

 Direzione Generale Risk Management e Qualità	Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)	PDTA N. 8
---	---	------------------

**AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" -PALERMO**

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)
RELATIVO ALLA SINDROME DEI TUMORI EREDO-FAMILIARI
DELLA MAMMELLA E/O DELL'OVAIO (HBOCS)**

REDAZIONE	<i>A.Russo, D.Fanale, L.Castellam, L.R.Corsini, I.Insalaco, M.R.Valerio, C.Cipolla, S.Vieni, M.Rossi, F.Toia, R.Venezia, A.Simonato, G.Lo.Re, A.Cirino, V.Gennusa, F.Cacciabaudo, R.De Luca, G.Militello, D.Damiani, F.Rocca, G.Lentini.</i>
VERIFICA	<i>Dott.ssa Simona Trapani</i>
AUTORIZZAZIONE	<i>Dott. Murizio Montalbano</i>

STATO DELLE REVISIONI

Rev. N.	SEZIONI REVISIONATE	MOTIVAZIONE DELLA REVISIONE	DATA
0	////////////////////		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

Figure Professionali coinvolte

NOME E COGNOME	FUNZIONE	FIRMA
Prof. A. Russo	Genetista Medico	
Dott. D. Fanale	Biologo Genetista	
Dott.ssa L. Castellana	Oncologo Medico	
Dott.ssa L. R. Corsini	Oncologo Medico	
Dott.ssa L. Insalaco	Oncologo Medico	
Dott.ssa M. R. Valerio	Oncologo Medico	
Prof. C. Cipolla	Chirurgo Senologo	
Prof. S. Vieni	Chirurgo Senologo	
Dott.ssa G. Militello	Chirurgo Senologo	
Dott. Matteo Rossi	Chirurgo Plastico	
Prof. F. Toia	Chirurgo Plastico	
Prof. R. Venezia	Ginecologo	
Prof. A. Simonato	Urologo	
Prof. G. Lo Re	Radiologo	
Dott. A. Cirino	Radiologo	
Dott. V. Gennusa	Data Manager/Case Manager	
Dott. F. Cacciabauda	Specialista in Scienze della Nutrizione	
Dott.ssa R. De Luca	Psico-oncologo	

VERIFICA CONTENUTI

NOME E COGNOME	FUNZIONE	FIRMA
Dott.ssa Simona Trapani	Responsabile facente funzione della UO Risk Management e Qualità	

SUPERVISIONE

NOME E COGNOME	FUNZIONE	FIRMA
Prof Antonio Russo	Direttore U.O.C Oncologia Medica	

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

APPROVAZIONE

NOME E COGNOME	FUNZIONE	FIRMA
Dott. Maurizio Montalbano	Commissario Straordinario AOUP Giaccone	

CONTROLLO DOCUMENTAZIONE DEL PDTA

Questo documento ha validità di due anni dalla data di emissione, salvo la disponibilità di nuove metodiche diagnostiche/terapeutiche o necessità organizzative aziendali che ne richiedano la modifica o la revisione in tempi più brevi.

Le richieste di modifica possono essere effettuate dal responsabile di ogni servizio coinvolto o dal coordinatore del gruppo di lavoro e indirizzate alla UO Risk Management.

Alla scadenza dei due anni dalla data di approvazione, la revisione del documento viene effettuata dal coordinatore e dal gruppo di lavoro e dalla UO Risk Management.

Il committente del presente PDTA, che commissiona la stesura e ne autorizza l'approvazione e l'implementazione all'interno della struttura sanitaria, è la Direzione Generale del Policlinico Giaccone nella figura del Dott. Maurizio Montalbano, Commissario Straordinario.

Data 25 luglio 2023	Rev.0	Pagina 3 di 34
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

INDICE

1.	Introduzione	6
2.	Attività	7
2.1	Figure professionali coinvolte	7
2.2	Diagramma di flusso percorso assistenziale	8
2.3	Selezione dei pazienti in relazione al rischio oncologico	9
2.4	Accesso all'ambulatorio di oncogenetica	10
3.	Ruolo della psicologia nel percorso assistenziale	11
4.	Consulenza genetica oncologica (CGO)	12
4.1	Consulenza oncogenetica pre-test	12
4.2	Test genetico	14
4.2.1	Finalità predittiva del test genetico	15
4.2.1.1	Ruolo predittivo nel tumore mammario	15
4.2.1.2	Ruolo predittivo nel tumore ovarico	16
4.2.2	Possibili esiti del test genetico	16
4.3	Consulenza oncogenetica post-test	17
5.	Presa in carico del paziente da parte dell'ambulatorio di patologie eredo-familiari dell'adulto	18
6.	Gestione del paziente successivamente al test genetico	18
6.1	Programma di sorveglianza intensificata	18
6.2	Strategie di riduzione del rischio oncologico	20
6.2.1	Chemioprevenzione nel carcinoma mammario	20
6.2.2	Chemioprevenzione nel carcinoma ovarico	21

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

6.2.3	Chirurgia di riduzione del rischio	21
6.2.3.1	Mastectomia bilaterale	22
6.2.3.2	Ovarosalpingectomia bilaterale	23
6.3	Counseling nutrizionale	24
6.3.1	Valutazione dello stato nutrizionale in pazienti e familiari (sani/malati) con varianti patogenetiche in BRCA1/2	24
6.3.2	Descrizione percorso nutrizionale dei soggetti a rischio di e/o affetti da tumori eredo- familiari	24
6.3.3	Protocollo alimentare	24
6.3.4	Obiettivi intervento dietetico	25
7.	Counseling sulla fertilità	27
8.	Board multidisciplinare	27
9.	Approfondimenti	27
9.1	Focus HBOCs	27
9.2	Focus test genetico	28
10	Bibliografia	30

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

1. INTRODUZIONE

Il carcinoma della mammella (breast cancer BC) mantiene, negli anni, il primato di tumore più frequentemente diagnosticato nelle donne indipendentemente dalla loro età con un tasso di crescita dello 0,5% rispetto al 2020. Si stima una percentuale di diagnosi del 41% nelle donne con età inferiore a 50 anni e del 35% e 22% in quelle, rispettivamente, con età inferiore e maggiore di 70 anni. Situazione inversa negli uomini, dove il tumore della mammella (Male Breast Cancer MBC) ha un'incidenza <1% costituendo, di fatti, un elemento di forte sospetto per una potenziale ereditarietà. Si tratta di una patologia con eziologia multifattoriale riconoscendo come potenziali fattori intercorrenti: fattori ambientali, riproduttivi, dietetici e metabolici, pregressa radioterapia, familiarità ed ereditarietà. Il 69% di tutte le diagnosi di BC viene classificata come sporadica identificando, invece, un'origine familiare o ereditaria rispettivamente nel 18% e 13% dei casi.

Il tumore ovarico in termini di frequenza di nuove diagnosi si posiziona al decimo posto rappresentando il 3% di tutte le diagnosi oncologiche che interessano il sesso femminile. Di pertinenza, rispetto alle finalità del presente documento, è il sottogruppo di tumori epiteliali (Ovarian Cancer OC). Questi, relativamente alle caratteristiche morfologiche, immunoistochimiche e molecolari, prevedono una sotto classificazione in: Sieroso di alto grado (70%), Endometrioide (10%), a Cellule Chiare (10%), Mucinoso (3%) e Sieroso di basso grado (<5%). Anche per l'OC la quota di tumori con base ereditaria è la quota minoritaria (10%). Le sindromi ereditarie associate ad una maggiore probabilità di esordio di queste neoplasie sono: Sindrome specifica del carcinoma mammario ed ovarico (SSOCS), Sindrome ereditaria del carcinoma colon rettale non polipoide di tipo II (HNPCC) e la Sindrome eredo-familiare del carcinoma mammario ed ovarico (HBOC Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome).

Si ritiene opportuno puntualizzare circa la differenza tra familiarità ed ereditarietà poiché spesso adoperati, erroneamente, come sinonimi. Si definisce familiarità la circostanza in cui, in una linea parenterale (paterna o materna), vi sia almeno almeno un altro caso di BC o OC senza però una variante patogenetica (VP) a carico dei geni ad alta o media penetranza noti per essere predisponenti il tumore. L'ereditarietà vede, invece, come conditio sine qua non la presenza di una VP accertata a carico di questi. Per un approfondimento relativamente all'HBOCs si rimanda al focus riportato alla fine del presente documento.

Scopo dell'ambulatorio di oncogenetica è intercettare i pazienti che per anamnesi personale e/o familiare soddisfino i criteri di accesso al test genetico e avviare, ad un programma di prevenzione e sorveglianza e ad eventuali strategie di riduzione del rischio oncologico quelli nei quali viene accertata una VP ma anche coloro che pur non avendone una in geni noti possiedono un aumentato rischio oncologico. Si tratta di due categorie di soggetti che richiedono una gestione assistenziale dedicata che si diversifica da quella prevista per i tumori definiti sporadici. Il presente PDTA si auspica di fornire una guida a tutte le figure, professionali e non, coinvolte nell'iter che precede e segue l'eventuale

Data 25 luglio 2023	Rev.0	Pagina 6 di 34
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

