

## **Deliberazione del Direttore Generale N. 58 del 17/09/2025**

**Proponente: Il Direttore DIREZIONE SANITARIA**

**Oggetto: Adozione Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i Tumori Eredo-familiari: mammella, colon, endometrio, melanoma, ovaio, pancreas, prostata, tiroide.**

### **PUBBLICAZIONE**

In pubblicazione dal 17/09/2025 e per il periodo prescritto dalla vigente normativa in materia (art.8 D.Lgs 14/2013, n.33 e smi)

### **ESECUTIVITÀ**

Atto immediatamente esecutivo

### **TRASMISSIONE**

La trasmissione di copia della presente Deliberazione è effettuata al Collegio Sindacale e ai destinatari indicati nell'atto nelle modalità previste dalla normativa vigente. L'inoltro alle UU. OO. aziendali avverrà in forma digitale ai sensi degli artt. 22 e 45 D.gs. n° 82/2005 e s.m.i. e secondo il regolamento aziendale in materia.

**UOC AFFARI GENERALI**  
Direttore Eduardo Chianese

### **ELENCO FIRMATARI**

*Gennaro Volpe - DIREZIONE GENERALE*

*Vincenzo Giordano - DIREZIONE SANITARIA*

*Chiara Di Biase - DIREZIONE AMMINISTRATIVA*

*Eduardo Chianese - UOC AFFARI GENERALI*

---

**Oggetto: Adozione Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i Tumori Eredo-familiari: mammella, colon, endometrio, melanoma, ovaio, pancreas, prostata, tiroide.**

### **Il Direttore Sanitario**

A conclusione di specifica istruttoria, descritta nella narrazione che segue e i cui atti sono custoditi presso la struttura proponente, rappresenta che ricorrono le condizioni e i presupposti giuridico-amministrativi per l’adozione del presente provvedimento, ai sensi dell’art. 2 della Legge n. 241/1990 e s.m.i. e, in qualità di responsabile del procedimento, dichiara l’insussistenza del conflitto di interessi, allo stato attuale, ai sensi dell’art. 6 bis della legge 241/90;

### **Premesso**

- **che** con Deliberazione n. 100 del 31/01/2025 avente ad oggetto “Rete oncologica regionale – Approvazione PDTA e documenti tecnici – 2025” si procedeva alla presa d’atto del Decreto Dirigenziale n. 18 del 13/01/2025;
- **che** con la medesima deliberazione si procedeva alla rimodulazione e all’integrazione dei GOM aziendali;

### **Rilevato**

- **che** nella predetta deliberazione, si prevedeva di implementare, entro l’anno corrente, ulteriori PDTA tra cui il PDTA per i Tumori Eredo – familiari;

### **Vista**

- **la** nota Prot. n. 28105/i del 09/09/2025 a firma del Direttore della UOC Oncologia Medica a Direzione Universitaria nonché Coordinatore del CORP, Prof. Michele Orditura, agli atti giacente, nella quale si evidenzia l’importanza dell’attivazione del PDTA Tumori Eredo – familiari e si sottopone all’attenzione della Direzione Sanitaria una bozza avanzata di PDTA;

### **Considerato**

- **che** nella stessa nota si specifica che l’attivazione del PDTA per i Tumori Eredo – familiari è un rilevante obiettivo PON 2023 – 27;
- **che** si dispone, presso questa AORN, di tutte le figure professionali necessarie;
- **che** con l’attivazione del PDTA e la successiva attivazione del GOM, si offrirebbe un ampliamento della qualità e della quantità dell’offerta sanitaria multispecialistica;

### **Ritenuto**

- **di** dover adottare il PDTA per i Tumori Eredo – familiari, così come allegato alla presente, costituendone parte integrante e sostanziale;

**Attestata**

la conformità del presente atto alle norme sul trattamento dei dati di cui al D.lgs. 196/2003, così come integrato con le modifiche prodotte dal D.lgs. 101/2018 per l'adeguamento della normativa nazionale al Regolamento UE 2016/679 (GDPR) e dalle successive introduzioni previste dalla legge 27 dicembre 2019 n. 160, che contiene principi e prescrizioni per il trattamento dei dati personali, anche con riferimento alla loro “diffusione”, e dichiarato di aver valutato la rispondenza del testo, compreso gli eventuali allegati, destinato alla diffusione per il mezzo dell’Albo Pretorio alle suddette prescrizioni e ne dispone la pubblicazione nei modi di legge;

**PROPONE**

1. di adottare il PDTA per i Tumori Eredo – familiari, così come allegato alla presente, costituendone parte integrante e sostanziale;
2. di demandare a tutti i Direttori delle Unità Operative e al personale coinvolto, la realizzazione delle azioni necessarie alla presa in carico dei pazienti affetti da tumori Eredo - familiari così come dettagliato nel PDTA allegato;
3. di trasmettere copia del presente atto al Collegio Sindacale, ai sensi di legge, e alle UU.OO.CC. coinvolte;
4. di dare mandato alla UOC Affari Generali di trasmettere copia della presente Deliberazione al Coordinatore della Rete Oncologica Campana;
5. di rendere la stessa immediatamente eseguibile, stante l’importanza.

**IL DIRETTORE SANITARIO**

**Dr. Vincenzo Giordano**  
(f.to Digitalmente)

## **IL DIRETTORE GENERALE**

**Dr. Gennaro Volpe**

individuato con D.G.R.C. n. 591 del 06/08/2025

immesso nelle funzioni con D.P.G.R.C. n. 109 del 08/08/2025

**Vista** la proposta di deliberazione che precede, a firma del Direttore Sanitario;

**Acquisito** il parere favorevole del Direttore Amministrativo sotto riportato:

Il Direttore Amministrativo Avv. Chiara Di Biase (f.to digitalmente)

## **DELIBERA**

per le causali in premessa, che qui si intendono integralmente richiamate e trascritte, di prendere atto della proposta di deliberazione che precede e, per l'effetto, di:

1. adottare il PDTA per i Tumori Eredo – familiari, così come allegato alla presente, costituendone parte integrante e sostanziale;
2. demandare a tutti i Direttori delle Unità Operative e al personale coinvolto, la realizzazione delle azioni necessarie alla presa in carico dei pazienti affetti da tumori Eredo - familiari così come dettagliato nel PDTA allegato;
3. trasmettere copia del presente atto al Collegio Sindacale, ai sensi di legge, e alle UU.OO.CC. coinvolte;
4. dare mandato alla UOC Affari Generali di trasmettere copia della presente Deliberazione al Coordinatore della Rete Oncologica Campana;
5. rendere la stessa immediatamente eseguibile, stante l'importanza.

**Il Direttore Generale**

**Dr. Gennaro Volpe**

(f.to digitalmente)

**Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i Tumori Eredo-familiari:**

**mammella, colon, endometrio, melanoma, ovaio, pancreas, prostata, tiroide**

In **tabella 1** sono riportate le figure professionali deputate alla presa in carico ed assistenza nell'ambito del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) per i tumori eredo-familiari.

<b>Patologia</b>	<b>Oncologo</b>	<b>Chirurgo di riferimento per patologia</b>	<b>Radiologo</b>	<b>Genetista</b>	<b>Patologo</b>	<b>Medici specialisti coinvolti (gastroenterologo, dermatologo, endocrinologo)</b>
<b>Mammella</b>	<b>Francesca Carlino</b>	<b>Giampaolo Pitruzzella</b>	<b>Marina Della Noce</b>	<b>Francesco Passaretti</b>	<b>Giovanna Mazzarella</b>	<b>Caterina Mucherino, Massimo Nacca</b> <i>Endocrinologo</i>
<b>Colon</b>	<b>Francesca Carlino</b>	<b>Dario Scala</b>	<b>Giovanni Giordano</b>	<b>Francesco Passaretti</b>	<b>Pasquale Orabona</b>	<b>Caterina Mucherino, Massimo Nacca</b> <i>Endocrinologo</i>
<b>Pancreas</b>	<b>Francesca Carlino</b>	<b>Dario Scala</b>	<b>Valentina Caliendo</b>	<b>Francesco Passaretti</b>	<b>Giovanna Mazzarella</b>	<b>Caterina Mucherino, Massimo Nacca</b> <i>Endocrinologo</i>
<b>Prostata</b>	<b>Francesca Carlino</b>	<b>Ferdinando Fusco</b>	<b>Nicoletta Sorrentino</b>	<b>Francesco Passaretti</b>	<b>Carmela Buonomo</b>	<b>Caterina Mucherino, Massimo Nacca</b> <i>Endocrinologo</i>
<b>Melanoma</b>	<b>Francesca Carlino</b>	<b>Bruno Prisco</b>	<b>Paola Gagliardi</b>	<b>Francesco Passaretti</b>	<b>Pasquale Orabona</b>	<b>Caterina Mucherino,</b>

							<b><i>Massimo Nacca</i></b>  <b><i>Endocrinologo</i></b>
<b><i>Ovaio</i></b>	<b><i>Francesca Carlino</i></b>	<b><i>Luigi Cobellis</i></b>	<b><i>Mariangela Iodice</i></b>	<b><i>Francesco Passaretti</i></b>	<b><i>Pasquale Orabona</i></b>	<b><i>Caterina Mucherino, Massimo Nacca</i></b>  <b><i>Endocrinologo</i></b>	
<b><i>Endometrio</i></b>	<b><i>Francesca Carlino</i></b>	<b><i>Luigi Cobellis</i></b>	<b><i>Mariangela Iodice</i></b>	<b><i>Francesco Passaretti</i></b>	<b><i>Agnese Caiola</i></b>	<b><i>Caterina Mucherino, Massimo Nacca</i></b>  <b><i>Endocrinologo</i></b>	
<b><i>Tiroide</i></b>	<b><i>Francesca Carlino</i></b>	<b><i>Fabio Civitillo</i></b>	<b><i>Francesco Di Ronza</i></b>	<b><i>Francesco Passaretti</i></b>	<b><i>Pasquale Orabona</i></b>	<b><i>Caterina Mucherino, Massimo Nacca</i></b>  <b><i>Endocrinologo</i></b>	

## **TUMORI EREDO-FAMILIARI**

### **TUMORI EREDO-FAMILIARI**

I tumori ereditari rappresentano una categoria di neoplasie causate da mutazioni genetiche trasmissibili, che aumentano il rischio di sviluppare specifiche patologie oncologiche. Tali mutazioni, definite varianti patogenetiche, sono presenti in tutte le cellule del corpo, incluse le cellule germinali, e possono quindi essere trasmesse ai figli.

