte fondamentale del processo di *counselling* pre-test e questo è dovuto, soprattutto, ad aspetti etici: il rischio di discriminazione dal punto di vista assicurativo o lavorativo (non ancora molto sentito nel nostro Paese, ma che potrebbe diventare importante in futuro); la possibile stigmatizzazione di un individuo che, pure, potrebbe non sviluppare mai il tumore o farlo dopo decenni, ma che, ricevuta la informazione viene bollato (o si sente) "malato"; il fatto che la informazione data ad un individuo ha importanti implicazioni anche sui familiari. Al paziente viene ampiamente sottolineata la assoluta riservatezza non solo relativamente all'esito del test, ma anche alla sua stessa esecuzione. Segnaliamo, tra l'altro, che deve essere espresso il consenso a:

- conoscere/non conoscere il risultato del test;
- comunicare/non comunicare al medico curante/parenti il risultato;
- conservare/non conservare il DNA per future indagini.

I contenuti del modello di consenso informato sono stati approvati dal Comitato etico della Azienda Ospedali riuniti – Facoltà di Medicina e Chirurgia di Ancona.

Nei casi in cui venga evidenziata la presenza di una mutazione con significato "patogenetico" (cioè predisponente al tumore), se il paziente dà il consenso, e vengono informati i parenti consanguinei, anche a questi viene spiegato il significato del test e viene chiesto il consenso informato per la esecuzione.

Test

Per la esecuzione del test viene eseguito un prelievo di circa 15 cc. di sangue venoso periferico. Viene estratto, amplificato e sequenziato il DNA della linea “germinale” (DNA presente nei linfociti). A seconda del quadro clinico presente nel soggetto da esaminare viene studiata la intera sequenza dei geni potenzialmente coinvolti. Data la complessità (numero degli esoni) dei geni da esaminare, lo studio della sequenza è piuttosto lungo. Attualmente (dicembre2013) i tempi medi di attesa sono di circa 4 mesi per la sindrome di Lynch e 3 mesi per *BRCA1/2*. Nei casi in cui si cerchi un difetto già noto in un consanguineo, il test è limitato allo studio della sequenza già individuata e il tempo di attesa è di circa 1 mese.

Counselling post-test

Tutte le persone sottoposte al test vengono informate che, per quanto riguarda il ricevimento della risposta, esistono diverse opzioni dopo che il test è stato completato: possono decidere di ricevere i risultati, di rimandare la comunicazione dei risultati o di non riceverli affatto. L'individuo deve essere informato, nella sessione pre-test, che la volontà di ricevere il risultato sarà di nuovo indagata all'incontro post-test e che sarà possibile declinare i risultati del test anche quando saranno pronti.

Nel *counselling* post-test vengono discussi i risultati e viene chiarito il significato del risultato del test, le possibili ricadute sul paziente e sui familiari, le eventuali ulteriori indagini ed i controlli da eseguire nel tempo.

Follow-up

Sulla base della storia familiare, e dei risultati ottenuti nel test, possono essere consigliate indagini mirate per la diagnosi precoce di un “secondo” tumore nei pazienti portatori di mutazione e di un “primo” tumore nei parenti in cui sia stata evidenziata la presenza della stessa mutazione. I parenti negativi al test hanno, in linea di principio, un rischio di ammalare simile a quello della popolazione generale e eventuali indagini mirate ad una diagnosi precoce possono comunque essere consigliate sulla base delle caratteristiche del tumore nel familiare ammalato e della storia familiare.