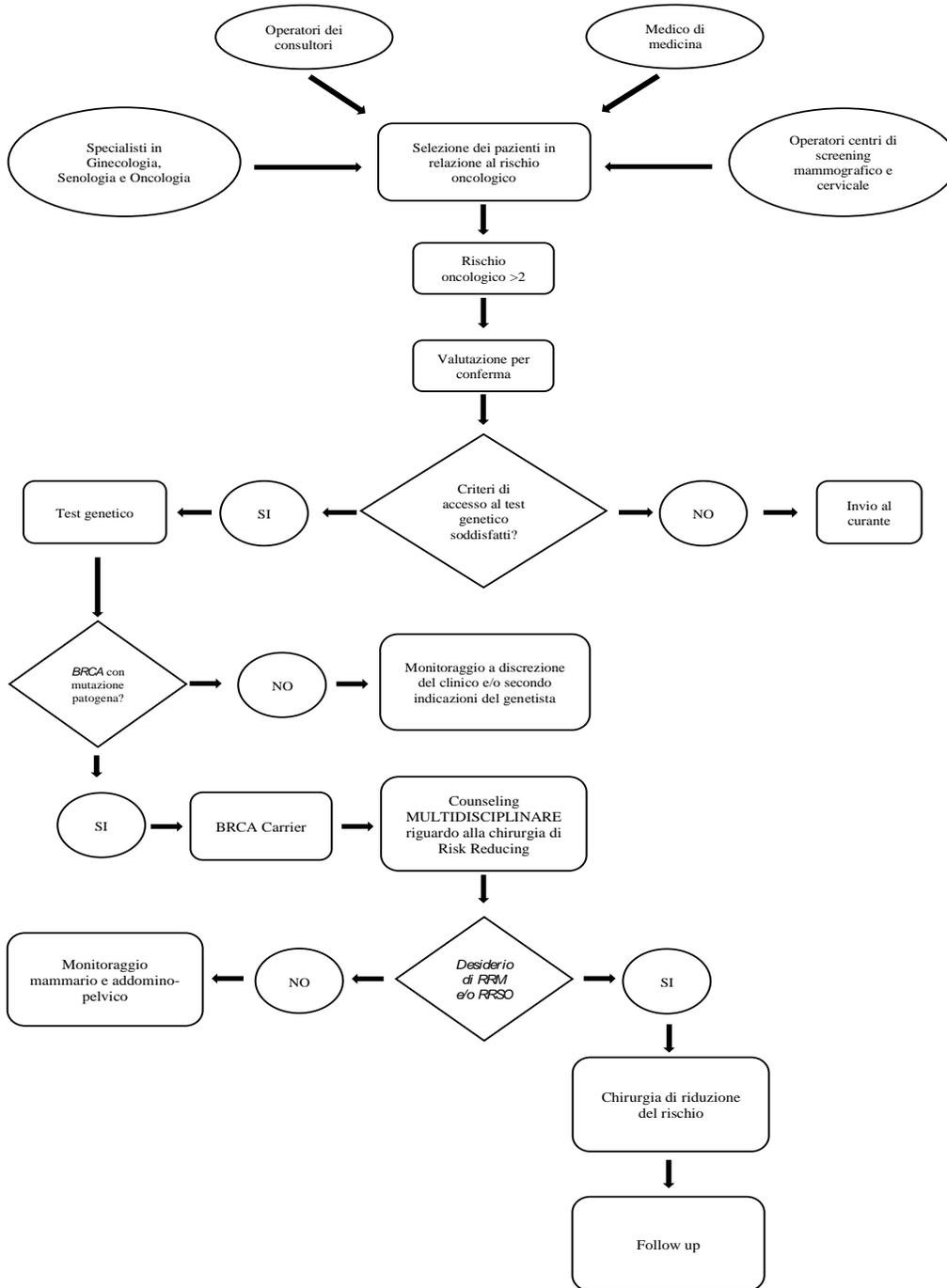
identificazione di una sindrome ereditaria di predisposizione al cancro. Non nega l'autonomia decisionale e le relative responsabilità dei singoli professionisti sanitari coinvolti.

2. ATTIVITÀ

2.1 Figure professionali coinvolte

Genetista Medico	Prof. A. Russo
Biologo Genetista	Dott. D. Fanale
Oncologo Medico	Dott.ssa L. Castellana
Oncologo Medico	Dott.ssa L. R. Corsini
Oncologo Medico	Dott.ssa L. Insalaco
Oncologo Medico	Dott.ssa M. R. Valerio
Chirurgo Senologo	Prof. C. Cipolla
Chirurgo Senologo	Prof. S. Vieni
Chirurgo Senologo	Dott.ssa g. Militello
Chirurgo Plastico	Dott. Matteo Rossi
Chirurgo Plastico	Prof. F. Toia
Ginecologo	Prof. R. Venezia
Urologo	Prof. A. Simonato
Radiologo	Prof. G. Lo Re
Radiologo	Dott. A. Cirino
Data Manager/Case Manager	Dott. V. Gennusa
Specialista in Scienze della Nutrizione	Dott. F. Cacciabaudo
Psico-oncologo	Dott.ssa R. De Luca

2.2 Diagramma di flusso percorso assistenziale



 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

2.3 Selezione dei pazienti in relazione al rischio oncologico

In accordo alle linee guida NICE (*The national Institute for Health and Care Excellence*), è possibile eseguire una stratificazione della popolazione in relazione al proprio rischio oncologico. Questo può essere equivalente, da 2 a 4 volte superiore o più di 4 volte superiore quello della popolazione generale. Si individuano, quindi, tre categorie:

- Basso rischio
- Medio rischio
- Alto rischio.

Le donne appartenenti a quest'ultima categoria vengono definite con l'acronimo DAR (donne ad alto rischio). L'attribuzione della categoria di rischio avviene sottoponendo i pazienti, residenti in Sicilia e maggiorenni, ad un semplice questionario [Tabella 1]. Le figure professionali coinvolte in questo percorso di selezione sono:

- Medico di medicina generale
- Operatori dei consultori
- Operatori dei centri di screening mammografico e cervicale
- Specialisti in Ginecologia, Senologia o Oncologia

Età d'insorgenza	Carcinoma Mammario				Carcinoma Ovarico*	
	<40 anni	40 – 49 anni		50 – 59 anni	>= 60 anni	Indifferente
		Bilaterale [^]	Monolaterale			
Donna stessa	2	2	1	1	0	2
Madre	2	2	1	1	0	1
Sorella 1	2	2	1	1	0	1
Sorella 2	2	2	1	1	0	1
Figlia 1	2	2	1	1	0	1
Figlia2	2	2	1	1	0	1
Nonna paterna	2	2	1	1	0	1
Zia paterna 1	2	2	1	1	0	1
Zia paterna 2	2	2	1	1	0	1
Nonna materna	1	1	1	0	0	1
Zia materna 1	1	1	1	0	0	1
Zia materna 2	1	1	1	0	0	1
Parente maschio con carcinoma della mammella	2	2	2	2	2	-
Cugina (solo se figlia di fratello del padre)	1	0	0	0	0	1
Nipote	1	1	1	0	0	1

Tabella 1 Griglia di identificazione del rischio oncologico. *Tumore dell'ovaio sicuramente maligno, trattato con chemioterapia. [^]Inserire in questa colonna se il primo tumore è insorto in questa fascia di età, indipendentemente dall'età di insorgenza del tumore nell'altra mammella.

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

Qualora il punteggio finale sia inferiore a due non sono necessari ulteriori approfondimenti poiché si identifica un rischio basso. Nella circostanza inversa, il paziente rientra in una categoria di medio-alto rischio e potrà accedere alla consulenza oncogenetica.

2.4 Accesso all'ambulatorio di oncogenetica

Le strutture nelle quali è possibile eseguire la consulenza sono quelle identificate dal D.A. n°727 del 21.04.2016.

Sono ammessi, quindi, alla consulenza oncogenetica:

- Pazienti sani con rischio maggiore o uguale a due
- Familiari di primo grado di pazienti portatori di una VP
- Pazienti con diagnosi oncologica, nelle forme e nelle modalità previste dal D.A. del 7 Settembre 2015 e dalla circolare 4 del 13.03.2019

Qui di seguito i dettagli per una corretta compilazione delle impegnative funzionali alla prenotazione della consulenza oncogenetica per le relative categorie [Tabella 2,3,4].

Impegnativa SSN per consulenza oncogenetica pre-test (paziente sano)	
Codice esenzione	D99
Codice della prestazione	8901 (senza dicitura GEN)
Descrizione codice	Consulenza Oncogenetica
Nel campo riservato all'area della prescrizione	Paziente sano con sospetta sindrome ereditaria

Tabella 2 Dati impegnativa per paziente sano

Impegnativa SSN per consulenza oncogenetica pre-test (paziente oncologico)	
Codice esenzione	048
Codice della prestazione	8901 (senza dicitura GEN)
Descrizione codice	Consulenza Oncogenetica
Nel campo riservato all'area della prescrizione	Paziente con sospetta sindrome ereditaria

Tabella 3 Dati impegnativa per paziente oncologico

Impegnativa SSN per consulenza oncogenetica pre-test (familiare di I grado di paziente con VP)	
Codice esenzione	D99 (VP in BRCA 1-2) R99 (VP in altri geni)
Codice della prestazione	8901 (senza dicitura GEN)
Descrizione codice	Consulenza Oncogenetica
Nel campo riservato all'area della prescrizione	Paziente con sospetta sindrome ereditaria

Tabella 4 Dati impegnativa per familiare di primo grado

Non appena in possesso dell'impegnativa, a compilazione del medico di medicina generale o dell'oncologo nel caso di pazienti con diagnosi oncologica, è possibile procedere con la prenotazione della visita. L'ambulatorio di oncogenetica afferente al centro di riferimento regionale per la prevenzione, la diagnosi e la cura dei tumori rari ed ereditari dell'adulto dell'UOC di Oncologia

Data 25 luglio 2023	Rev.0	Pagina 10 di 34
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

Medica dell'AOUP P. Giaccone è aperto al pubblico dal Lunedì al Giovedì dalle ore 08:00 alle ore 16:00 e il Venerdì dalle ore 08:00 alle ore 14:00. I recapiti sono: 0916554459 e oncogenetica.fanale@gmail.com.

Muniti dell'impegnativa è possibile prenotare la visita al seguente link:

<https://cup.policlinico.pa.it/cup.do?dispatch=doveAmbulatorio&ambulatorio=41626493>.

3. RUOLO DELLA PSICONCOLOGIA NEL PERCORSO ASSISTENZIALE

La psicologia applicata al paziente oncologico e nel contesto della consulenza oncogenetica mira alla realizzazione di un legame terapeutico con il paziente funzionale ad incrementarne l'autostima e ad adeguare le informazioni fornite durante la visita alla sfera relazionale, psichica, e sociale sia dell'individuo che della sua famiglia. È noto come comunicare la presenza di una VP possa generare sentimenti di ansia o anche di depressione piuttosto che un disagio psico-emotivo o un falso senso di sicurezza ascrivibili alla comunicazione di un esito inconclusivo o indeterminato. Si rende, quindi, evidente come la figura dello psico-oncologo debba essere parte integrante del gruppo multidisciplinare coinvolto nella gestione del percorso che inizia con la consulenza oncogenetica e che prosegue, nelle circostanze in cui previsto, con i diversi controlli del programma di prevenzione e sorveglianza ed eventualmente con le strategie di riduzione del rischio oncologico.

Relativamente alla multidisciplinarietà si è visto essere funzionale al miglioramento della sopravvivenza e della qualità della vita.

Il counseling psicologico si prefigge di:

- Interpretare e valutare le motivazioni che spingono il paziente a voler o meno essere a conoscenza delle possibilità di essere portatori di una VP, il relativo rischio oncologico e l'influenza che queste informazioni possono avere nella sfera familiare e personale.
- Approfondire il contesto familiare e le relative dinamiche. Lo scopo è di trovare una strategia che sia funzionale al paziente, di cui va comunque sempre incoraggiata l'autonomia decisionale, per condividere le informazioni con i parenti.
- Interpretare la sfera emotiva del paziente e dei familiari rendendoli consapevoli di come le emozioni possano influire e veicolare le loro scelte. A tal proposito è compito dello psicooncologo intercettare fattori come: tratti psicopatologici, un'eccessiva percezione del rischio di malattia, la presenza di lutti per patologia oncologica non elaborati piuttosto che uno scarso supporto familiare. Questi potrebbero influenzare negativamente il paziente spingendolo a non sottoporsi al test pur avendone pieno diritto o a non aderire adeguatamente al programma di prevenzione o alla chirurgia di riduzione del rischio.