#### **Caratteristiche principali:**

- I tumori ereditari rappresentano una minoranza dei casi totali (1-20%, a seconda del tipo di tumore).
- Le patologie più comuni includono tumori del colon-retto, della mammella e dell'ovaio. Il carcinoma ereditario della mammella e dell'ovaio rientra nella Sindrome HBOC, mentre il carcinoma ereditario del colon e dell'endometrio nella Sindrome di Lynch.
- Meno frequenti i tumori della prostata e del pancreas (associati a HBOC), melanoma cutaneo familiare/multiplo, il tumore dell'endometrio, il tumore della tiroide ereditari.

Il CORP AORN Sant'Anna e San Sebastiano si distingue per l'attivo percorso di consulenza oncogenetica e l'accesso ai test molecolari per i tumori ereditari.

#### **Servizi offerti**

1. **Inquadramento diagnostico-terapeutico:** Analisi personalizzata per pazienti con sospetto di tumore ereditario.
2. **Follow-up dedicato:** Monitoraggio continuo per pazienti e familiari ad alto rischio.
3. **Counseling oncogenetico**
4. **Supporto psicologico e psicoterapia breve:** Finalizzati al contenimento emotivo, all'elaborazione dei vissuti legati al rischio oncologico e all'adozione di strategie di coping.

Particolare attenzione viene data in momenti critici quali:

- Indicazione al test genetico.
- Comunicazione dei risultati.
- Coinvolgimento dei familiari sani nel percorso di counseling.

## **Struttura del GOM per i Tumori Eredo-Familiari**

Nel rispetto dei decreti regionali n. 89/2018, n. 100/2019 e n. 101/2019, è stato istituito il **Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM)** per i tumori ereditari.

Le principali attività includono:

1. **Counseling oncogenetico pre-test:** Analisi e supporto iniziale per comprendere i rischi genetici.
2. **Counseling oncogenetico post-test:** Interpretazione dei risultati e pianificazione di strategie di gestione del rischio.
3. **Gestione del rischio oncologico:** Attuazione di misure preventive e terapeutiche specifiche.
4. **Appropriatezza prescrittiva:** Garanzia di test genetici in linea con i criteri PDTA regionale.

**Obiettivi del PDTA (Percorso Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale):** Il PDTA mira a garantire diagnosi tempestive, implementare il counseling oncogenetico, assicurare test genetici di alta qualità, attuare prevenzione oncologica, identificare precocemente pazienti con varianti patogenetiche per terapie mirate, definire percorsi di planning familiare, identificare familiari sani a rischio, promuovere la cultura della prevenzione e sostenere la salute dei soggetti a rischio genetico.

**Tumori eredo-familiari della mammella, dell'ovaio, della prostata e del pancreas:** I tumori eredo-familiari della mammella, dell'ovaio, della prostata e del pancreas sono causati da mutazioni genetiche trasmesse da genitori ai figli, aumentando il rischio di sviluppare tali tumori. La sindrome più comune è la HBOC (Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome), associata a mutazioni nei geni BRCA1 e BRCA2. Nell'ambito di HBOC, vengono menzionati i rischi aumentati di tumore della prostata (BRCA1 e BRCA2), del pancreas (BRCA2) e di melanoma cutaneo (BRCA2). Per il carcinoma del pancreas, si stima che circa il 10% dei casi abbia una storia familiare positiva. Si raccomanda il counseling genetico e il test multigenico (inclusi APC, ATM, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, MLH1, MSH6, MSH2, PMS2, EPCAM, PALB2, STK11, TP53) per i casi con familiarità e/o alto rischio personale. Per il carcinoma della prostata, si osserva un aumento delle alterazioni del sistema di riparazione del DNA con la progressione della malattia. Il counseling genetico e il test genetico sono raccomandati in presenza di familiarità per carcinoma prostatico di alto grado in età giovanile o in presenza di una variante patogenetica nel tessuto tumorale, nonché in base alla familiarità per altri tumori (ovaio, mammella, pancreas).

**Tumori eredo-familiari del colon-retto:** Si stima che il 5-10% dei tumori del colon-retto in Campania siano ereditari, distinguendo tra la sindrome di Lynch e le sindromi poliposiche gastrointestinali.

- **Tumore ereditario del colon retto e sindrome di Lynch:** Il 10-20% dei CCR diagnosticati sotto i 50 anni ha un alto rischio genetico. La sindrome di Lynch (HNPCC) è la più frequente, con trasmissione autosomica dominante e mutazioni nei geni del mismatch repair (MMR: MLH1,

MSH2, MSH6, PMS2, MLH3, MSH3). Si raccomanda l'analisi molecolare con test multigenico (inclusi i geni MMR ed EPCAM) e, ove possibile, lo screening universale del deficit MMR/alta instabilità microsatellitare (IHC o PCR/NGS) sia sulle biopsie che sul tessuto chirurgico.

- **Poliposi Adenomatose Familiari (FAP):** Le FAP sono associate a mutazioni germinali nei geni APC, MUTYH, e più raramente POLD1, POLE e NTHL1. Vengono descritte le diverse forme fenotipiche (profusa, intermedia e attenuata) in base al numero di polipi e all'età di insorgenza, nonché il rischio di altri tumori associati. Si raccomanda l'analisi molecolare con test multigenici (inclusi APC, MUTYH, POLE e POLD1).
- **Sindromi Amartomatose Familiari:** Comprendono la sindrome di Peutz-Jeghers (PJS), le sindromi da alterazione del gene PTEN (PHTS) e la sindrome di poliposi giovanile (JPS), associate ai geni STK11/LKB1, PTEN, SMAD4 e BMPR1. Vengono descritte le caratteristiche e le possibili associazioni con altre patologie.

**Sindrome di Lynch e tumori extracolonici:** La sindrome di Lynch aumenta il rischio di tumori in altre sedi, in particolare l'endometrio (15-70%), rene, uretere, vie biliari e intestino tenue (circa 15%). Mutazioni in MSH6 e PMS2 possono anche aumentare il rischio di tumori mammari e ovarici. Il tumore dell'endometrio è correlato alla sindrome di Lynch nel 2-5% dei casi. L'identificazione precoce dei portatori di mutazioni nei geni MMR è fondamentale per la prevenzione, la diagnosi e la terapia, come indicato dalle linee guida internazionali (test universale per CCR ed endometrio).

**Melanoma Cutaneo Familiare e/o Multiplo:** Circa il 10% dei pazienti con melanoma ha un familiare di primo grado affetto, e nel 15-40% dei casi familiari si riscontra una mutazione germinale in geni di suscettibilità (CDKN2A, CDK4 in circa il 2% dei casi). Il rischio di mutazione in CDKN2A aumenta con il numero di familiari affetti e con il numero di melanomi sviluppati dal singolo paziente. Il test genetico per CDKN2A è raccomandato in caso di melanoma multiplo, indipendentemente dalla storia familiare. Recenti dati suggeriscono che le mutazioni in CDKN2A potrebbero influenzare la risposta all'immunoterapia. Altri geni di suscettibilità identificati includono POT1, BAP1, MITF, ACD, TER2IP. L'identificazione di portatori di mutazioni predisponenti indirizza a percorsi di prevenzione primaria e secondaria. Il counseling genetico e il test genetico sono raccomandati in presenza di storia familiare positiva per melanoma, storia personale di melanoma multiplo o storia personale/familiare di melanoma associato ad altri specifici tumori.