Raccomandazioni (di massima) per il follow-up dei portatori di mutazione in *BRCA1/2*

Procedura	Periodicità	Età inizio
Autoesame del seno	mensile	18 anni
Esame clinico	semestrale	20 anni
Mammografia / RMN	annuale	25 anni
Visita ed ecografia ginecologica	annuale	30 anni
Dosaggio Ca 125	annuale	30 anni
Considerare profilassi chirurgica	da discutere	
Considerare chemioprolassi con tamoxifene	da discutere	

Raccomandazioni (di massima) per il follow-up dei portatori di mutazione predisponente alla sindrome di Lynch

Procedura	Periodicità	Età inizio
Colonscopia (portatori di mutazione)	annuale	20-25 anni
Colonscopia (non portatori di mutazione, ma provenienti da famiglie ad alto rischio)	ogni 2 anni	25-30 anni
Gastroscoopia se sono presenti, in famiglia, casi di ca. gastrico	ogni 2 anni	25-30 anni
Visita ed ecografia ginecologica (nelle famiglie in cui siano presenti casi di ca. endometrio)	annuale	25-30 anni
Altre indagini "mirate" sulla base della storia familiare	da discutere	
Considerare profilassi chirurgica	da discutere	

E' opportuno che il paziente portatore di mutazione (insieme agli eventuali parenti positivi al test) venga periodicamente controllato presso il Centro di Genetica oncologica o presso la Oncologia di Riferimento del paziente per discutere la indicazione ad effettuare eventuali nuove indagini di diagnosi precoce, per consentire l'aggiornamento dell'albero genealogico della famiglia, per chiarire possibili dubbi o incertezze insorte successivamente alla esecuzione del test.

Attrezzature, metodi

Presso il laboratorio del Centro ad alta specializzazione di riferimento regionale di Genetica Oncologica, oltre alla normale attrezzatura di laboratorio, per lo studio della sequenza genica e la definizione di eventuali mutazioni, sono disponibili:

- Termociclatori (PCR)
- Sequenziatore 3500 Dx a 8 capillari (Applied Biosystem)
- Sequenziatore 3500 RUO a 8 capillari (Applied Biosystem)
- ION CHEF System
- Sequenziatore NGS "ION S5 SYSTEM"

I metodi seguiti per lo studio della sequenza sono quelli definiti dai protocolli internazionali. Maggiori dettagli circa i metodi impiegati nel laboratorio possono essere trovati in:

Belvederesi L, Bianchi F, Galizia E, Loretelli C, Bracci R, Catalani R, Amati M, Cellerino R: *MSH2 missense mutations and HNPCC syndrome: pathogenicity assessment in a human expression system*. Hum Mutat. 2008 Nov;29(11):E296-309

Con le metodiche attuali il test genetico per i geni BRCA e dell sindrome di Lynch risulta avere una sensibilità di circa il 95%.

Collaborazioni

Il Centro ad alta specializzazione di riferimento regionale di Genetica oncologica partecipa, fra gli altri, alle seguenti collaborazioni e studi multicentrici:

- Progetto di ricerca ex L. 138/2004 (Screening Oncologici) nell'ambito dell'Accordo tra Ministero della Salute (Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria) e Istituto Superiore di Sanità: *Studio osservazionale di sorveglianza di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario*
Coordinamento: dott.ssa Franca Podo - Istituto Superiore Sanità, Roma
- Progetto di ricerca finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del programma "Alleanza contro il Cancro":
Network italiano tumori Eredo – Familiari (INTEF): strumenti operativi per l'assistenza e la ricerca
Coordinamento: dott. Paolo Radice – Istituto Nazionale Tumori, Milano



- Progetto di ricerca per il confronto del valore predittivo di diversi strumenti di valutazione della probabilità di mutazione dei geni *BRCA* applicati a casi di sospetto rischio ereditario di tumore della mammella/ovaio afferenti a centri italiani di consulenza genetica oncologica (CGO):
Studio BOADICEA
Coordinamento: dott.ssa Liliana Varesco – Centro Tumori Ereditari, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro (IST), Genova

- Progetto di ricerca Regione Marche (anno 2012):
Identificazione dei soggetti con elevato rischio, su base genetica, di ammalare di tumore maligno; attuazione di programmi di prevenzione e diagnosi precoce
Lo studio ha lo scopo di attivare, nella Regione Marche, una rete per identificare i soggetti che possiedono, su base genetica, un rischio molto elevato di sviluppare tumori del colon. Il progetto è coordinato dal Centro di genetica oncologica e prevede la partecipazione di diverse strutture di endoscopia sia intra che extraregionali.