I diversi ambiti del percorso assistenziale in cui il counseling psicologico trova applicazione sono:

- Integrato alla consulenza oncogenetica per aiutare il paziente a metabolizzare ed accettare le informazioni ricevute
- Particolari circostanze:
 - Paziente che ha subito numerosi lutti per patologie oncologiche

Data 25 luglio 2023	Rev.0	Pagina 11 di 34
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

- Pazienti con una maggiore fragilità psicologica. Ne sono un esempio i più giovani. Si è visto come questi abbiano una maggiore probabilità di incorrere in problematiche psicologiche in relazione all'esito del test genetico o anche un maggiore rischio di sfuggire ai protocolli di sorveglianza.
 - Integrato al percorso decisionale circa la chirurgia di riduzione del rischio oncologico. Lo scopo, sempre rispettando l'autonomia decisionale, è quello di sostenere la donna e aumentarne la consapevolezza verso la scelta ritenuta più corretta.
 - Nelle circostanze in cui emergano problematiche nella sfera familiare o di coppia. Ne è un esempio il rinunciare alla volontà di avere figli biologici per il timore di trasmettere alla prole la VP di cui si è portatori.

4. CONSULENZA GENETICA ONCOLOGICA (CGO)

“Nell'ambito della genetica oncologica, il processo clinico che conduce alla diagnosi di tumore ereditario e alla gestione dei soggetti ad alto rischio genetico di cancro viene comunemente denominato **Consulenza Genetica Oncologica**”. [*Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte di AIOM – SIGU. Edizione Dicembre 2021*]

Si tratta, nello specifico, di un percorso comunicativo multifasico che ha come fine principale valutare la probabilità che il paziente sia portatore di una variante a carico dei geni ad alta o media penetranza e quindi identificare il probando da sottoporre al test. Si articola in diversi step riconoscendo come elemento fondamentale l'esecuzione del test genetico. È previsto l'intervento di diversi specialisti, ognuno con le sue competenze, che intervengono nelle diverse fasi. In tabella 5 sono riassunti i principali step del counseling oncogenetico.

Elementi Cardine Consulenza Oncogenetica
Ricostruzione anamnesi oncologica personale e familiare valutando l'indicazione al test genetico ed eventualmente al test genetico più appropriato
Rendere il paziente edotto in merito alle possibili implicazioni mediche, psicologiche, familiari e riproduttive che il test genetico può avere in modo che possa prestare un consenso consapevole
Consegnare il referto del test genetico in occasione della consulenza oncogenetica post-test e avviare, nelle situazioni in cui è previsto, il programma di prevenzione ed eventualmente le strategie di riduzione del rischio
Fornire supporto psicologico al paziente

Tabella 5 Punti salienti consulenza oncogenetica

4.1 Consulenza oncogenetica pre-test

È la fase iniziale e conoscitiva in cui il paziente viene edotto in merito al significato di counseling oncogenetico e di sindrome ereditaria predisponente al tumore. Vengono altresì fornite informazioni relativamente al test genetico e le possibili implicazioni sia per il probando che per i familiari. Si procede ricostruendo l'anamnesi personale e familiare che andranno supportate da referti istologici o in alternativa qualsiasi altro documento attestante la patologia a firma di uno specialista in ambito sanitario. Fine ultimo è valutare se vi sono i requisiti per poter eseguire il test genetico e selezionare

Data 25 luglio 2023	Rev.0	Pagina 12 di 34
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

quello più adeguato. In tabella 6 si riportano i criteri aggiornati e quelli riportati nell'addendum del 23.02.23 delle linee guida AIOM del carcinoma mammario in stadio precoce integrati con quelli presentati nelle ultime raccomandazioni AIOM per l'implementazione del test *BRCA* predittivo e preventivo nei tumori della mammella, dell'ovaio, del pancreas e della prostata.

Storia personale di:
Variante Patogenetica (VP) nota in un gene predisponente in un familiare
Uomo con carcinoma mammario
Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico (non mucinoso e non borderline)
Donna con carcinoma mammario ≤ 40 anni
Donna con carcinoma mammario triplo negativo
Donna con carcinoma mammario bilaterale < 50 anni
Donna con carcinoma mammario in stadio iniziale con recettori ormonali positivi e ≥ 4 linfonodi positivi
Donna con carcinoma mammario con recettori ormonali positivi con precedente CT neoadiuvante, residuo di malattia e CPS/EG score ≥ 3
Donna con carcinoma mammario metastatico recettori ormonali positivi/HER2-negativo già sottoposta a chemioterapia con antracicline/taxani e trattamento endocrino (qualora possibili), in progressione dopo inibitori di CD 4/6 per la malattia avanzata.
Donna con carcinoma ovarico non mucinoso e non borderline (qualsiasi età)
Adenocarcinoma pancreatico localmente avanzato o metastatico
Carcinoma prostatico metastatico
Storia personale di carcinoma mammario < 50 anni e familiarità di I grado per:
Carcinoma mammario < 50 anni
Carcinoma ovarico non mucinoso e non borderline (qualsiasi età)
Carcinoma mammario bilaterale
Carcinoma mammario maschile
Carcinoma pancreatico localmente avanzato o metastatico
Carcinoma prostatico metastatico
Storia personale di carcinoma mammario > 50 anni e familiarità per carcinoma mammario, ovarico, prostatico metastatico o pancreatico localmente avanzato o metastatico in 2 o più parenti di I grado tra di loro (di cui uno in I grado con lei)
Storia personale di carcinoma prostatico e familiarità per:
Almeno un parente di I grado con carcinoma prostatico non Grade Group 1 in età < 60 anni
Almeno 2 membri della famiglia con carcinoma prostatico non Grade Group 1 in età < 50 anni
(Grade Group 1 secondo ISUP)
Storia familiare di tumore del pancreas:
Almeno 2 parenti di I grado con adenocarcinoma del pancreas
Almeno 3 membri della famiglia con adenocarcinoma del pancreas

Tabella 6 Criteri aggiornati per esecuzione test genetico *BRCA*. N.B. per i tumori mammari e ovarici, nel lato paterno della famiglia considerare anche i familiari di II grado.

In linea generale il test genetico è eseguito in pazienti con diagnosi oncologica in atto o progressa. In alternativa è possibile eseguirlo in individui sani con una probabilità di essere portatori di una VP in *BRCA1/2*, valutata tramite Software Tyrer-Cuzick e/o BRCAPRO, $\geq 40\%$.

Data 25 luglio 2023	Rev.0	Pagina 13 di 34
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

4.2 Test genetico

Affinché possano essere avviate le opportune indagini molecolari il paziente deve prestare il proprio consenso firmando gli appositi moduli. Si procede, quindi, con il test genetico. I laboratori presso cui è possibile eseguire il test genetico sono quelli identificati dall'Assessorato Salute e presenti nell'**Allegato 1** del presente documento.

In relazione all'anamnesi personale e familiare si procederà scegliendo il test più adeguato alla specifica circostanza: test *BRCA1/2*, test mirato, pannello multigenico. Per un maggiore approfondimento si rimanda al focus presente al termine del presente documento.

Nelle pazienti affette da carcinoma dell'ovaio di tipo epiteliale (non mucinoso, non borderline), delle tube di Falloppio o primitivo peritoneale che accettano di sottoporsi al test genetico lo stesso verrà prima eseguito eseguita sul campione di tessuto disponibile (biopsia o campione operatorio).

In caso di riscontro di VP a livello somatico la paziente potrà eventualmente avere accesso ad un trattamento a base di PARP inibitore, poiché le pazienti risultate positive al test sembrano avere un maggiore beneficio dal trattamento rispetto a coloro che non presentano VP. Soltanto nell'eventualità sia stata riscontrata una VP a livello somatico la stessa verrà ricercata a livello germinale per escludere una potenziale ereditarietà del tumore.

L'intero costo del test genetico è a carico del Sistema Sanitario Regionale. Affinché si possa procedere con la richiesta del rimborso è necessario che l'esecuzione del test genetico sia associata alla compilazione di apposite impegnative SSN [Tabella 7,8,9,10]. Queste possono essere a nome del Genetista o dell'Oncologo Medico di riferimento e andranno allegate alla Circolare 4 del 13.03.2019.

Test genetico <i>BRCA 1/2</i> (Paziente sano con rischio di VP> 40%)	
Codice esenzione	D99
Codice della prestazione	91365 (1 prestazione) 91303 (13 prestazioni)
Nel campo riservato all'area della prescrizione	Paziente sano con sospetta sindrome ereditaria

Tabella 8 Impegnativa SSN per test genetico *BRCA 1/2* in paziente sano

Test genetico <i>BRCA 1/2</i> Paziente oncologico	
Codice esenzione	048
Codice della prestazione	91365 (1 prestazione) 91303 (13 prestazioni)
Nel campo riservato all'area della prescrizione	Paziente con sospetta sindrome ereditaria

Tabella 10 Impegnative SSN per test genetico mirato

Test genetico MIRATO	
Codice esenzione	D99 (VP in <i>BRCA 1/2</i>) R99 (VP in altri geni)
Codice della prestazione	91365 (1 prestazione) 91303 (1 prestazioni) 91293 (1 prestazione)
Nel campo riservato all'area della prescrizione	Paziente sano ad alto rischio familiare

Tabella 7 Impegnative SSN per test genetico *BRCA 1/2* in paziente oncologico

Pannello Multigenico	
Codice esenzione	048
Codice della prestazione	91365 (1 prestazione) 91303 (13 prestazioni)
Nel campo riservato all'area della prescrizione	Pannello multigenico in paziente con sospetta sindrome ereditaria

Tabella 9 Impegnative SSN per pannello multigenico

Data 25 luglio 2023	Rev.0	Pagina 14 di 34
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

4.2.1 Finalità predittiva del test genetico

Nella popolazione femminile si stima che una percentuale compresa tra il 5 e il 10% dei tumori alla mammella, all'ovaio e all'utero sono dovuti ad una predisposizione genetica. L'attività di prevenzione è fondamentale per diagnosticare il tumore precocemente e di conseguenza avere maggiore possibilità di effettuare trattamenti efficaci.

4.2.1.1 Ruolo predittivo nel tumore mammario

Studi retrospettivi hanno evidenziato un potenziale ruolo come biomarcatori predittivi di *BRCA1/2*. Si è visto, infatti, come nei pazienti con tumore mammario e gVP (VP germinale) a carico di questi geni vi sia una migliore risposta agli schemi terapeutici che prevedono l'uso dei sali di platino.

Il ruolo di *BRCA1/2* come marcatori predittivi si è ulteriormente affermato con l'approvazione da parte di AIFA all'uso degli inibitori di PARP: Olaparib e Talazoparib.

In particolare Olaparib è stato autorizzato da AIFA (Determina n. DG/1265/2020 del 03.12.2020, Gazzetta Ufficiale serie generale n.308 del 12.12.2020) con la seguente indicazione alla rimborsabilità: "Olaparib è indicato, in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella, localmente avanzato o metastatico, HER2-negativo, HR-negativo e con mutazione della linea germinale *BRCA1/2*. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con un'antraciclina e un taxano e con platino nel setting (neo)adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti fossero stati non eleggibili per questi trattamenti".