**Tabella 2. Geni di suscettibilità al melanoma cutaneo familiare e/o multiplo**

Gene	Penetranza	Proteina	Ruolo	Prevalenza della mutazione	Bibliografia
<b>CDKN2A</b>	Alta Penetranza	p16INK4a p14ARF	Regola il cellulare Regola il cellulare	~20%–40% delle famiglie ~1% delle famiglie	1. Hussussian CJ, Struewing JP, Goldstein AM, et al. Germline p16 mutations in familial melanoma. <i>Nat Genet</i> . 1994 2. Kamb A, Shattuck-Eidens D, Eeles R, et al. Analysis of the p16 gene (CDKN2) as a candidate for the chromosome 9p melanoma susceptibility locus. <i>Nat Genet</i> . 1994 3. Goldstein AM, Chan M, Harland M, et al. High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoME. <i>Cancer Res</i> . 2006 4. Goldstein A, Chan M, Harland M, et al. Features associated with germline CDKN2A mutations: a GenoME study of melanoma-prone families from three continents. <i>J Med Genet</i> . 2007 5. Aoude LG, Wadt KA, Pritchard AL, Hayward NK. Genetics of familial melanoma: 20 years after CDKN2A. <i>Pigment Cell Melanoma Res</i> . 2015; 6. Bahar M, Vaidya D, Jenkins RB, et al. Germ-line deletion involving the INK4 locus in familial proneness to melanoma and nervous system tumors. <i>Cancer Res</i> . 1998 7. Pellegrini C, Maturo MG, Martorelli C, et al. Characterization of melanoma susceptibility genes in high-risk patients from Central Italy. <i>Melanoma Res</i> . 2017
<b>CDK4</b>	Alta Penetranza	CDK4	Regola il cellulare	17 famiglie	8. Zuo L, Weger J, Yang Q, et al. Germline mutations in the p16INK4A binding domain of CDK4 in familial melanoma. <i>Nat Genet</i> . 1996 9. Puntervoll HE, Yang XR, Vetti HH, et al. Melanoma prone families with CDK4 germline mutation: phenotypic profile and associations with MC1R variants. <i>J Med Genet</i> . 2013
<b>TERT</b>	Alta Penetranza	Subunità catalitica Telomerasi	Allungamento Telomerasi	2 famiglie	10. Horn S, Figl A, Rachakonda PS, et al. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. <i>Science</i> . 2013 11. Harland M, Petljak M, Robles-Espinoza CD, et al. Germline TERT promoter mutations are rare in familial melanoma. <i>Fam Cancer</i> . 2016
<b>POT1</b>	Alta Penetranza	POT1	Mantenimento Telomerasi	9% delle famiglie includendo MITF, BAP1, POT1, ACD, ATM	12. Robles-Espinoza CD, Harland M, Ramsay AJ, et al. POT1 loss-of-function variants predispose to familial melanoma. <i>Nat Genet</i> . 2014; 13. Shi J, Yang XR, Ballew B, et al. Rare missense variants in POT1 predispose to familial cutaneous malignant melanoma. <i>Nat Genet</i> . 2014; 14. Müller C, Krunic M, Wendt J, von Haeseler A, Okamoto I. Germline variants in the POT1-gene in high-risk melanoma patients in Austria. <i>G3 (Bethesda)</i> 2018
<b>MC1R</b>	Intermedia Penetranza	MC1R	Sintesi della melanina e proliferazione dei melanociti	Dato non disponibile	15. Pasquali E, García-Borrón JC, Farnolli MC, et al. MC1R variants increased the risk of sporadic cutaneous melanoma in darker-pigmented Caucasians: a pooled-analysis from the M-SKIP project. <i>Int J Cancer</i> . 2015 16. Farnolli MC, Gandini S, Peris K, et al. MC1R variants increase melanoma risk in families with CDKN2A mutations: a meta-analysis. <i>Eur J Cancer</i> . 2010
<b>MITF</b>	Intermedia Penetranza	MITF	Sviluppo e differenziazione dei melanociti	9% delle famiglie includendo MITF, BAP1, POT1, ACD, ATM	17. Yokoyama S, Woods SL, Boyle GM, et al. A novel recurrent mutation in MITF predisposes to familial and sporadic melanoma. <i>Nature</i> . 2011; 18. Bertolotto C, Lesueur F, Giuliano S, et al. A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. <i>Nature</i> . 2011
<b>BAP 1</b>	Intermedia Penetranza	BAP1	Enzima con funzione di Deubiquitinasi	9% delle famiglie includendo MITF, BAP1, POT1, ACD, ATM	19. Pastorino L, Andreotti V, Dalmasso B, et al. Insights into genetic susceptibility to melanoma by Gene panel testing: potential pathogenic variants in ACD, ATM, BAP1, and POT1. <i>Cancers</i> . 2020
<b>ACD</b>	Intermedia Penetranza	ACD	Mantenimento Telomerasi	9% delle famiglie includendo MITF, BAP1, POT1, ACD, ATM	20. Aoude LG, Pritchard AL, Robles-Espinoza CD, et al. Nonsense mutations in the shelterin complex genes ACD and TERF2IP in familial melanoma. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 2015;
<b>ATM</b>	Penetranza intermedia	ATM	Fosforilazione proteine di riparazione del DNA	9% delle famiglie includendo MITF, BAP1, POT1, ACD, ATM	21. Dalmasso B, Pastorino L, Nathan V, et al. Germline ATM variants predispose to melanoma: a joint analysis across the GenoME and MelanoStrum consortia. <i>Genet Med</i> . 2021
<b>TERF2IP</b>	Intermedia Penetranza	TERF2IP	Mantenimento Telomerasi	4 famiglie	20. Aoude LG, Pritchard AL, Robles-Espinoza CD, et al. Nonsense mutations in the shelterin complex genes ACD and TERF2IP in familial melanoma. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 2015

## **Sindrome familiare del carcinoma tiroideo**

Si parla di sindromi familiari del carcinoma tiroideo quando:

- Più membri di una stessa famiglia sviluppano tumori tiroidei;
- Il tumore si manifesta in età precoce;
- È associato ad altri tumori rari.

## **Principali forme di sindromi familiari tiroidee**

### **1. Carcinoma midollare familiare della tiroide (FMTC)**

- Origina dalle cellule C della tiroide;
- Associato a mutazioni nel gene RET;
- Può presentarsi isolato o come parte di una sindrome MEN;
- Diagnosi tramite test genetico RET (anche nei bambini a rischio);
- La tiroidectomia precoce può prevenire l'insorgenza del tumore

### **2. MEN 2A e MEN 2B (Multiple Endocrine Neoplasia)**

#### **MEN 2A**

- Mutazioni nel gene RET;
- Tumori associati: carcinoma midollare, feocromocitoma, iperparatiroidismo;

#### **MEN 2B**

- Più rara e più aggressiva;
- Esordio precoce del carcinoma midollare, neuromi mucosi, fenotipo marfanoide;
- Richiede sorveglianza multispecialistica e tiroidectomia precoce.

### **3. Carcinoma papillare familiare della tiroide (FPTC)**

#### **Altre sindromi genetiche associate a tumori tiroidei**

- **Sindrome di Cowden:** mutazione di PTEN, associata a tumori di tiroide, mammella e endometrio;
- **Complesso di Carney:** può includere tumori tiroidei;
- **Sindrome di Werner:** malattia progeroide con rischio aumentato di neoplasie multiple, incluse quelle tiroidee.

## Modalità Operativa del GOM per i Tumori Eredo-Familiari

Il **Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM)** è responsabile della pianificazione e gestione del percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per i pazienti con tumori eredo-familiari. Il suo funzionamento prevede il coordinamento tra diverse figure professionali, ciascuna con specifiche competenze, al fine di garantire un approccio integrato e personalizzato.

### Ruolo e funzioni del Case Manager

Il Case Manager svolge un ruolo centrale nel coordinamento operativo delle attività del GOM, con i seguenti compiti:

- **Organizzazione degli incontri:** Convoca le riunioni del team multidisciplinare e gestisce la logistica.
- **Archiviazione e monitoraggio:** Archivia le schede dei pazienti e contribuisce alla valutazione delle performance e dei risultati.

### Gestione dei casi

- Il Case Manager comunica via e-mail i casi da sottoporre alla discussione multidisciplinare del GOM, senza un limite massimo, rispettando le tempistiche del DCA 98/2016.
- Durante l'incontro, i casi vengono analizzati dal team per definire il percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale più appropriato.

### Documentazione clinica

- Al termine della discussione, l'Oncologo Medico redige una **scheda finale riassuntiva “verbale”** per ciascun paziente, contenente:
  - o La storia clinica.
  - o Le indicazioni diagnostiche, terapeutiche e assistenziali definite dal GOM.
- La scheda viene firmata dai membri del team presenti alla riunione e allegata alla documentazione clinica del paziente.

Questa modalità operativa garantisce una gestione strutturata, collaborativa e orientata ai bisogni del paziente, promuovendo un elevato standard di cura.

## **Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i Tumori Eredo-Familiari:**

La gestione dei pazienti con sindromi tumorali eredo-familiari e delle loro famiglie richiede un elevato livello di specializzazione e organizzazione. L'approccio multidisciplinare prevede tre fasi:

- **Fase 1: Counseling Oncogenetico Pre-Test:**
  - Informazioni sulla probabile origine genetica del cancro.
  - Raccolta dell'anamnesi personale e familiare oncologica.
  - Valutazione clinica delle sindromi tumorali ereditarie utilizzando criteri validati.
  - Stima della probabilità a priori di mutazioni mediante modelli probabilistici.
  - Informazioni sui possibili risultati del test genetico, discussione delle implicazioni clinico-preventive e/o terapeutiche, e discussione dei vantaggi e dei limiti del test genetico.
  - Implicazioni del test genetico per i familiari sani.
  - Processo decisionale riguardante la scelta del test genetico (quando indicato o richiesto da familiari a rischio).

Per il carcinoma mammario, in linea con le raccomandazioni nazionali delle società scientifiche AIOM-SIGU-SIBIOC-SIAPEC (ottobre 2019) e le più recenti raccomandazioni nazionali pluri-societarie per l'implementazione del test BRCA predittivo e preventivo nei tumori della mammella, dell'ovaio, del pancreas e della prostata (AIOM 2021), dovranno essere avviate/i alla consulenza oncogenetica le/i pazienti con le seguenti caratteristiche:

- casi di tumori della mammella  $\leq 35$  anni;
- casi di tumori della mammella maschile;
- casi di tumore della mammella e ovaio;
- casi di tumore della mammella triplo negativo  $< 60$  anni;
- casi di tumore mammario bilaterale  $< 50$  anni;
- casi di CM  $< 50$  anni, con almeno un parente di primo grado affetto da: tumore della mammella femminile  $< 50$  anni, tumore della mammella bilaterale, tumore della mammella triplo negativo, tumore dell'ovaio, tumore della mammella maschile, carcinoma pancreatico localmente avanzato o metastatico; carcinoma della prostata metastatico;
- casi di CM  $> 50$  anni e familiarità per carcinoma mammario, ovarico, prostatico

metastatico o pancreatico localmente avanzato o metastatico in 2 o più parenti in primo grado; per i tumori mammari e ovarici, nel lato paterno della famiglia, considerare anche familiari di secondo grado (nonna, zie).

In accordo con quanto definito nel documento attuativo del PDTA Tumori Eredo-familiari della Regione Campania (decreto n. 100 del 5 dicembre 2019), nell'ambito della consulenza oncogenetica pre-test il test BRCA verrà prescritto a tutte le pazienti che rispettino i criteri clinici suddetti o che presentino una probabilità di mutazione *a priori* superiore al 10% impiegando modelli probabilistici informatici validati (es. BRCAPro, BOADICEA, Cuzick- Tyrer ecc.). Inoltre, nell'ambito della consulenza oncogenetica pre-test, gli specialisti coinvolti nella valutazione dell'anamnesi familiare oncologica, valuteranno la necessità di una diagnosi differenziale clinica con sindromi tumorali minori indispensabile per orientare la scelta del test genetico verso altri geni (PTEN, CDH1, PALB2, TP53, CHEK2, ATM, BARD1, BRIP1, RAD51C; RAD51D), che sottendono sindrome tumorali minori; ciò al fine di una corretta diagnosi molecolare indispensabile a definire programmi preventivi idonei. Infatti, l'aggregazione familiare di casi con tumore del colon, della tiroide, dell'endometrio può orientare per la sindrome di Cowden; mentre l'aggregazione familiare di casi di sarcoma, tumori mammari, tumori cerebrali e tumori del surrene impone la diagnosi differenziale con la sindrome di Li-Fraumeni.

L'indicazione al test genetico per la ricerca di varianti patogenetiche e/o verosimilmente patogenetiche dei geni BRCA1 e BRCA2 si amplia all'utilizzo a scopo terapeutico.

**Per il carcinoma ovarico**, in considerazione del fatto che le mutazioni BRCA si siano rivelate più frequenti di quanto precedentemente ritenuto a prescindere dalla storia familiare e della disponibilità di farmaci specifici per il trattamento del CO associato a varianti patogenetiche di BRCA, i criteri di eleggibilità al test in queste pazienti sono stati rivisti in termini estensivi, con indicazione ad percorso di counseling più snello (c.d. minicounseling) sia come tempistica che come professionalità coinvolte. I nuovi orientamenti di semplificazione e velocizzazione del percorso prevedono, quindi, l'iniziale coinvolgimento (consulenza pre-test) del solo oncologo curante (medico e/o chirurgo) e l'affiancamento del genetista solo successivamente all'esito del test genetico (consulenza post-test). In sintesi, quindi, l'offerta del test è oggi estesa, alla diagnosi, a tutte le pazienti con carcinoma ovarico (CO)/carcinoma tubarico/carcinoma peritoneale invasivi non mucinoso e non borderline a prescindere dall'età di insorgenza e dalla storia familiare oncologica.

Criteri ulteriori per prendere in considerazione la valutazione oncogenetica, preliminare al test genetico BRCA, sono rappresentati dall'anamnesi personale di carcinoma prostatico e dal carcinoma pancreatico con anamnesi familiare oncologica positiva.

Vengono considerati eleggibili al counseling oncogenetico per il test BRCA i pazienti con anamnesi personale di **carcinoma prostatico** e varianti somatiche potenzialmente patogenetiche e familiarità nei seguenti casi:

- almeno un parente di primo grado a con carcinoma prostatico non Grade Group 1, secondo ISUP, in età <60 anni;
- almeno 2 membri della famiglia con carcinoma prostatico non Grade Group 1; secondo ISUP, in età < 50 anni;
- parenti di primo grado con: CM <50 anni, tumore della mammella bilaterale, tumore della mammella triplo negativo, tumore dell'ovaio, tumore della mammella maschile, carcinoma pancreatico localmente avanzato; oppure casi di tumore della prostata con anamnesi familiare positiva per CM >50 anni in due parenti di I grado, per carcinoma ovarico, e/o carcinoma pancreatico.

Ai pazienti con **carcinoma del pancreas** accertati o sospetti con storia familiare e/altro rischio personale va offerto il counseling genetico. Successivamente, nei casi selezionati, può essere offerto un pannello multigenico. Sono considerati eleggibili i pazienti con tumore del pancreas con anamnesi familiare positiva per parenti di primo grado con: CM <50 anni, tumore della mammella bilaterale, tumore della mammella triplo negativo, tumore dell'ovaio, tumore della mammella maschile, carcinoma prostatico; oppure casi di tumore del pancreas con anamnesi familiare positiva per CM >50 anni in due parenti di I grado, per carcinoma ovarico, e/o carcinoma prostatico.

**Per la diagnosi di sindrome di Lynch** esistono criteri di sospetto clinico basati sulle caratteristiche cliniche del paziente e/o sulle caratteristiche istopatologiche e/o molecolari del tumore. Su tessuto tumorale di pazienti con CCR e di tumori dell'endometrio, con immunoistochimica (IHC) può essere diagnosticato un deficit del MMR, con mancata espressione delle proteine codificate dai geni MMR oppure un'instabilità dei microsatelliti (MSI). L'identificazione di instabilità o di mancata espressione di proteine suggerisce la presenza di mutazioni germinali in uno dei geni del MMR associati alla sindrome di Lynch e rappresenta uno dei criteri di eleggibilità alla consulenza e al test genetico germinale per tale sindrome. I criteri per la valutazione della sindrome di Lynch basati sulla storia personale o familiare di cancro, secondo le ultime linee guida NCCN, della sindrome di Lynch sono i seguenti:

- variante patogena LS nota nella famiglia

- un individuo con cancro del colon-retto o dell'endometrio e una delle seguenti condizioni:
  - diagnosticato <50 anni
  - cancro sincrono o metacrono correlato alla LS, indipendentemente dall'età
  - 1 parente di primo o secondo grado con cancro correlato alla LS diagnosticato < 50 anni
  - $\geq 2$  parenti di primo o secondo grado con un cancro correlato alla LS, indipendentemente dall'età
- storia familiare di uno dei seguenti:
  - $\geq 1$  parente di primo grado con cancro del colon-retto o dell'endometrio diagnosticato <50 anni
  - $\geq 1$  parente di primo grado con un cancro del colon-retto o dell'endometrio e un cancro sincrono o metacrono correlato a LS, indipendentemente dall'età
  - $\geq 2$  parenti di primo o secondo grado con tumori correlati alla LS, e incluso  $\geq 1$  diagnosticato <50 anni
  - $\geq 3$  parenti di primo o secondo grado con tumore correlato alla LS, indipendentemente dall'età
- aumento del rischio previsto dal modello per LS
  - Individui con/senza una storia personale di CRC e/o cancro dell'endometrio con un modello predittivo positivo (ovvero punteggio PREMM5  $\geq 2,5\%$ ).

Per **il melanoma cutaneo familiare e/o multiplo**, in linea con le raccomandazioni nazionali delle società scientifiche AIOM-IMI, dovranno essere avviate/i alla consulenza oncogenetica le/i pazienti con le seguenti caratteristiche:

- pazienti affette/i da melanoma cutaneo con storia familiare positiva per melanoma cutaneo, ovvero la presenza di almeno due membri tra parenti di primo/secondo grado affetti nello stesso ramo della famiglia, di cui almeno uno con età di diagnosi entro i 60 anni;
- pazienti con storia personale di melanoma cutaneo multiplo: diagnosi di almeno 2 melanomi cutanei, di cui la prima entro i 60 anni;

- pazienti con storia personale/familiare di melanoma cutaneo e adenocarcinoma pancreatico, melanoma uveale, mesotelioma pleurico o peritoneale, neoplasie renali, melanoma con inattivazione di BAP1, per un totale di almeno due diagnosi oncologiche.

In caso di test genetico positivo, il counseling pre-test sarà offerto ai familiari consanguinei di I e II grado maggiorenni per l'identificazione dei familiari a rischio.

Si dovrebbe sospettare una **sindrome familiare tiroidea** in presenza di uno o più dei seguenti indicatori:

- **Più casi di tumore tiroideo** nella stessa famiglia.
- **Insorgenza del tumore tiroideo prima dei 30 anni** di età.
- **Tumore tiroideo associato ad altri tumori rari** (es. feocromocitoma).
- **Presenza familiare nota di mutazioni genetiche** specifiche (es. RET, PTEN).

**Scheda per la raccolta dell'anamnesi familiare oncologica**

<b>SCHEDA ANAMNESI FAMILIARE ONCOLOGICA</b>			
	M/F	Sede tumore/età alla diagnosi	Vivente/Deceduto
<b>PARENTELA DI PRIMO GRADO</b>			
<b>Madre/Padre</b>			
<b>Sorelle/Fratelli</b>			
<b>Figli</b>			
<b>PARENTELA DI SECONDO GRADO</b>			
<b>Nipoti (figli dei figli o dei fratelli/sorelle)</b>			
<i><b>Parentela materna</b></i>			
<b>Nonni</b>			
<b>Zii</b>			
<i><b>Parentela paterna</b></i>			
<b>Nonni</b>			
<b>Zii</b>			
<b>ALTRI PARENTI CON TUMORE E/O CON MALATTIE GRAVI (SPECIFICARE LA PARENTELA)</b>			

- **Fase 2: Test di Laboratorio per la Definizione del Rischio Oncogenetico:**

## TEST DI LABORATORIO

Il test genetico sarà eseguito dopo aver effettuato la consulenza oncogenetica pre-test e sottoscritto il consenso informato. L'analisi genetica proposta a seguito della consulenza pre- test può essere condotta utilizzando la strategia del singolo gene o dei geni candidati oppure utilizzando test genetici a pannello più o meno ampi a seconda delle strategie organizzative del laboratorio.

I pazienti potranno effettuare il test genetico, mediante prescrizione del medico di Medicina Generale, su indicazione degli specialisti afferenti al Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specifico per i tumori eredo-familiari identificati dai Direttori Generali dei CORP/CORPUS della Rete Oncologica Campana ed inseriti nell'elenco dei medici prescrittori come da decreto dirigenziale regionale vigente. Il GOM garantisce l'appropriatezza prescrittiva dei test genetici nell'ambito del suo ruolo di accoglienza e di presa in carico della gestione del rischio oncologico su base eredo-familiare. Il medico di Medicina Generale dovrà emettere le impegnative, secondo quanto meglio dettagliato nel decreto n. 100 del 05/12/2019, con indicazione del **codice di esenzione D99 per la sindrome ereditaria della mammella e/o dell'ovaio e tumori correlati e R99 per le sindromi ereditarie del colon**. Per quel che concerne, i tumori della prostata e del pancreas con anamnesi familiare oncologica positiva e del melanoma, il GOM Tumori Ereditari garantirà l'appropriatezza prescrittiva del test genetico BRCA, volto alla definizione di sindromi tumorali ereditarie solo nei casi con familiarità suggestiva di predisposizione genetica, al fine di non gravare sul budget regionale messo a disposizione dal decreto n. 100 del 05/12/2019.

Il medico di Medicina Generale potrà richiedere su di una stessa ricetta il prelievo, l'estrazione di DNA/RNA e i diversi sequenziamenti previsti in tabella 3 del decreto n.100 del 05/12/2019, includendo fino ad un massimo di 8 prestazioni per impegnativa, in modo da corrispondere un rimborso uniforme ai laboratori in tutta la Regione Campania.