Il Talazoparib è stato invece autorizzato da AIFA (Determina AIFA nella GU n.158 del 03.07.2021) con indicazione alla rimborsabilità nelle seguenti circostanze: "Talazoparib è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mutazioni germinali *BRCA1/2*, affetti da carcinoma mammario HER2-negativo localmente avanzato o metastatico. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con un'antraciclina e/o un taxano nel contesto (neo)adiuvante, localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dei pazienti non idonei per tali trattamenti. I pazienti con carcinoma mammario positivo ai recettori ormonali devono essere stati precedentemente trattati con terapia endocrina o ritenuti non idonei alla terapia endocrina e devono aver ricevuto una linea di trattamento con inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK4/6). I pazienti con carcinoma mammario negativo ai recettori ormonali devono essere stati precedentemente trattati con chemioterapia a base di platino, ad eccezione dei pazienti non idonei per tale trattamento".

Per quanto riguarda il carcinoma mammario in stadio precoce a fare data da Maggio 2022 Olaparib è dispensabile ad uso compassionevole nel seguente setting: "trattamento adiuvante di pazienti con neoplasia della mammella in stadio precoce, HER2-negativo e con mutazioni germinali nei geni *BRCA1/2*, che presentino caratteristiche istopatologiche ad alto rischio e che abbiano completato il trattamento loco-regionale e la chemioterapia (neo/adiuvante)".

Data 25 luglio 2023	Rev.0	Pagina 15 di 34
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

4.2.1.2 Ruolo predittivo nel tumore ovarico

Studi retrospettivi hanno evidenziato che le pazienti affette da carcinoma ovarico, portatrici di una variante patogenetica costituzionale (germinale) BRCA, presentano una maggiore sensibilità farmacologica a combinazioni terapeutiche contenenti derivati del platino. Inoltre, è stato dimostrato che le varianti patogenetiche dei geni BRCA, siano esse di natura germinale o somatica, rappresentano un biomarcatore predittivo di maggiore sensibilità al trattamento con inibitori di PARP. Questi ultimi hanno recentemente dimostrato la loro efficacia dopo una prima linea di terapia a base di derivati del platino, anche nel setting di pazienti che non presentano alterazioni dei geni BRCA (wild type). Tuttavia, è comunque importante ricordare che i geni BRCA dovrebbero essere analizzati in tutte le pazienti con carcinoma ovarico (ad esclusione dei tumori mucinosi e borderline) perché le pazienti che risultano positive al test presentano un beneficio al trattamento con PARP inibitori superiore rispetto a quelle in cui non sono state riscontrate varianti patogenetiche e, soprattutto, per le rilevanti implicazioni sulla prevenzione oncologica personale e nei familiari in caso di esito positivo del test BRCA. Pertanto, l'invio al test BRCA è raccomandato sin dal momento della prima diagnosi di carcinoma epiteliale ovarico non mucinoso e non borderline, di carcinoma delle tube di Falloppio o di carcinoma peritoneale primitivo, a prescindere dall'età della paziente e dalla storia familiare.

4.2.2 Possibili esiti del test genetico

In tabella 11 sono riportati i diversi possibili esiti del test genetico.

Possibili esiti del test genetico	Programma di prevenzione e sorveglianza	Estensione del test genetico ai familiari di I grado
<p>Positivo*</p> <p>Quando si identifica una VP in un paziente con neoplasia con conseguente aumentato rischio di sviluppare un secondo tumore</p> <p>Quando si identifica una VP in soggetto non affetto da neoplasia ma con anamnesi oncologica familiare positiva. Si associa ad un aumentato rischio di sviluppare un primo tumore</p>	<p>È previsto il rilascio del programma di prevenzione e proporre le strategie di riduzione del rischio oncologico</p>	<p>SI</p>
<p>Non informativo</p> <p>Quando non si identifica nessuna VP in un paziente con neoplasia ma non è possibile escluderne la presenza</p>	<p>Nella situazione in cui vi sia un rischio oncologico familiare elevato è previsto il rilascio di un programma di sorveglianza</p>	<p>NO</p>
<p>Negativo</p> <p>Quando, data una VP nota in famiglia, la stessa non viene riscontrata nel soggetto sottoposto al test</p>	<p>Il programma di sorveglianza è analogo a quello della popolazione generale</p>	<p>NO</p>
<p>Non conclusivo</p> <p>Quando si identifica una VUS**</p>	<p>Nella situazione in cui vi sia un rischio oncologico familiare elevato è previsto il rilascio di un programma di sorveglianza</p>	<p>NO</p>

Tabella 11 Esiti del test genetico *Nel caso di test genetico con esito positivo può essere utile per il paziente essere a conoscenza dell'esistenza di associazioni come Associazione Nazionale aBRCAdaBRAonlus e Salute Donna onlus, costituite da pazienti con il fine di promuovere e difendere i diritti delle persone con mutazione genetica di BRCA1/2. **VUS (Variants of Uncertain Significance)

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

4.3 Consulenza oncogenetica Post-Test

È bene precisare che il test genetico deve essere consegnato entro dei tempi ben definiti che variano in relazione alla sua tipologia e finalità. In tabella 12 sono riportate le diverse tempistiche.

Tipologia di test	Tempi di consegna
Test Mirato	<ul style="list-style-type: none"> Entro i 3 mesi
Test con finalità PREVENTIVA	<ul style="list-style-type: none"> Entro i 6 mesi
Test con finalità PREDITTIVA in paziente con Carcinoma Ovarico	<ul style="list-style-type: none"> Entro i 3 mesi dalla diagnosi Entro 1 mese dalla fine della terapia di I linea con platino

Tabella 12 Tempistiche per la consegna del referto del test genetico.

La consegna del referto avviene in occasione della consulenza post-test che andrà prenotata dal paziente con apposita impegnativa [tabella 13] tramite il seguente link:

<https://cup.policlinico.pa.it/cup.do?dispatch=doveAmbulatorio&ambulatorio=41626493>.

Consulenza oncogenetica Post-Test	
Codice esenzione	D99 (VP in <i>BRCA 1/2</i>) R99 (VP in altri geni)
Codice della prestazione	897
Nel campo riservato all'area della prescrizione	Consulenza oncogenetica post-test

Tabella 13 Dati per la compilazione dell'impegnativa per la consulenza Post-Test

I centri presso cui è possibile eseguire questa consulenza sono quelli individuati dalla Regione mediante D.A. n. 727 del 21.04.2016.

Sempre in questa fase è previsto, nel caso di esito positivo del test genetico, il rilascio di un'esenzione, a firma del Genetista medico, per predisposizione genetica al tumore: **D99** (se la VP è a carico dei geni *BRCA1/2*) o **R99** (VP in altri geni). Nel caso di riscontro di una gVP il test andrà esteso, a fine preventivo, a tutti i familiari di primo grado del probando. In tabella 11 sono esposte le circostanze in cui è previsto il rilascio di un programma di prevenzione e sorveglianza e le strategie di riduzione del rischio.

La gestione del paziente con gVP accertata o con alto rischio oncologico familiare, per il quale il Genetista Medico ritenga opportuna una sorveglianza intensificata, è affidata all'ambulatorio di oncogenetica. È responsabilità del medico dell'ambulatorio prenotare i controlli previsti dal programma di prevenzione e sorveglianza e, dove indicato, il counseling chirurgico. Questo è di competenza della "Breast Unit" e delle Unità Operative di Ginecologia Oncologica identificate dalla Regione.

Data 25 luglio 2023	Rev.0	Pagina 17 di 34
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

5. PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE DA PARTE DELL'AMBULATORIO DI PATOLOGIE EREDO-FAMILIARE DELL'ADULTO

È compito dell'ambulatorio di oncogenetica, al fine di garantire una stretta adesione al programma di prevenzione e sorveglianza e dove previsto alle strategie di riduzione del rischio oncologico, la presa in carico di queste categorie di pazienti:

- Paziente sano con gVP o wt ma con alto rischio oncologico valutato dal Genetista.
- Paziente con tumore mammario e/o ovarico e gVP o wt ma con alto rischio oncologico familiare valutato dal Genetista Medico.

Al fine di essere coadiuvanti nel loro percorso decisionale a questi pazienti andranno proposti specifici counseling. Ad esempio:

- **Counseling Radiologico:** per una più approfondita illustrazione del programma di prevenzione e sorveglianza relativamente alla componente strumentale.
- **Counseling Oncologico:** per intraprendere, dove previsti, i protocolli di chemioprevenzione.
- **Counseling Chirurgico:** per una corretta spiegazione dei rischi e benefici inerenti le strategie di riduzione del rischio oncologico. Le figure professionali coinvolte sono diverse a seconda della patologia tumorale.
 - **Chirurgo Senologo e Chirurgo Plastico:** relativamente alla mastectomia bilaterale con successivo intervento di ricostruzione.
 - **Ginecologo:** relativamente all'intervento di annessiectomia bilaterale profilattica
- **Counseling Nutrizionale:** per esporre i benefici di un corretto stile di vita ed una sana alimentazione
- **Counseling Psicologico**

6. GESTIONE DEL PAZIENTE SUCCESSIVAMENTE AL TEST GENETICO

Negli ultimi anni, da parte delle linee guida nazionali ed internazionali (AIOM, NICE, NCCN), è stata dedicata particolare attenzione alla gestione delle strategie di sorveglianza e/o di riduzione del rischio oncologico. Le strategie attualmente disponibili sono:

- **Programma di sorveglianza intensificata**
- **Strategie di riduzione del rischio oncologico**
 - Farmaco prevenzione
 - Chirurgia del rischio oncologico
- **Programmi di educazione alimentare e di attività fisica**

6.1 Programma di sorveglianza intensificata

Al paziente con esito positivo del test genetico o con alto rischio oncologico ma esito del test indeterminato o inconclusivo è previsto il rilascio del programma di prevenzione e sorveglianza [tabella 11]. Questo si compone di una serie di esami che, in accordo alle linee guida nazionali e

Data 25 luglio 2023	Rev.0	Pagina 18 di 34
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

internazionali, variano in relazione al sesso ed all'età del paziente. In tabella 14 sono illustrati gli esami previsti per le pazienti di sesso femminile.

Relativamente alla prevenzione per il tumore mammario questa ha inizio a 25 anni e fino ai 34 anni prevede l'esecuzione di una visita senologica integrata dall'ecografia mammaria con cadenza semestrale e la risonanza magnetica mammaria bilaterale +/- mdc con cadenza annuale. Dopo i 35 anni si aggiunge la mammografia bilaterale annuale.

Relativamente alla controparte ovarica, è prevista una sorveglianza clinico-strumentale semestrale che si compone di una visita ginecologica con ecografia transvaginale e dosaggio ematico del marker tumorale CA125.

In tabella 14 sono elencati i principali esami previsti nelle pazienti di sesso femminile portatrici di VP a carico di *BRCA1/2*.