Il paziente, che risulta essere portatore di una variante patogenetica a carico di uno dei geni previsti nel DCA 100/2019, deve essere informato adeguatamente dal Medico del GOM della necessità che i propri familiari si rivolgano alla struttura GOM per effettuare una consulenza oncogenetica *ad hoc* al fine di effettuare il **test genetico mirato sulla scorta della variante patogenetica identificata in famiglia** e mettere in atto adeguate misure di prevenzione oncologica sulla base dell'esito del test genetico. I familiari sani dei pazienti con variante patogenetica germinale dovranno rivolgersi alla struttura “GOM tumori eredo-familiari” per effettuare la consulenza oncogenetica pre-test e in quel contesto ricevere la prescrizione del test genetico. I familiari sani sono esenti dal pagamento del ticket per l'esecuzione del test genetico:

- il medico di Medicina Generale, su indicazione dello specialista del “GOM tumori eredo-familiari”, dovrà emettere l’impegnativa per il familiare sano che dovrà sottoporsi a test genetico mirato per la specifica variante patogenetica identificata in famiglia (in accordo alla tabella 3 del decreto n.100 del 05/12/2019 per quel che concerne il “test genetico mirato per mutazione nota in famiglia”;
- sulla richiesta deve essere inserito il codice di esenzione per la specifica sindrome tumorale ereditaria (codice R99 corrispondente al sospetto di malattia rara del colon-retto oppure D99 per la sindrome tumorale ereditaria della mammella e/o dell’ovaio).
- le indagini di laboratorio potranno essere effettuate in uno dei centri previsti dal Decreto o in altri centri convenzionati autorizzati.

**Qualora il paziente per cui si sospetti una forma tumorale ereditaria sia deceduto o non disponibile ad effettuare alcun approfondimento diagnostico, il soggetto sano potrà rivolgersi al “GOM tumori eredo-familiari” e, se verificati i criteri di eleggibilità al test genetico, verrà prescritta l’indagine molecolare adeguata.**

Le denominazioni ed i costi dei test di laboratorio per le sindromi genetiche associate al tumore sono dettagliati nel documento attuativo del PDTA Tumori ereditari con decreto n. 100 del 5/12/2019.

Se il medico di Medicina Generale viene a conoscenza che un suo assistito è portatore di una variante patogenetica tra quelle incluse nel DCA 100/2019, può inviare il paziente al “GOM tumori eredo-familiari” con una prescrizione di visita per “consulenza di genetica” (codice regionale 89010.001 secondo il Catalogo Regionale versione 2.1 - Decreto 81 del 19/07/2017).

#### **CARCINOMA DELLA MAMMELLA, DELL’OVAIO, DELLA PROSTATA E DEL PANCREAS EREDITARI**

- Nel CM trova ad oggi indicazione il solo test germinale, effettuato su sangue.
- Nel CO il test BRCA può essere eseguito sia sul prelievo di sangue che sul tessuto tumorale del probando per individuare anche la presenza di mutazioni somatiche.
- Nel CPa trova ad oggi indicazione il solo test germinale, effettuato su sangue.
- Nel CPr il test BRCA può essere eseguito sia sul prelievo di sangue che sul tessuto tumorale del probando per individuare anche la presenza di mutazioni somatiche.

**Screening BRCA (sangue):** Rilevamento di mutazioni germlinali nei geni *BRCA1* e *BRCA2* mediante sequenziamento (NGS o Sanger). Il test permetterà di individuare variazioni della sequenza del DNA come mutazioni puntiformi e piccole inserzioni/delezioni che comprendono circa il 90% delle varianti patogenetiche e ampi riarrangiamenti genici (es. delezioni di uno o più esoni o dell’intero gene) che costituiscono il restante 10%. L’analisi dei grossi

riarrangiamenti dei geni BRCA1 e BRCA2 sarà eseguito anche mediante MLPA nel caso in cui l'analisi mediante NGS risultasse negativa.

**Screening BRCA (tumore):** Rilevamento di mutazioni somatiche e germinali nei geni *BRCA1* e *BRCA2* in pazienti con carcinoma ovarico utilizzando tessuto fissato in formalina e incluso in paraffina (FFPE) e NGS, con conferma mediante sequenziamento Sanger o ripetizione di NGS per mutazioni somatiche a bassa frequenza allelica.

**Test per i Familiari:** Il test *BRCA* è esteso ai familiari dei probandi con mutazioni germinali positive utilizzando il sequenziamento Sanger (per mutazioni puntiformi o INDEL) o MLPA (per ampi riarrangiamenti del DNA).

I risultati sono generalmente disponibili entro 4 settimane lavorative.

## **SINDROME DI LYNCH E TUMORE DELL'ENDOMETRIO EREDITARIO**

### ***Test di determinazione immunoistochimica per proteine del MisMatch Repair (MMR)***

**Determinazione immunoistochimica dell'espressione delle proteine codificate dai geni del MisMatch Repair (MMR)** raccomandata per tutti i carcinomi del colon-retto invasivi e dei nuovi casi di carcinomi dell'endometrio, come test di screening per l'identificazione dei pazienti con sindrome di Lynch.

Sulla base del risultato della determinazione immunoistochimica per proteine MMR si procederà all'esecuzione di ulteriori test diagnostici:

- ☒ in caso di espressione delle proteine codificate dai geni del MMR, non sono richiesti test aggiuntivi; la mancata espressione di MSH2, MSH6 o PMS2 è considerata sospetta per diagnosi di sindrome di Lynch e rende necessaria la consulenza genetica ed eventualmente il test per l'analisi di varianti patogenetiche germinali nei geni del MMR;
- ☒ la mancata espressione di MLH1 (+/- PMS2-) può caratterizzare sia la sindrome di Lynch che i carcinomi del colon-retto sporadici e rende necessaria l'analisi della ipermetilazione di MLH1 e la ricerca della mutazione V600E di BRAF.
- ☒ nel tumore endometriale, la mancata espressione di MLH1 (+/- PMS2-) e una storia familiare non suggestiva per sindrome ereditaria, suggeriscono l'esecuzione del test di metilazione del promotore MLH1.
- ☒ in caso di espressione immunoistochimica dubbia (eterogeneità di espressione, perdita focale di espressione) si raccomanda il test di determinazione dell'instabilità dei microsatelliti (MSI). In caso di perdita focale di espressione delle proteine codificate dai geni MMR, può essere indicata la microdissezione di tali aree per l'analisi MSI.

**Test dell'Instabilità dei Microsatelliti (MSI)** si esegue confrontando tessuto sano e tumorale dello stesso paziente mediante PCR ed elettroforesi capillare o microfluidica. I tumori sono classificati come MSI-Alto, MSI-Basso o MSI-Stabile.

**Test per la mutazione *BRAF* p.V600E e l'ipermetilazione del promotore di *MLH1*** utilizzando vari metodi come PCR/sequenziamento Sanger, pirosequenziamento, Real-Time PCR, pannelli NGS mirati e droplet digital PCR per *BRAF*, e MLPA, PCR metilazione-specifica (MSP) o Real-Time PCR quantitativa dopo trattamento con bisolfito per l'ipermetilazione di *MLH1*.

**Screening del MisMatch Repair (MMR):** Sequenziamento di un pannello di geni comprendente *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* (Pannello Lynch) su DNA estratto da sangue periferico per rilevare mutazioni puntiformi e piccole inserzioni/delezioni. Ampi riarrangiamenti genomici in *MLH1*, *MSH2*, *EPCAM* sono identificati mediante MLPA. Ulteriori analisi di ampi riarrangiamenti in *PMS2* e *MSH6* o l'esplorazione di alterazioni in *MLH3* e *MSH3* possono essere considerate in base alle necessità cliniche.

#### **Poliposi Adenomatosa Familiare (FAP):**

Test per alterazioni genetiche nei geni *APC* e *MUTYH* mediante sequenziamento (NGS e/o Sanger) delle regioni codificanti e delle regioni introniche adiacenti, e MLPA per i riarrangiamenti genici.

In casi negativi, si può considerare il test per alterazioni genetiche nei geni *POLD1*, *POLE* e *NTHL1*.

#### **Sindromi Poliposiche Amartomatose:**

Test per alterazioni genetiche nei geni *PTEN* e *STK11* mediante sequenziamento (NGS e/o Sanger) delle regioni codificanti e delle regioni introniche adiacenti, e MLPA per i riarrangiamenti genici.

**Test per i Familiari (Sindrome di Lynch, FAP, Sindromi Poliposiche Amartomatose):** L'analisi della specifica alterazione identificata nel probando viene eseguita nei familiari utilizzando il sequenziamento Sanger (per mutazioni puntiformi o INDEL) o MLPA (per ampi riarrangiamenti del DNA) su campioni di sangue.

#### **Melanoma cutaneo familiare e/o multiplo**

Il test per l'analisi di alterazioni dei geni responsabili per il melanoma cutaneo familiare verrà eseguito su DNA estratto da sangue periferico e consisterà nell'analisi mediante sequenziamento (NGS e/o Sanger) delle regioni codificanti e delle adiacenti regioni introniche dei geni *CDKN2A* e *CDK4*.

Nei casi negativi, su richiesta del clinico di riferimento, potranno essere esplorate eventuali alterazioni nei geni *BAP1*, *POT1*, *ACD*, *TERF2IP*, *MITF*, *ATM*, *PALB2*.

#### **Test per il familiare**

Nei casi di Melanoma Familiare l'analisi della specifica alterazione individuata nel probando sarà effettuata nei familiari, a partire da un prelievo di sangue, mediante sequenziamento di Sanger, per mutazioni puntiformi o InDels, o mediante MLPA se si tratti, invece, di un grosso riarrangiamento del DNA.

L'analisi richiederà al massimo 3 settimane lavorative dalla richiesta al rilascio del referto.