Età	Esame	Frequenza
25 – 29 anni	Visita senologica (897SE/8901SE) ed ecografia mammaria (88731)	Semestrale
	Risonanza magnetica mammaria bilaterale +/- mdc (88929)	Annuale
30 – 34 anni	Visita senologica (897SE/8901SE) ed ecografia mammaria (88731)	Semestrale
	Risonanza magnetica mammaria bilaterale +/- mdc (88929)	Annuale
	Visita Ginecologica (8926/8901GI) e dosaggio del CA 125 (90551)	Semestrale
	Ecografia transvaginale (88797)	Semestrale
35 – 69 anni	Visita senologica (897SE/8901SE) ed ecografia mammaria (88731)	Semestrale
	Risonanza magnetica mammaria bilaterale +/- mdc (88929)	Annuale
	Mammografia bilaterale (87371)	Annuale
	Visita Ginecologica (8926/8901GI) e dosaggio del CA 125 (90551)	Semestrale
	Ecografia transvaginale (88797)	Semestrale

Tabella 14 Programma di prevenzione e sorveglianza per paziente di sesso femminile

In tabella 15 sono elencati gli esami previsti in un paziente di sesso maschile con VP a carico di *BRCA1/2* o con un alto rischio familiare in presenza di un test indeterminato o inconclusivo il programma di prevenzione prevede:

Età	Esame	Frequenza
35 – 70 anni	Visita senologica (897SE/8901SE) ed ecografia mammaria (88731)	Annuale
	Visita urologica (897UR/8901UR) e dosaggio del PSA (90565)	Annuale

Tabella 15 programma di prevenzione e sorveglianza per paziente di sesso maschile

Esame spesso molto sottovalutato è l'autopalpazione periodica che va eseguita sia dalle pazienti donne che dalla controparte maschile. Quindi è molto importante rimarcare al paziente la necessità di eseguire questa procedura in maniera corretta e periodicamente.

In accordo alle linee guida ESMO in relazione alla anamnesi familiare, che ricordiamo debba essere opportunamente documentata, rientrano nel programma di prevenzione anche queste ulteriori indagini con la relativa frequenza di esecuzione.

Data 25 luglio 2023	Rev.0	Pagina 19 di 34
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

Storia familiare	Esame	Frequenza
Tumore al colon	Colonscopia (4523)	Quinquennale
Tumore al pancreas	Colangio-risonanza (88951) o RMN addome superiore (88952)	Annuale
Melanoma	Visita oculistica (9502/8901OC) Visita dermatologica con mappatura nevica (897DE/8901DE)	Annuale

Tabella 16 Esami aggiuntivi in relazione all'anamnesi familiare

Per i pazienti nei quali non sia stata riscontrata una VP nei geni *BRCA1/2* ma rientranti nella categoria definita ad alto rischio per anamnesi oncologica familiare è possibile prescrivere un programma di prevenzione analogo a quello previsto per i pazienti con esito positivo del test genetico. Le diverse prestazioni, in questa circostanza, tuttavia non sono a carico del Sistema Sanitario Nazionale non essendo prevista per questa categoria di pazienti l'esenzione D99/R99 per predisposizione genetica.

I centri attualmente identificati per la sorveglianza strumentale senologica sono:

- Il servizio di Diagnostica per Immagini, AOU Policlinico di Palermo, Centro di riferimento individuato dal D.A. n.727 del 21/04/2016 “individuazione della Rete della Genetica medica”.
- L'UOC multidisciplinare di Senologia, Azienda Ospedaliera per l'Emergenza Cannizzaro di Catania.

L'eventuale inserimento di altre strutture pubbliche è soggetto all'adesione di specifici requisiti e all'autorizzazione del Dipartimento per la Pianificazione Strategica – Servizio 4 “Programmazione ospedaliera” dell'Assessorato Salute.

Per ogni accertamento, tra parentesi, è stato inserito il codice di prestazione che dovrà essere riportato nella impegnativa per poter programmare l'esecuzione del relativo esame.

La figura professionale che si occupa di gestire e garantire la continuità assistenziale del paziente portatore di una VP, procedendo con la prenotazione dei diversi accertamenti clinico-strumentali è il Case Manager. Lo stesso prende parte alle discussioni multidisciplinari per poi fornire le informazioni necessarie al paziente relativamente al protocollo di sorveglianza e alla chirurgia profilattica. Tra i compiti previsti di questa figura vi è anche quello di collaborare con il Data Manager Collector, esperto nella raccolta di dati clinici e di laboratorio e nella creazione di software funzionali alla condivisione di questi con altri centri di ricerca.

6.2 Strategie di riduzione del rischio oncologico

6.2.1 Chemioprevenzione nel carcinoma mammario

Gli agenti farmacologici più studiati con questa finalità sono il Tamoxifene, il Raloxifene e gli inibitori delle aromatasi (Letrozolo e Anastrozolo). L'uso dei primi due nella chemioprevenzione in pazienti con rischio medio/alto di carcinoma mammario è stato valutato da diversi studi con risultati statisticamente significativi. Hanno, infatti, ricevuto l'approvazione a tal fine da parte di FDA, ASCO e NICE. Nelle

Data 25 luglio 2023	Rev.0	Pagina 20 di 34
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

pazienti portatrici di VP in *BRCA1/2* il loro uso, analizzato da una metanalisi, sembrerebbe ridurre il rischio di carcinoma mammario controlaterale del 53% e del 61% rispettivamente nel caso di VP in *BRCA1* e *BRCA2*. Tuttavia i dati sono ancora limitati.

In Italia non sono stati ancora approvati come agenti chemio preventivi e il loro uso è disciplinato dalle normative che regolano l'uso "off-label" dei farmaci. Secondo quanto riportato dalle linee guida AIOM del 2021 per quanto riguarda le neoplasie mammarie "In Italia, con la determina del 29.11.2017, AIFA ha inserito il tamoxifene (20 mg/die) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale istituito ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento preventivo del carcinoma mammario in donne ad alto rischio (donne con rischio di sviluppare un tumore della mammella nei futuri 5 anni $\geq 1.66\%$ secondo il modello di Gail o con un rischio $> 8\%$ a 10 anni nella decade 40-50 o $>30\%$ lifetime secondo il modello Tyrer-Cuzick). Inoltre, con la medesima determina del 29.11.2017 AIFA ha inserito raloxifene nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale per il trattamento preventivo del carcinoma mammario in donne in postmenopausa ad alto rischio (rischio di sviluppare un carcinoma mammario nei futuri 5 anni $>1.66\%$ secondo il modello Gail o con un rischio $>8\%$ a 10 anni nella decade 40-50 o $>30\%$ lifetime secondo Tyrer-Cuzick).

6.2.2 Chemioprevenzione nel carcinoma ovarico

Il concetto di farmacoprevenzione costituisce un punto di grande rilevanza e di innovazione per le pazienti che presentano una variante patogenetica nei geni *BRCA1/2*, in un contesto di strategia di riduzione del rischio oncologico.

Diverse evidenze dal punto di vista epidemiologico (farmaco-prevenzione), dimostrano che vi sia una riduzione del rischio di tumore dell'ovaio in seguito all'utilizzo di contraccettivi orali; essa dipende dalla durata dell'assunzione e sembra che l'effetto possa proseguire anche dopo anni dalla sospensione del trattamento. Si stima infatti che vi il rischio possa essere ridotto anche fino al 50% in donne che abbiano fatto uso di contraccettivi di tipo estroprogestinico per almeno 10 anni. Tuttavia, i possibili effetti sulla mammella vanno tenuti ugualmente in considerazione, sebbene le evidenze di un aumentato rischio di tumore al seno non siano ben definite.

6.2.3 Chirurgia di riduzione del rischio oncologico

Le due principali opzioni chirurgiche riservate alle donne portatrici di VP in *BRCA1/2* sono la mastectomia bilaterale e l'ovarsalpingectomia bilaterale. In fase di consulenza va sottolineato, comunque, che nessuna delle due è nelle potenzialità di annullare il rischio oncologico bensì di ridurlo drasticamente. La mastectomia bilaterale di riduzione del rischio oncologico può, infatti, ridurre il rischio di BC del 90 – 95%. L'ovarsalpingectomia, invece, riduce il rischio di OC dell'80 – 90%. Quest'intervento, se eseguito in una donna in fase pre-menopausale con età < 40 anni e non mastectomizzata riduce, per interruzione della stimolazione ormonale, il rischio di tumore mammario fino al 50%.

Data 25 luglio 2023	Rev.0	Pagina 21 di 34
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

In accordo alle linee guida internazionali il percorso che conduce alla scelta della chirurgia di riduzione del rischio deve comprendere:

- **Counseling multidisciplinare** (Genetista, Oncologo Medico, Radiologo, Chirurgo Generale, Chirurgo Plastico e Ginecologo).
- **Counseling psicologico** sia in fase pre-chirurgica che integrato al counseling chirurgico. Nella prima è finalizzato al supporto della scelta della paziente nel rispetto della sua autonomia decisionale. Il counseling chirurgico richiede la presenza del chirurgo senologo e plastico per quanto concerne l'intervento di mastectomia bilaterale e la presenza del chirurgo ginecologo relativamente all'intervento di ovarosalpingectomia. È previsto che vengano esposte alla paziente i benefici e i potenziali rischi delle relative procedure.
- **Consenso** che sia esaustivo e completo di tutte le informazioni fornite e comprensivo anche di quelle relative all'accettabilità ed all'impatto psicologico.

Tutte le opzioni di chirurgia profilattica sono a carico del Sistema Sanitario Regionale. Durante il colloquio privo di giudizi personali, oltre ad illustrare le diverse procedure di chirurgia profilattica, deve essere indicata anche la struttura/equipe sanitaria a cui la donna può rivolgersi.

6.2.3.1 Mastectomia bilaterale

I principali **obiettivi** di questa procedura chirurgica sono:

- Ridurre il rischio di carcinoma mammario e quindi il tasso di mortalità per questa patologia oncologica. Come visto in sopra non è possibile azzerare questo rischio a causa del residuo, post-intervento, di tessuto ghiandolare in sede di prolungamento ascellare e, nel caso il chirurgo senologo opti per una mastectomia Nipple-Sparing, in sede retro-areolare.
- Raggiungere il migliore risultato estetico auspicabile e per il quale si rende necessaria una forte cooperazione tra il chirurgo senologo e il plastico sia in fase pre-operatoria che in quella strettamente chirurgica. È importante che in sede di operazione vi sia la contestuale presenza di entrambi gli specialisti poiché, nelle circostanze in cui sia possibile, dovrebbe sempre essere offerta alla paziente la possibilità di una ricostruzione immediata.

Esistono diverse tipologie di mastectomia ognuna con un diverso impatto dal punto di vista estetico e relativamente al rischio oncologico post-intervento:

- **Mastectomia totale:** è quella con una maggiore impatto sul rischio oncologico a scapito del risultato estetico, specie se non seguita da una ricostruzione immediata.
- **Mastectomia Skin-Sparing:** ha come vantaggio un miglior risultato in termini estetici rispetto alla precedente, ma è gravata da un maggior residuo di tessuto ghiandolare post-intervento.
- **Mastectomia Nipple-Sparing:** come la precedente è caratterizzata dal vantaggio di un migliore risultato estetico ma è gravata dal residuo di tessuto ghiandolare in sede retro-areolare.

La scelta della tecnica non dipende esclusivamente dal desiderio dalla paziente ma è oggetto di discussione multidisciplinare. Viene stilato un planning pre-operatorio, alla presenza del chirurgo senologo e plastico. Ciò che veicola la scelta è: il volume mammario che verrà rimosso e che dovrà

Data 25 luglio 2023	Rev.0	Pagina 22 di 34
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

essere ricostruito (generalmente nell'immediato), la possibile presenza di ptosi mammaria, la presenza di siti da cui poter prelevare lembi di tessuto ai fini ricostruttivi, l'età, lo stile di vita della paziente ed eventuali comorbidità.

La percentuale di carcinomi infiltranti che viene identificata casualmente all'esame istologico post-mastectomia è < 3% perciò una chirurgia del cavo ascellare con relativo studio del linfonodo sentinella non è previsto venga effettuata.

Durante il counseling chirurgico è esplicita competenza del chirurgo senologo/plastico spiegare alla paziente il trattamento chirurgico, i relativi rischi e la possibilità di ricostruzione mediante materiale sintetico (espansori e protesi) o tessuto autologo.

6.2.3.2 Ovarosalpingectomia bilaterale

Nonostante il rischio di sviluppare un tumore ovarico nelle donne portatrici di varianti patogenetiche a carico dei geni *BRCA1/2* sia minore rispetto al rischio di sviluppare un tumore della mammella, può essere comunque giustificato il ricorso ad un intervento chirurgico di annessiectomia bilaterale profilattica; infatti, il tumore dell'ovaio spesso viene diagnosticato in fase avanzata, a causa della mancanza di reali metodi affidabili per una diagnosi precoce, e pertanto la sua prognosi generalmente è infausta. Il rischio può dunque essere ridotto fino all'80-90%, mettendo in atto tale procedura chirurgica; essa andrebbe proposta in ultima analisi alle donne portatrici di varianti patogenetiche a carico dei geni *BRCA1/2* come strategia di riduzione del rischio oncologico, in particolare dovrebbe essere effettuata tra i 35-40 anni di età nelle donne portatrici di variante patogenetica nel gene *BRCA1*, mentre per quanto riguarda il gene *BRCA2*, tale procedura potrebbe essere effettuata tra i 40-45 anni di età. Un elemento di fondamentale importanza è rappresentato dal completamento del desiderio di prole da parte della donna, prima di procedere all'intervento; pertanto durante il colloquio vanno sempre esposti ed illustrati chiaramente tutti i rischi ed i benefici legati a tale procedura.

Alle donne con mutazione genetica nota di *BRCA1* o *BRCA2*, che abbiano completato il loro desiderio e percorso riproduttivo, andrebbe proposta la cosiddetta Salpingo – Ovariectomia di riduzione del rischio, se possibile da effettuare tra i 35-40 anni di età; essa consiste in un intervento chirurgico di rimozione di ovaio e salpinge, insieme alla porzione di peritoneo peri-annessiale, parte di vena ovarica e di tuba. Tale procedura, in particolare, sembra essere vantaggiosa nelle donne con mutazione di *BRCA1* ed in donne mutate con anamnesi personale di tumore al seno.

La RRSO può essere effettuata anche per via laparoscopica, valutando con molta attenzione gli organi addominali ed in caso di eventuali lesioni sospette andrebbe effettuata una biopsia; andrebbe infine eseguito anche un washing per quanto riguarda la cavità addominale, in modo da riuscire ad ottenere un prelievo per l'esame citologico.

Ovviamente, durante la discussione della procedura con la paziente, vanno illustrati in dettaglio i rischi ed i benefici legati ad essa, come ad esempio la menopausa chirurgica precoce ed i suoi effetti. Inoltre, durante il colloquio, vanno indicate le strutture e le relative équipes sanitarie alle quali la donna potrà rivolgersi per effettuare la sorveglianza clinico-strumentale e le strategie di riduzione del rischio oncologico.

Data 25 luglio 2023	Rev.0	Pagina 23 di 34
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

6.3 Counseling nutrizionale

6.3.1 Valutazione dello stato nutrizionale in pazienti e familiari (sani/malati) con varianti patogenetiche in *BRCA1/2*

Al fine di valutare l'impatto di interventi di prevenzione primaria, secondaria e terziaria con particolare riferimento alla emanazione di raccomandazioni nutrizionali, nonché indicazioni sull'adozione dei corretti stili di vita, verrà creato un percorso per i pazienti affetti da tumori eredo-familiari nonché per i loro familiari sani con mutazione *BRCA1* e *BRCA2*. Durante il primo incontro verrà effettuato un colloquio nutrizionale con lo specialista in nutrizione clinica nel quale verrà effettuata una prima valutazione dei parametri antropometrici (altezza, peso, circonferenze, valutazione bioimpedenziometria BIA e calorimetria tramite calorimetria indiretta) e clinici (analisi chimico cliniche). Sarà previsto un primo incontro dopo 15 giorni per valutare l'aderenza del paziente al piano alimentare e successivamente verranno effettuati controlli mensili al fine di valutare le variazioni o il mantenimento dei parametri antropometrici tramite (BIA).

6.3.2 Descrizione percorso nutrizionale dei soggetti a rischio di e/o affetti da tumori eredo-familiari

1. Saranno invitati a recarsi presso l'U.O.C di Oncologia Medica per effettuare la consulenza nutrizionale i pazienti a cui è stata riscontrata positività per mutazione patologica per *BRCA1* e *BRCA2* con o senza malattia oncologica
2. Consulenza nutrizionale con valutazione dei parametri antropometrici (altezza, peso, circonferenze, valutazione bioimpedenziometrica BIA e calorimetria) e valutazione dei parametri clinici (analisi chimico cliniche effettuati negli ultimi 6/8 mesi)
3. Invio del piano alimentare via mail entro 7 giorni lavorativi
4. Primo controllo del peso a 15 giorni, per la valutazione dell'aderenza del paziente al piano alimentare.
5. Controllo a un mese della composizione corporea tramite BIA e possibili variazioni del piano alimentare.

Lo Specialista in Scienza dell'Alimentazione resterà a disposizione telefonica dei pazienti in orari e giorni da definire.

6.3.3 Protocollo alimentare

I pazienti verranno sottoposti a dieta Mediterranea modificata atta a ridurre lo stato infiammatorio e in particolare verranno privilegiati:

- Cereali in chicco integrali ben cotti o pasta di semola di grano duro, meglio se integrale, orzo, segale, farro, riso integrale, miglio.

Data 25 luglio 2023	Rev.0	Pagina 24 di 34
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

- Creme di legumi o legumi ben cotti.
- Pesce di piccola taglia, meglio se azzurro, per l'elevato contenuto di grassi omega-3 ad azione anti-infiammatoria
- Verdure e frutta di stagione biologiche
- Pane di semola di grano duro o grani antichi

Alimenti da limitare fortemente:

- Carni rosse e carni lavorate (salumi, insaccati)
- Formaggi a elevato contenuto di grassi
- Zuccheri e cibi a base di farine raffinate o altri amidi ad alto indice glicemico, quali patate e mais. Gli zuccheri semplici fanno alzare la glicemia e stimolano la produzione di insulina e di altri fattori di crescita che, a loro volta, costituiscono un fattore di rischio.
- Interferenti endocrini
- Alimenti confezionati

6.3.4 Obiettivi intervento dietetico

- Modulare lo stato infiammatorio
- Prevenire l'insorgenza di tumori in pazienti sani con mutazione
- Monitorare lo stato nutrizionale del paziente oncologico
- Monitorare lo stato nutrizionale del paziente in remissione
- Promuovere l'autofagia e riparazione tissutale grazie alla presenza di antiossidanti e se reputato opportuno al digiuno intermittente

La suddivisione dei macronutrienti nel protocollo sarà come mostrato di seguito.

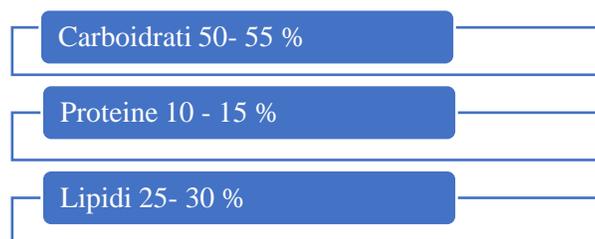


Tabella 17 Suddivisione dei macronutrienti

La scelta dei singoli nutrienti verrà effettuata seguendo i dati in letteratura, facendo particolare attenzione nella ricerca di molecole bioattive con attività antiossidante e antinfiammatoria. È stato dimostrato che i PUFA, in particolare l'acido alfa-linolenico (ALA) e l'acido eicosapentaenoico (EPA) e

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

l'acido docosaesaenoico (DHA) hanno effetti benefici, riducendo la produzione di citochine infiammatorie.

Il rapporto proteico tra proteine vegetali e animali previsto nel protocollo sarà a favore delle proteine vegetali. Dati in letteratura mostrano che un maggiore consumo di proteine vegetali può essere associato a un ridotto rischio di malattie cardiovascolari, diabete di tipo 2 e infiammazione. Per quanto riguarda la quantità di proteine da somministrare, è stato dimostrato che una dieta leggermente più ricca di proteine è in grado di influenzare positivamente la regolazione del peso corporeo e ridurre la resistenza all'insulina. Inoltre, una recente meta-analisi di 32 studi randomizzati e controllati ha mostrato un effetto positivo a lungo termine delle diete ad alto contenuto proteico sulla gestione del peso corporeo, che a sua volta potrebbe portare a una riduzione dell'emoglobina glicata (HbA1c). L'apporto proteico giornaliero fornito attraverso il protocollo sarà compreso tra 0,9 e 1,2 g/Kg di peso corporeo e sarà caratterizzato da un elevato rapporto di proteine vegetali rispetto a quelle animali

Carboidrati 5-10%	Proteine 15-20%	Lipidi 70-80%
<ul style="list-style-type: none"> • Indice glicemico <50 • Carico glicemico <6 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,9-1,2 g/kg peso corporeo • Incremento del rapporto delle proteine vegetali sulle proteine animali 	<ul style="list-style-type: none"> • 15% SFA, 25% MUFA, 60% PUFA • $\Omega3/\Omega6=1/4$

Tabella 18 Specifica dell'apporto dei macronutrienti

Il protocollo prevede inoltre un rigoroso controllo dell'assunzione di particolari vitamine e minerali che hanno un ruolo chiave nel controllo della flogosi e un loro deficit è correlato ad una maggiore correzione a insorgenza di cancro. Come mostrato in tabella le quantità giornaliere raccomandate di alcune vitamine e minerali chiave per il loro effetto antiossidante, antiinfiammatorio:

Vitamine e minerali	Dose giornaliera raccomandata
Vitamina D	600 – 800 IU
Vitamina C	M: 90mg F: 75 mg;
Vitamina B6	1,3 – 1,7 mg
Vitamina B12	2,4 microgrammi
Calcio	Da 19 a 50 anni 2500 mg >50 anni 2000 mg
Zinco	M: 11 mg – F: 8 mg

Tabella 19 Dose giornaliera raccomandata di vitamine e minerali

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

Erbe e spezie, ad es. prezzemolo, origano, rosmarino, timo, cannella, peperoncino e salvia, sono usati quotidianamente nell'area mediterranea, sia nei paesi di mare che di campagna. La loro abbondanza in sostanze fitochimiche come flavonoidi, antociani, isoflavoni, terpeni e isotiocianati, conferiscono a questi alimenti proprietà antiossidanti e antinfiammatorie. Degni di nota sono il pistacchio, il capperone e l'olio extravergine d'oliva, di questi alimenti sono state studiate le proprietà antinfiammatorie e antiossidanti, dovute soprattutto ai polifenoli.