### **Carcinoma Midollare della Tiroide (CMT) Ereditario**

- **Gene: RET (Proto-oncogene RET)**
  - Questo è il gene chiave per il CMT ereditario, che è quasi sempre associato a mutazioni di RET.
  - Le mutazioni del gene RET sono responsabili delle sindromi da Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 2 (MEN2A, MEN2B) e del Carcinoma Midollare Familiare della Tiroide (FMTC).
  - Il test consiste in un prelievo di sangue per l'analisi del DNA.

### **2. Carcinoma Papillare della Tiroide (CPT) Familiare e Altri Tumori Tiroidei Ereditari**

A differenza del CMT, per il CPT familiare non esiste un singolo gene predominante. Si parla piuttosto di sindromi di predisposizione tumorale che possono includere il CPT e altri tumori. I test in questi casi sono più complessi e spesso coinvolgono **panel multi-genici**.

- **Geni e Sindromi più rilevanti:**
  - **PTEN:** Associato alla **Sindrome di Cowden**, che aumenta il rischio di tumori tiroidei (spesso CPT), mammari, endometriali e altri.
  - **DICER1:** Mutazioni in questo gene sono legate alla **Sindrome DICER1**, che predispone a noduli e tumori tiroidei (inclusi gozzo multinodulare e carcinoma tiroideo), oltre a blastoma pleuro-polmonare, tumori ovarici e cerebrali.
  - **APC:** Mutazioni in questo gene sono correlate alla **Poliposi Adenomatosa Familiare (FAP)** e alla **Sindrome di Gardner**, che possono includere il CPT e polipi intestinali.
  - **PRKAR1A:** Associato al **Carney Complex**, una sindrome caratterizzata da anomalie cutanee, patologie endocrine (tra cui tumori tiroidei) e mixomi.
  - **FLCN:** Mutazioni in questo gene sono associate alla **Sindrome di Birt-Hogg-Dubé**, che predispone a lesioni cutanee, tumori renali e cisti polmonari, ma può anche essere associata a

tumori tiroidei.

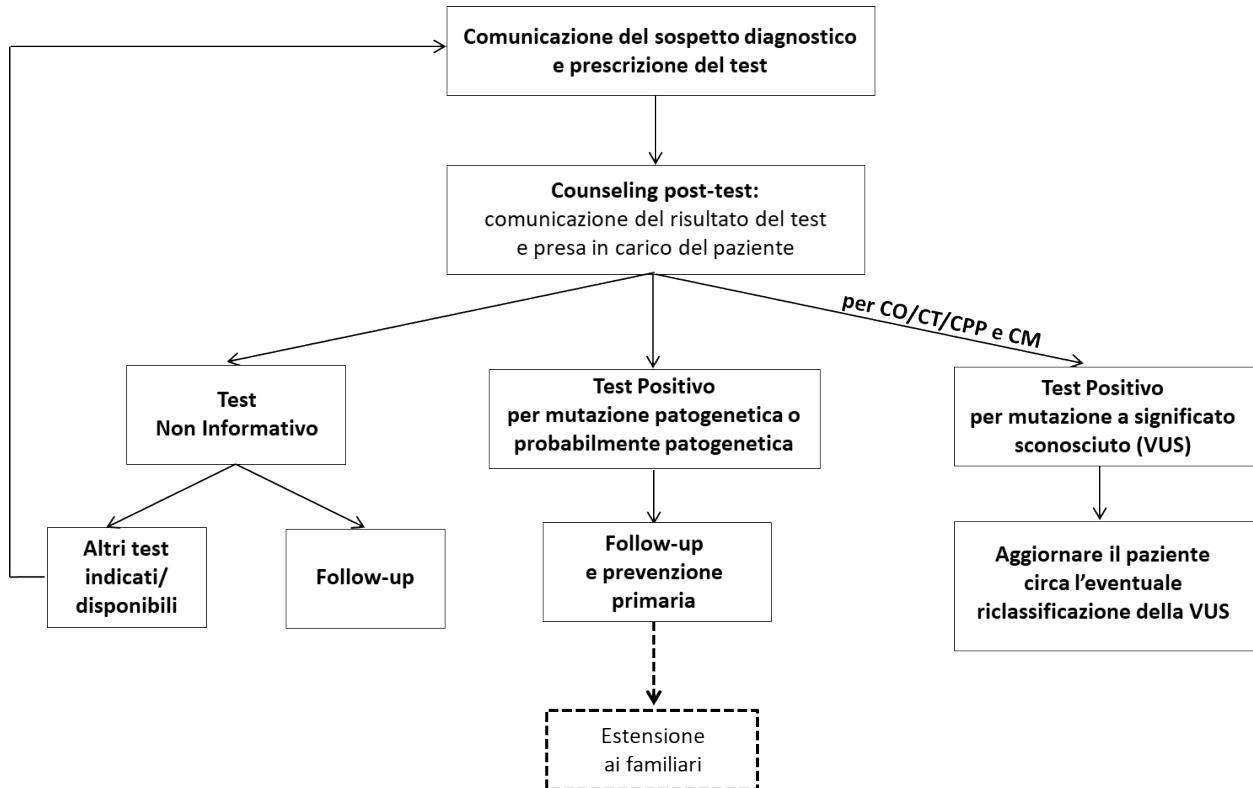
- o **TP53:** Associato alla **Sindrome di Li-Fraumeni**, che comporta un rischio elevato di molti tipi di cancro, inclusi rari tumori tiroidei.
- o **Geni del complesso SDH (SDHB, SDHC, SDHD):** Possono essere associati a paragangliomi, feocromocitomi e, in alcuni casi, a tumori tiroidei.
- o **Sindrome di Lynch (HNPCC):** Sebbene principalmente associata a tumori del colon-retto e dell'endometrio, mutazioni nei geni **MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM** possono aumentare leggermente il rischio di tumori tiroidei.

Il test verranno eseguiti su DNA estratto da sangue periferico e consisterà nell'analisi mediante sequenziamento (NGS e/o Sanger)

Sindrome	Gene coinvolto	Test genetico	Frequenza
Carcinoma midollare familiare / MEN 2A-2B RET		Test RET	~25% carcinomi midollari
Sindrome di Cowden	PTEN	Test PTEN	Rara
Sindrome di Werner	WRN	Test WRN	Molto rara
Carcinoma papillare familiare		Poligenica/multifattoriale Nessun gene unico	~5% carcinomi papillari

- **Fase 3: Counseling Oncogenetico Post-Test:**

- o Comunicazione del risultato del test genetico.
- o Discussione delle implicazioni cliniche in base al risultato del test, come illustrato nel diagramma di flusso fornito. Ciò include il follow-up, le strategie di prevenzione primaria, l'estensione del test ai familiari e l'informazione sul potenziale ruolo funzionale delle Varianti di Significato Incerto (VUS).
- o Implementazione di specifici programmi e interventi di prevenzione oncologica per gli individui identificati a rischio, dettagliati nel Decreto della Regione Campania n. 89 del 29 novembre 2018.



### 3. Elenco dei Prescrittori dei Test Genetici Germinali:

I test genetici vengono eseguiti dopo il counseling oncogenetico e la sottoscrizione del consenso informato. I pazienti possono sottoporsi al test genetico con una prescrizione del medico curante su indicazione di uno specialista all'interno del GOM per i tumori eredo-familiari.

## **Programma preventivo per paziente con carcinoma ovarico (CO) e/o tubarico e/o peritoneale o CM e soggetto sano portatore di varianti patogenetiche in BRCA 1/2 e in geni minori**

Per le donne portatrici di varianti patogenetiche nei geni **BRCA1/2** o in geni minori (quali TP53, PTEN, CDH1, PALB2, CHEK2, ATM, BARD1, BRIP1, RAD51C, RAD51D), sono previste misure specifiche di prevenzione oncologica. Queste includono sia la **sorveglianza clinico-strumentale** che la **chirurgia profilattica**, in funzione dello stadio della malattia al momento del counseling oncogenetico post-test.

### **Prevenzione per pazienti portatrici di varianti patogenetiche**

#### **1. Sorveglianza clinico-strumentale e chirurgia profilattica**

- o L'approccio è personalizzato e varia in base al gene coinvolto e allo stadio della malattia.
- o **Salpingo-ovariectomia profilattica:**
  - Raccomandata a partire dai **35-40 anni** e comunque entro i 40 anni per carrier **BRCA1** ed entro i 45 anni per carrier **BRCA2**, dopo il completamento del progetto familiare.
- o **Screening per il tumore del colon-retto:**
  - I carrier di BRCA1, per il lieve aumento del rischio (RR=1.48), dovrebbero seguire le raccomandazioni generali per la popolazione, con una prima colonscopia tra i **45 e i 50 anni**, integrata dall'anamnesi familiare.

### **Prevenzione per familiari sani portatori di varianti patogenetiche**

#### **1. Stile di vita e farmacoprevenzione**

- o Modifiche comportamentali e trattamenti farmacologici mirati possono contribuire alla riduzione del rischio oncologico.

#### **2. Sorveglianza clinico-strumentale e chirurgia profilattica**

- o Le stesse misure preventive applicabili alle pazienti portatrici possono essere valutate anche per familiari sani ad alto rischio.

### **Codice di Esenzione D97**

- Copre prestazioni per sorveglianza clinico-strumentale e chirurgia preventiva nei soggetti ad alto rischio oncologico.

- Viene riconosciuto anche a:
  - Portatori di varianti patogenetiche in geni minori.
  - Soggetti con test genetico negativo ma alta familiarità oncologica.

## Chirurgia di Riduzione del Rischio

- Misure preventive come **mastectomia bilaterale di riduzione del rischio e salpingo-ovarectomia profilattica** possono essere eseguite in modalità combinata, su indicazione del **GOM Tumori Eredo-Familiari**.
- La fattibilità dipende dall’organizzazione delle attività assistenziali di ciascuna struttura sanitaria chirurgia di riduzione del rischio per le donne portatrici di varianti patogenetiche in BRCA1 e BRCA2 o in geni minori

Per le pazienti con tumore della mammella BRCA-correlato, candidate ad intervento conservativo, può essere discussa la possibilità di eseguire un intervento di mastectomia piuttosto che un intervento conservativo di quadrantectomia, al fine di ridurre il rischio di un secondo tumore omolaterale e di ovviare alle problematiche ricostruttive che insorgerebbero in caso di necessità di un intervento di mastectomia dopo quadrantectomia e radioterapia. Inoltre, le pazienti potranno valutare la possibilità di una mastectomia di riduzione del rischio per la mammella controlaterale per ridurre significativamente il rischio di tumore mammario all’altra mammella. Con gli specialisti del GOM tumori eredo-familiari, le pazienti valuteranno e discuteranno i vantaggi di tale procedura di riduzione del rischio oltre ai potenziali limiti ad essa associata.