7. COUNSELING SULLA FERTILITÀ

Il counseling riproduttivo, sebbene richieda sempre la gestione mediante team multidisciplinare, deve essere condotto da un medico che sia esperto sia di oncologia medica che di medicina della riproduzione. In fase di colloquio andranno approfondite sia la volontà da parte della paziente di una futura gravidanza che il potenziale gonadotossico del trattamento.

Al paziente in età riproduttiva che dovrà essere sottoposto a trattamenti con potenziali effetti negativi sulla fertilità verrà eseguito un dosaggio ormonale comprensivo di AMH e verranno esposte le diverse metodiche di preservazione della fertilità disponibili. Relativamente alle donne con VP in *BRCA1/2* non vi è uniformità dei dati in merito alla fertilità e all'efficacia delle tecniche di procreazione medicalmente assistita.

8. BOARD MULTIDISCIPLINARE

Al fine di garantire una gestione completa del paziente in tutti i diversi aspetti che riguardano il percorso diagnostico, terapeutico ed assistenziale è compito di tutte le figure professionali coinvolte (Genetista, Oncologo Medico, Radiologo, Chirurgo Generale, Chirurgo Plastico, Ginecologo, Urologo, Psiconcologo, Case Manager) riunirsi periodicamente per discutere dei casi clinici che vengono posti all'attenzione dell'ambulatorio di consulenza oncogenetica.

9. APPROFONDIMENTI

9.1 Focus HBOCs

La possibile presenza della *Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome* va sospettata allorché, nella medesima linea parenterale, si identifica la presenza di diversi **BC** e/o **OC**, nel caso di bilateralità dei medesimi e ancora nell'eventualità di un esordio precoce degli stessi. I geni predisponenti questa sindrome vengono distinti in geni ad alta, media e bassa penetranza. *BRCA1/2*, rientranti nella prima categoria, sono alla base di circa il 30% dei tumori alla mammella o ovarici su base ereditaria. Si tratta di geni oncosoppressori *caretakers*, identificati per la prima volta negli anni '90. Mappano rispettivamente nel cromosoma 7 e nel 13. Sono funzionali alla riparazione del DNA qualora dovesse verificarsi un errore in fase di replicazione dello stesso. La presenza di una VP, la cui

Data 25 luglio 2023	Rev.0	Pagina 27 di 34
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

trasmissione avviene con modalità autosomica dominante, genera una condizione di instabilità genetica. Quest'ultima, favorendo la genesi di varianti di sequenza in altri geni, aumenta il rischio di esordio delle neoplasie HBOCs - correlate. Si rende utile rimarcare il concetto di aumentato rischio e non di certezza relativamente all'esordio di patologie tumorali in un individuo portatore della VP germinale.

Diversamente da quanto accertato per altri geni, nel caso di *BRCA1/2* non sono presenti *hot spots* nei quali tendono a localizzarsi più frequentemente le VP che, invece, sono uniformemente distribuite per l'intera lunghezza del gene.

È possibile, inoltre, correlare una VP ad una particolare area geografica o ad una particolare etnia in relazione alla ricorrenza con cui questa viene diagnosticata (effetto fondatore o *founder effect*).

Il 90% delle VP che interessano i geni *BRCA1/2* sono: piccole delezioni, inserzioni o mutazioni puntiformi. Queste possono determinare la formazione di codoni di stop e quindi la formazione di proteine tronche o possono ricadere nei domini funzionali essenziali alla proteina per svolgere la sua attività. Il restante 10% delle VP che coinvolgono i geni *BRCA1/2* sono i riarrangiamenti genomici germinali che coinvolgono grandi porzioni del gene.

Nell'arco della propria vita, il rischio di esordio di BC o OC in una donna con VP è stimato essere rispettivamente del 72% e 44% nel caso in cui sia coinvolto *BRCA1* e del 69% e 17% nel caso lo sia *BRCA2*. Il rischio di MBC, invece, è dell'1-5% nel caso dei *BRCA1* carriers e del 5-10% nel caso dei *BRCA2* carriers. Il tumore mammario, *BRCA*-correlato, tende, in entrambi i sessi, ad avere un esordio più precoce e un grado di differenziazione minore rispetto alla controparte sporadica. Nella donna si caratterizza anche per essere più frequentemente multifocale o multicentrico e tendenzialmente con i recettori ormonali negativi. Il MBC ereditario, rispetto alla controparte sporadica, ha usualmente un'istologia duttale e con recettori ormonali positivi.

È stato evidenziato un aumento del rischio anche di altre neoplasie. Ad esempio il rischio, di tumore prostatico, nell'arco della propria vita è del 25% nel caso di VP in *BRCA2* e <1% nel caso sia in *BRCA1*. Quanto al tumore pancreatico, il rischio di esordio, indipendentemente dal sesso è del 3% nel caso di VP in *BRCA1* e del 5-10% nel caso di *BRCA2*.

Altri geni, a media e bassa penetranza, potenziali responsabili del carcinoma ereditario della mammella e dell'ovaio sono:

- **Geni a media penetranza:** *BRAD1, CHEK2, ATM, FANCM, NBN, MRE11A, FANCD, RAD50, RAD51C, RAD51D, BRIP1 e XRCC2.*
- **Geni a bassa penetranza:** *ESR1, FGFR2, MAP3K1, RAD51L1, TNRC9, LSP1 e CASP8.*

9.2 Focus test genetico

Il test per la ricerca di gVP viene eseguita su sangue periferico raccolto in una provetta di EDTA. Il campione viene univocamente identificata mediante codice alfa-numerico. Considerando che il 90% delle alterazioni di *BRCA1/2* sono piccole delezioni, inserzioni o mutazioni puntiformi la tecnica principalmente adoperata è la NGS (Next Generation Sequencing) tramite la quale è possibile eseguire un sequenziamento massivo di tutti gli esoni codificanti dei geni e delle porzioni introniche contigue.

Data 25 luglio 2023	Rev.0	Pagina 28 di 34
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

Il restante 10% delle alterazioni è costituito dai riarrangiamenti genomici che vengono intercettati tramite particolari metodiche come: “**Multiplex Ligation-depedent Probe Amplification**” (**MLPA**), “**Multiplex Amplicon Quantification**” (**MAQ**) e “**Copy Number Variation**” (**CNV**).

Altra tecnica adoperata è il sequenziamento Sanger. Questo viene generalmente impiegato nella ricerca di una specifica VP nel caso di test mirato o come conferma della presenza di una gVP identificata tramite altra tecnica.

In fase di consulenza andrà identificato, in relazione all’anamnesi personale e familiare, il test ritenuto più idoneo. In particolare nel caso in cui in famiglia non vi sia nessuna VP nota, si procede con il sequenziamento automatico diretto e massivo di nuova generazione (NGS) di tutti gli esoni codificanti e delle confluenti porzioni introniche dei geni *BRCA1/2*. Nell’eventualità non si riscontrino VP in nessuno dei due geni sopracitati e nell’eventualità vi siano i criteri, è possibile estendere l’analisi ad altri geni per un totale di 22.

Criteri per esecuzione Pannello Multigenico:

- Presenza di almeno altri 2 familiari di primo grado con carcinoma mammario, ovarico o pancreatico.
- Esordio in età < 36 anni.
- Presenza di tumori sincroni o metacroni.

Nella circostanza, invece, il probando sia familiare di primo grado di un paziente con VP nota ne consegue la ricerca esclusiva della stessa mutazione.

L’attribuzione del significato clinico ad una variante, specifica competenza del laboratorio di genetica, avviene tramite consultazione di appositi database informatizzati e validati dalla comunità scientifica. Esistono due sistemi principali di classificazione: quello a 3 categorie (sicuramente o probabilmente patogenetica, variante di incerto significato o VUS, sicuramente o probabilmente benigna) e quello a 5 categorie proposto da IARC/ACGM-AMP (patogenetica/classe 5, probabilmente patogenetica/classe 4, di incerto significato clinico o VUS/classe 3, probabilmente benigna/classe 2, Benigna/classe 1). È attualmente preferito il sistema a 5 categorie (*Gruppi di Lavoro SIGU Genetica Oncologica e Genetica Molecolare Dic. 2015 SIGU CERT Standard Laboratori Genetica Medica Rev.:30.04.2014*)

In merito alle VUS, si tratta di varianti prive di significato clinico certo. Sono oggetto di revisione periodica tramite Consorzio Enigma (<https://enigmaconsortium.org/>). E possibile, infatti, che nel corso del tempo e con l’acquisizione dei nuove conoscenze da parte della comunità scientifica queste possano essere riclassificate. È compito del laboratorio di genetica eseguire una rivalutazione annuale delle VUS ed informare il clinico di una eventuale riclassificazione.

Nell’interpretare e classificare le varianti è raccomandato l’utilizzo dei criteri elaborati dal consorzio ENIGMA e la consultazione di database come ClinVar, LOVD *BRCA*.