Per le donne sane, carrier di varianti patogenetiche BRCA, potrà essere presa in considerazione la mastectomia bilaterale di riduzione del rischio associata a ricostruzione, quale opzione disponibile tra le misure di prevenzione, in quanto determina una riduzione dell’incidenza di tumori della mammella del 90-95% circa.

La mastectomia profilattica bilaterale, mastectomia di riduzione del rischio, potrà essere valutata anche dalle donne carrier di varianti patogenetiche dei geni TP53 e PALB2.

Non vi sono evidenze scientifiche sufficienti per raccomandare la mastectomia di riduzione del rischio in soggetti portatori di varianti a carico dei geni CHEK2, ATM, BARD1, BRIP1. In queste donne, è da preferire la sorveglianza clinico-strumentale per la gestione del rischio oncologico. Per le donne carrier di varianti patogenetiche di CHEK2, ATM, BARD1, BRIP1 la mastectomia di riduzione del rischio potrebbe essere valutata solo sulla base dell’anamnesi familiare oncologica, sebbene non ci siano forti dati di evidenza a favore.

Nelle donne carrier di varianti patogenetiche del gene BRCA1, è fortemente raccomandata la salpingo-ovarectomia profilattica a partire dai 35 anni e da espletarsi entro i 40 anni; tale procedura è raccomandata a partire dai 40 anni e da espletarsi entro i 45 anni per le donne carrier BRCA2; in entrambi i casi una volta completato il proprio progetto familiare. Gli interventi di chirurgia profilattica sono coperti dal codice di esenzione ticket D97 e sono offerti dal sistema sanitario regionale (SSR) in regime di convenzione.

La salpingo-ovarectomia profilattica è raccomandata altresì per le donne con varianti patogenetiche a carico dei geni RAD51C, RAD51D, BRIP1 secondo le linee guida internazionali. La salpingo-ovarectomia profilattica prevede un protocollo *ad hoc* sia per la procedura chirurgica stessa che per il successivo esame istologico; pertanto, va effettuata da specialisti di elevata esperienza. Allo stato attuale delle conoscenze *la salpingectomia da sola non rappresenta l'intervento chirurgico di riduzione del rischio per le donne portatrici di varianti patogenetiche*

**Frequenza e tipo di prestazioni assistenziali coperte dal codice di esenzione D97 per la sorveglianza clinico-strumentale per i soggetti ad alto rischio oncologico sulla base della predisposizione genetica correlata ai geni BRCA o ad altri geni**

Genere	Stato Mutazionale	Sede	Esame	Frequenza
<b>Donne (dai 25 anni o dai 10 anni precedenti alla diagnosi più precoce in famiglia)</b>	<b>Carrier BRCA1/2, TP53, PTEN, PALB2, CHEK2 ATM, BARD1, CDH1, RAD51C, RAD51D Test negativo non informativo (con alta familiarità)</b>	<b>Mammella</b>	Esame clinico senologico* Ecografia mammaria Mammografia** RMN mammelle + mdc	Semestrale Semestrale Annuale Annuale
	<b>Carrier BRCA1/2 RAD51C, RAD51D</b>	<b>Tube/ovaie (xx)</b>	Visita Ginecologica Eco pelvica transvaginale Ca125	Semestrale Semestrale Semestrale
	<b>Carrier BRCA1</b>	<b>Colon-retto***</b>	SOF Colonoscopia	***
	<b>Carrier BRCA2</b>	<b>Cute</b>	Visita dermatologica (prevenzione melanoma)	Annuale****
	<b>Carrier BRCA2</b>	<b>Occhio</b>	Visita Oculistica con esame fondo oculare (prevenzione melanoma coroide)	Annuale
<b>Dai 50 anni (x) oppure 10 anni prima del caso più precoce in famiglia</b>	<b>Carrier ATM, BRCA1, BRCA2, MLH1 MSH2, MSH6, EPCAM, PALB2, TP53</b>	<b>Pancreas</b>	RM addome con mdc	Annuale

30-35 anni oppure 10 anni prima del caso più precoce in famiglia	STK11	Pancreas	RM addome con mdc	Annuale
40 anni oppure 10 anni prima del caso più precoce in Famiglia	CDKN2A	Pancreas	RM addome con mdc	Annuale
Uomini	Carrier BRCA1/2,	Mammella	Esame clinico senologico*	Annuali
(dai 40 anni)	TP53, PTEN, PALB2, CHEK2  ATM, BARD1, CDH1,  RAD51C, RAD51D		Ecografia mammaria  Mammografia	
	Carrier BRCA1/2,  ATM, CHEK2	Prostata	PSA sierico  Visita urologica	Annuale  Annuale
	Carrier BRCA1	Colon-retto***	SOF  Colonoscopia	***
	Carrier BRCA2	Cute	Visita dermatologica  (prevenzione melanoma)	Annuale <sup>xxxx</sup>
	Carrier BRCA2	Occhio	Visita Oculistica con esame fondo oculare (prevenzione melanoma coroide)	Annuale
Dai 50 anni (x) oppure 10 anni prima del caso più precoce in famiglia	Carrier ATM,  BRCA1, BRCA2,  MLH1 MSH2,  MSH6, EPCAM,  PALB2, TP53	Pancreas	RM addome con mdc	Annuale
30-35 anni oppure 10 anni prima del caso più precoce in famiglia	STK11	Pancreas	RM addome con mdc	Annuale
40 anni oppure 10 anni prima del caso più precoce in Famiglia	CDKN2A	Pancreas	RM addome con mdc	Annuale

\*esame clinico senologico oppure visita oncologica a seconda dell'offerta delle Strutture Sanitarie; \*\*nelle donne giovani il radiologo può scegliere di effettuare la tomosintesi; \*\*\*simile allo screening della popolazione generale o individualizzato sulla base dell'anamnesi familiare oncologica di tumori del colon; (x) o dai 10 anni precedenti la diagnosi di casi di tumore pancreatico più precoci in famiglia; SOF=Sangue Occulto Feci; (XX) di limitata efficacia preventiva, da consigliare in attesa di raggiungere l'età adeguata a sottoporsi a salpingo-ovariectomia preventiva; (xxxx) o secondo indicazione del dermatologo in caso di assenza di nevi.

**Chirurgia di riduzione del rischio per le donne ad alto rischio oncologico sulla base della predisposizione genetica correlata ai geni BRCA o ad altri geni**

CHIRURGIA DI RIDUZIONE DEL RISCHIO (SOLO PER LE DONNE)		
<b>Carrier BRCA1/2, TP53, PALB2, PTEN</b>	Mastectomia di riduzione del rischio bilaterale con ricostruzione contestuale (offerta in casi selezionati dal SSN e/o SSR)	DRG 461***
<b>Carrier BRCA1/2, RAD51C, RAD51D, BRIP1</b>	Salpingo-ovarectomia bilaterale profilattica (offerta a partire dai 35-40 anni dal SSN e/o SSR; raccomandata entro i 40 anni per le donne portatrici di varianti patogenetiche del gene BRCA1 ed entro i 45 anni per le portatrici di varianti patogenetiche del gene BRCA2)	DRG 461***
***ICD 7th 2007		

**Programma preventivo per la sindrome di Lynch e per il tumore dell'endometrio ereditario**

L'esito del test genetico per i pazienti affetti da neoplasia **non modifica il programma terapeutico** in corso. Tuttavia, il test genetico assume un ruolo cruciale nella **prevenzione oncologica** per il paziente stesso e i suoi familiari, fornendo indicazioni personalizzate per ridurre il rischio di sviluppare ulteriori tumori.

**Misure Preventive per le Donne Sane con Sindrome di Lynch**

**1. Sorveglianza per il tumore dell'endometrio**

- o Avvio a partire dai **35 anni** (personalizzabile in base alla variante genetica, storia familiare e fattori individuali di rischio).
- o Strumenti di sorveglianza:
  - **Ecografia transvaginale annuale.**
  - **Biopsia endometriale** (ogni 1-2 anni).
- o **Chirurgia di riduzione del rischio:**
  - **Isterectomia con annessiectomia bilaterale** al termine del progetto procreativo, preferibilmente entro i **40 anni**.
  - Terapia sostitutiva estrogenica per donne in premenopausa sottoposte a chirurgia.

**2. Prevenzione del cancro ovarico**

- o La chirurgia profilattica rappresenta l'unico metodo efficace per prevenire il tumore dell'endometrio e dell'ovaio nelle donne con sindrome di Lynch.

## Modelli di Prevenzione per il Cancro Colon-Rettale nella Sindrome di Lynch

Non esistono linee guida definitive per la chirurgia profilattica del colon nella sindrome di Lynch. Tuttavia, sono stati proposti tre modelli teorici:

### 1. Prevenzione Primaria

- o Colectomia profilattica raccomandata:
  - Nelle famiglie con alta penetranza e insorgenza precoce di tumore.
  - In donne sottoposte a **istero-annessiectomia**, poiché quelle con carcinoma endometriale hanno un rischio 40 volte maggiore di sviluppare un tumore colon-rettale (CCR).

### 2. Prevenzione Secondaria

- o **Colectomia segmentaria (CS)** o **colectomia totale (CT)** in base alla sede della lesione.
- o Nonostante un possibile beneficio della CT, studi non dimostrano una significativa riduzione della sopravvivenza con la CS.
- o Mancano dati su:
  - Morbilità e mortalità relative a CS vs CT.
  - Conseguenze funzionali post-chirurgiche.

### 3. Prevenzione Terziaria

- o Nessuna raccomandazione specifica sulla scelta tra trattamento endoscopico o chirurgico.
- o Si prevede che, in futuro, le indicazioni per CT si rivolgeranno a carrier di varianti patogenetiche ad alto rischio di CCR metacrono.

**Frequenza e tipo di prestazioni assistenziali coperte dal codice di esenzione RBG021 per la sorveglianza clinico-strumentale e/o la chirurgia preventiva per i soggetti ad alto rischio oncologico sulla base della predisposizione genetica correlata ai geni del riparo MMR**

Genere	Stato mutazionale	Sede	Esame	Frequenza
Uomini/donne	Carrier hMSH2/hMLH1	Colon-retto	Colonoscopia (dai 20-25 anni)	Annuale Biennale
			Colonoscopia (da un'età inferiore di 5 anni al caso più precoce nella famiglia)	Annuale Biennale
		Sorveglianza endoscopica colon residuo (paziente che ha già subito intervento di colectomia parziale)		Annuale
		Altri organi (stomaco, tenue, vie urinarie, cute)	Discutere con le persone sulla possibilità di controlli (citologia urinaria, ecografia addome) con scarsa evidenza di efficacia dai 30-35 anni (raccomandabile l'EGDscopia con valutazione di fattori di rischio dai 30-35 anni) Visita dermatologica (per carcinomi sebacei)	Annuale Ogni 1-2 anni
Donne	Carrier hMSH2/hMLH1	Utero	Eco pelvica transvaginale dai 30-35 anni Discutere dell'isterectomia	Annuale
		Ovaio	ECO TV e dosaggio CA 125 Proporre annessiectomia	Annuale
		Mammella	Screening come per popolazione generale	
Uomini	Carrier hMSH2/hMLH1	Prostata	Screening dai 40 anni	Annuale
Uomini/donne	Carrier hMSH6/PMS2	Colon-retto	Considerare colonoscopia a intervalli più lunghi e dai 30-35 anni	
Donne	Carrier hMSH6/PMS2	Utero	Eco pelvica transvaginale dai 30-35 anni Discutere dell'isterectomia	Annuale
		Ovaio	Eco TV e CA 125 (minore evidenza in PMS2) Insufficienza evidenza per annessiectomia che va discussa	Annuale
Uomini	Carrier hMSH6/PMS2	Prostata	Screening dai 40 anni	Annuale
<b>CHIRURGIA PROFILATTICA</b>				
Carrier MMR	Vedere testo			

## Programma preventivo per paziente FAP

Per i pazienti affetti da neoplasia, l'identificazione di una variante patogenetica attraverso il test genetico non modifica il programma terapeutico in corso. Tuttavia, i risultati del test possono essere determinanti per la prevenzione oncologica sia per il paziente stesso che per i suoi familiari. Le misure preventive sono incluse nelle prestazioni coperte dal codice di esenzione RB0050 per le malattie rare (Tabella XX).

### Misure Preventive nella Poliposi Adenomatosa Familiare (FAP)

La gestione della FAP si concentra sulla prevenzione del carcinoma colon-rettale (CCR) attraverso un intervento chirurgico precoce e una sorveglianza endoscopica attenta.

#### 1. Timing e Tipo di Colectomia

- o **Obiettivo dell'intervento chirurgico:** prevenire l'insorgenza del CCR.
- o **Indicazioni principali:**
  - Presenza di **multipli polipi >10 mm.**
  - Rapido aumento del numero di polipi.
- o **Tipologie di intervento chirurgico:**
  - **Ileo-retto anastomosi (IRA).**
  - **Ileo-pouch anastomosi anale (IPAA).**
- o **Fattori da considerare nella scelta del tipo di intervento:**
  - Numero di polipi rettali: **<20 o >20.**
  - Possibilità di **bonifica preliminare dei polipi** tramite endoscopia.
  - **Severità del fenotipo** (grado e diffusione dei polipi).
  - Conservazione delle funzioni: evacuativa, sessuale, urologica.
  - Impatti su fertilità e qualità di vita complessiva.

#### 2. Chirurgia laparoscopica

- o Rappresenta una scelta preferibile per i pazienti, in quanto associata a:
  - **Minore incidenza di desmoidi** rispetto alla chirurgia tradizionale.

*Deliberazione del Direttore Generale*

- Recupero funzionale più rapido e ridotto impatto post-operatorio.

### 3. Sorveglianza Post-Colectomia

- o Sorveglianza endoscopica periodica del:
  - **Retto residuo.**
  - **Tratto digestivo superiore** (ad esempio, per monitorare adenomi duodenali o gastrici).

***Frequenza e tipo di prestazioni assistenziali coperte dal codice di esenzione RB0050 per la sorveglianza clinico-strumentale e/o la chirurgia preventiva per i soggetti ad alto rischio oncologico sulla base della predisposizione genetica correlata al gene APC***

Genere	Stato mutazionale	Sede	Esame	Frequenza
Uomini/donne	Carrier APC o test non informativo (con fenotipo presente)	Colon-retto	Colonscopia (dai 12 anni)	Annuale
			Sorveglianza endoscopica colon residuo (individuo già sottoposto ad intervento di colectomia parziale)	Annuale
		Altri organi (digerente superiore)	EGDscopia (dai 30 anni o prima dell'intervento di colectomia)	
		Altri organi (encefalo, tenue, fegato*)	Mancano evidenze (videocapsula tenue in casi selezionati)	
		Altri organi (tiroide)	Ecografia tiroide (dai 15 anni)	Annuale
<b>CHIRURGIA PROFILATTICA</b>				
Carrier APC	Vedere testo			

\*per epatoblastoma

*Deliberazione del Direttore Generale*

*Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.*

## Programma di Sorveglianza e Prevenzione per Tumore del Pancreas Ereditario

### Obiettivi della Sorveglianza

La sorveglianza strumentale mira a:

1. Prevenire la mortalità per carcinoma pancreatico.
2. Identificare precocemente lesioni precancerose e carcinomi pancreatici in stadio iniziale (stadio I).
3. Permettere il trattamento tempestivo delle lesioni resecabili con margini negativi.

### Strumenti Diagnostici Preferenziali:

- o Risonanza Magnetica (RM) con Colangiopancreatografia (CPRE).
- o Ecoendoscopia (EUS).

- **Alternativi:**

- o Tomografia Computerizzata (TC) con mezzo di contrasto (riservata ai soggetti impossibilitati ad eseguire RM/EUS).
- In caso di imaging positivo, è indicato il **dosaggio del CA19-9**.

### Interventi Chirurgici

- **Indicazioni:**

- o Riscontro di lesioni precancerose come Pan-IN con displasia di alto grado o MD-IPMN ad alto rischio.
- o Presenza di danno genetico accertato.

- **Tipologie:**

- o Pancreasectomia parziale o totale, valutata in contesti multidisciplinari.

- **Considerazioni:**

- o Resezioni pancreatiche comportano elevata morbilità perioperatoria, disfunzioni esocrine ed endocrine, oltre a disagi psicologici significativi.
- o Interruzione della sorveglianza va valutata quando la mortalità non correlata al carcinoma pancreatico diventa predominante.

*Deliberazione del Direttore Generale*

## **Luoghi di Esecuzione**

La sorveglianza deve essere effettuata in centri specializzati con team multidisciplinari esperti nella gestione dei tumori pancreatici.

## **Prevenzione della Sindrome del Melanoma Cutaneo Familiare e/o Multiplo**

Il test genetico, pur non modificando il trattamento clinico per il paziente con melanoma, è utile per implementare strategie preventive per il paziente e i familiari.

## **Misure Preventive**

### **1. Visite Dermatologiche:**

- o Frequenza: ogni 4-6 mesi, adattata alle caratteristiche fenotipiche individuali.
- o Prima visita dermatologica per i familiari a rischio a partire dai 10 anni, con documentazione dei nevi (anche fotografica).

### **2. Protezione Solare:**

- o Evitare esposizione diretta al sole tra le 11 e le 15, anche con protezioni UV.
- o Utilizzo di indumenti, cappelli, occhiali e filtri protettivi ampio spettro (UV-A e UV-B).

### **3. Autoesame Mensile:**

- o Basato sulle regole dell’ABCDE:
  - **Asimmetria.**
  - **Bordi.**
  - **Colore.**
  - **Dimensioni.**
  - **Evoluzione.**

### **4. Monitoraggio in Fasi Critiche:**

- o Controlli più frequenti durante pubertà e gravidanza.

### **5. Asportazione Chirurgica:**

- o Seguire le stesse indicazioni della popolazione generale per la rimozione di lesioni pigmentate sospette.

*Deliberazione del Direttore Generale*

*Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.*

## Codice di Esenzione

Le prestazioni sono coperte dal codice di esenzione **RB0071** per le malattie rare.

## Programma di prevenzione del tumore ereditario familiare della tiroide

### Stratificazione del rischio

- **Rischio alto (es. MEN 2B, mutazione RET ad alto rischio):**
  - Sorveglianza attiva precoce.
  - **Tiroidectomia profilattica** (entro i primi anni di vita nei MEN 2B).
- **Rischio intermedio-basso:**
  - Ecografie tiroidee annuali.
  - Calcitonina basale e stimolata.
  - Monitoraggio organi associati (surreni, paratiroidi).

### Trattamento

- **Tiroidectomia profilattica** nei portatori a rischio elevato.
- Chirurgia oncologica endocrina in caso di tumore clinicamente evidente.
- Gestione integrata con:
  - **Endocrinologo**
  - **Genetista medico**
  - **Chirurgo endocrino**
  - **Psicologo (supporto per familiari e pazienti portatori sani)**

*Deliberazione del Direttore Generale*

*Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.*

### **Sorveglianza e follow-up**

- **Controlli periodici** personalizzati in base al tipo di sindrome e al rischio genetico.
- **Programmi familiari** di sorveglianza: test genetici estesi ai consanguinei.
- **Registro pazienti/famiglie** per tracciamento, educazione e monitoraggio a lungo termine

*Deliberazione del Direttore Generale*

*Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.*