Data 25 luglio 2023	Rev.0	Pagina 29 di 34
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

10. BIBLIOGRAFIA

- Breast Cancer Information Core An Open Access On-Line Breast Cancer Mutation Data Base <http://research.nhgri.nih.gov/bic/>.
- Calò V, Agnese V, Gargano G, Corsale S, Gregorio V, Cascio S, Cammareri P, Bruno L, Augello C, Gullo A, Sisti PS, Badalamenti G, Valerio MR, Napoli L, Gebbia N, Bazan V, Russo A: A new germline mutation in BRCA1 gene in a sicilian family with ovarian cancer. Breast Cancer Res Treat 2006;96:97-100.
- Calò V, Bruno L, La Paglia L, Perez M, Margarese N, Di gaudio F, and Russo A. The clinical significance of unknown sequence variants in BRCA genes. Cancer 2010; 2:1644-1660.
- Caruso A, Vigna C, Marozzo B, Segà FM, Sperduti I, Cognetti F and Savarese A. Subjective versus objective risk in genetic counseling for hereditary breast and/or ovarian cancer. Journal of Experimental & Clinical Cancer research 2009; 28:157.
- Conferenza Stato-Regioni (Seduta del 15 Luglio 2004), Accordo tra il Ministero della Salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante: “Linee guida per le attività di genetica medica”.
- Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte AIOM – edizione Dicembre 2021 – SIGU curato dai componenti del TAVOLO AIOM _ SIGU (Società Italiana Genetica Umana) Tumori Ereditari – <http://www.sigu.it>.
- ENIGMA (Evidence-based Network for the interpretation of Germline Mutant Alleles) – <http://enigmaconsortium.org/>.
- Falchetti M, Lupi R, Rizzolo P, Ceccarelli K, Zanna I, Calò V, Tommasi S, Masala G, Paradiso A, Gulino A, Giannini G, Russo A, Palli D, Ottini L: BRCA1/BRCA2 rearrangements and CHEK2 common mutations are infrequent in Italian male breast cases. Breast cancer Res Treat 2008; 110:161-167.
- Ferla R, Calò V, Cascio S, Rinaldi G, Badalamenti G, Carreca I, Surmacz E, Colucci G, Bazan V, Russo A: Founder mutation in BRCA1 and BRCA2 genes. Ann Oncol 2007; 18 Suppl 6: vi93-98.
- European Public Assessment report for Olaparib – http://www.ema.europa.eu/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003726/human_med_001831.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
- Linee guida AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica) NEOPLASIE DELLA MAMMELLA Edizione 2021.
- Addendum Edizione 2022 delle Linee guida AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica) CARCINOMA MAMMARIO IN STADIO PRECOCE (aggiornata a 23.02.2023).
- Linee guida AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica) CARCINOMA DELL’OVAIO Edizione 2021.
- The National Institute for Health and Care excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance>).
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian) – (www.nccn.org).

Data 25 luglio 2023	Rev.0	Pagina 30 di 34
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

-Ottini L, Palli D, Rizzo S, Federico M, Bazan V, Russo A: Male Breast cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2009.

-I numeri del cancro in Italia 2022.

-Raccomandazioni 2019 per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma mammario e nei familiari a rischio elevato di neoplasia. Edizione Ottobre AIOM, SIGU, SIBIOC, e SIAPEC-IAP. (https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_Raccomandazione-mammellaBRCA.pdf)

-Raccomandazioni 2020 per l'implementazione dell'analisi mutazionale BRCA nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico AIOM, SIGU; SIBIOC e SIAPEC_IAP_SICO_AISP, SIGE.

-Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA predittivo e preventivo

nei tumori della mammella, dell'ovaio, del pancreas e della prostata. Edizione Maggio 2021. AIOM, AISP, ANISC, SIAPEC – IAP, SIBioC, SICO, SIF, SIGE, SIGU, AURO, AIRO, aBRCAabra, SIURO, URO, SIU (https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2021/07/2021_Racc_testBRCA_predittivo-preventivo.pdf).

- Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma ovarico e nei familiari a rischio elevato di neoplasia. Edizione Gennaio 2019. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/11/2019_Raccomandazioni_BRCA_Ovaio.pdf

-Russo A, Calo V, Agnese V, Bruno L, Corsale S, Augello C, Gargano G, Barbera F, Cascio S, Intrivici C, Rinaldi G, Gulotta G, Macaluso M, Surmacz E, Giordano A, Gebbia N, Bazan V: BRCA1 genetic testing in 106 breast and ovarian cancer families from Southern Italian (Sicily): a mutational analyses. Breast cancer Res Treat 2007; 105:267-276.

-Russo A, Calo V, Bruno L, Schiro V, Agnese V, Cascio S, Foddai E, Fanale D, Rizzo S, Di Gaudio F, Gulotta E, Surmacz E, Di Fede G, Bazan V: Is BRCA1-5083del19, identified in breast cancer patients of Sicilian origin, a Calabrian founder mutation? Breast cancer Res Treat 2009;113:67-70.

-Smith A, Dougall A, Posluszny D, Somers T, Rubinstein W, Baum A: A Psychological distress and quality of life associated with genetic testing for breast cancer risk. J Psycho – Oncology 2008; 17:767-773.

-Van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Lodder LN, Duivenvoorden HJ, van Gool AR, Seynaeve C, van der Meer CA, Klijn JG, van Geel BN, Burger CW, Wladimiroff JW, Tibben A. (2003). Long-term psychological impact of carrying a BRCA1/2 mutation and prophylactic surgery: a 5-year follow-up study. J Clin Oncol. Oct 15;21(20):3867-74

-Meiser B. (2005) psychological impact of genetic testing for cancer susceptibility: an update of the literature. Psycho-Oncology 14: 1060–1074.

-Forrest, K., Simpson, S. A., Wilson, B. J., van Teijlingen, E. R.,McKee, L., Haites, N., & Matthews, E. (2003). To tell or not to tell: barriers and facilitators in family communication about genetic risk. Clin Genet, 64, 317–326.

-Welsh PL, King MC: BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer: Hum Mol Genet 2001; 10:705-713.

Data 25 luglio 2023	Rev.0	Pagina 31 di 34
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

- Balmaña J, Díez O, Rubio IT, Cardoso F. BRCA in breast cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl 6):31-34
- Smith A, Dougall A, Posluszny D, Somers T, Rubinstein W, Baum A: Psychological distress and quality of life associated with genetic testing for breast cancer risk. *J Psycho- Oncology* 2008;17:767-773.
- Welsh PL, King MC: BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet* 2001;10:705-713.
- Wiggins AJ, Cass GK, Bryant A, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database SystRev* 2015 May 20;5:CD007929.
- Querleu D, Planchamp F, Chiva L, et al. European Society of Gynaecologic Oncology Quality Indicators for Advanced Ovarian Cancer Surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Sep;26(7):1354-63
- Balmaña J, Díez O, Rubio IT, Cardoso F. BRCA in breast cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl 6):31-34
- Van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Lodder LN, Duivenvoorden HJ, van Gool AR, Seynaeve C, van der Meer CA, Klijn JG, van Geel BN, Burger CW, Wladimiroff JW, Tibben A. (2003). Long-term psychological impact of carrying a BRCA1/2 mutation and prophylactic surgery: a 5-year follow-up study. *J Clin Oncol*. Oct 15;21(20):3867-74.
- Forrest, K., Simpson, S. A., Wilson, B. J., van Teijlingen, E. R., McKee, L., Haites, N., & Matthews, E. (2003). To tell or not to tell: barriers and facilitators in family communication about genetic risk. *Clin Genet*, 64, 317–326.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 3.2019. <http://www.nccn.org>.
- Dieci MV, Del Mastro L, Cinquni M et al, Inclusion of Platinum-agents in neoadjuvant triple negative breast cancer patients: development of GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) recommendation by the Italian Association of Medical Oncology. *Cancers (Basel)* 2019;11
- Bartsch DK, Gress TM, Langer P. Familial pancreatic cancer: current knowledge. *NatRevGastroenterolHepatol*. 2012;9:445-453
- Grant RC, Selander I, Connor AA, et al. Prevalence of germline mutations in cancer predisposition genes in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2015; 148:556-564
- Roberts Nj, Norris Al, Petersen GM, et al. Whole genome sequencing defines the genetic heterogeneity of familial pancreatic cancer. *Cancer Discov*. 2016;6:166-175
- Bono M, Fanale D, Incorvaia L, Cancelliere D, Fiorino A, Calò V, Dimino A, Filorizzo C, Corsini LR, Brando C, Madonia G, Cucinella A, Scalia R, Barraco N, Guadagni F, Pedone E, Badalamenti G, Russo A, Bazan V. Impact of deleterious variants in other genes beyond BRCA1/2 detected in breast/ovarian and pancreatic cancer patients by NGS-based multi-gene panel testing: looking over the hedge. *ESMO Open*. 2021 Aug;6(4):100235.

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

-Antony AK, McCarthy C, Disa JJ, Mehrara BJ. Bilateral Implant Breast Reconstruction: Outcomes, Predictors, and Matched Cohort Analysis in 730 2-Stage Breast Reconstructions Over 10 Years. *Ann Plast Surg.* 201

-Slavin SA, Schnitt SJ, Duda RB, Houlihan MJ, Koufman CN, Morris DJ, Troyan SL, Goldwyn RM (1998) Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: oncologic risks and aesthetic results in patients with early-stage breast cancer. *Plast Reconstr Surg* 102(1):49–62

-Martin L1, O'Donoghue JM, Horgan K, Thrush S, Johnson R, Gandhi A; Association of Breast Surgery and the British Association of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgeons. Acellular dermal matrix (ADM) assisted breast reconstruction procedures: joint guidelines from the Association of Breast Surgery and the British Association of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgeons. *EUR J SURG ONCOL.* 2013 MAY;39(5):425-9.

-Alderman A1, Gutowski K, Ahuja A, Gray D; Postmastectomy Expander Implant Breast Reconstruction Guideline Work Group. ASPS clinical practice guideline summary on breast reconstruction with expanders and implants. *Plast Reconstr Surg.* 2014 Oct;134(4):648e-55e.

-Documento Europadonna - commissione SIPO – PSICONCOGEN http://www.siponazionale.it/pdf_2008/Commissione_Nazionale_SIPO_PSICONCOGEN.pdf ultima consultazione Novembre 2019.

-McCarthy Veach P, Bartels DM, LeRoy BS. (2007). Coming Full Circle: A Reciprocal-Engagement Model of Genetic Counseling Practice. *Journal of Genetic Counseling*;16:713-728.

-Chiari P e Santullo A, L'infermiere case manager: dalla teoria alla prassi, McGraw-Hill Companies, Milano, 2010.

-M.S. Bae, MD, W.K. Moon, MD, J. M. Chang, MD et al. Breast Cancer Detected with Screening US: Reasons for Non detection at Mammography. *Radiology* February 2014;270:2.

-W. A. Berg, Z. Zhang, D. Lehrer et al. Detection of Breast Cancer with Addition of Annual Screening Ultrasound or a Single Screening MRI to Mammography in Women with Elevated Breast Cancer Risk, *JAMA.* 2012 April 4; 307(13): 1394–1404.

-Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario – Linee guida: carcinoma eredo-familiare testo 2006, aggiornamento 2012, www.senologia.it.

-C.H. Lee, D.D. Dershaw, D. Kopans et al. Breast Cancer Screening With Imaging: Recommendations From the Society of Breast Imaging and the ACR on the Use of Mammography, Breast MRI, Breast Ultrasound, and Other Technologies for the Detection of Clinically Occult Breast Cancer. *J Am Coll Radiol* 2010;7:18- 27.

-W.A. Berg, E.B. Mendelson, C.R.B. Merritt, Screening Breast Ultrasound in high-risk women (ACRIN Protocol 6666). *Jama* 2008.

-L. Cortesi, D. Turchetti, I. Marchi et al. Breast cancer screening in women at increased risk according to different family histories: an update of the Modena Study Group experience. *BMC Cancer* 2006;6:210.

-Altomare, R.; Cacciabauda, F.; Damiao,G.; Palumbo, V.D.; Goviale, M.C; Bellavia, M.; Tomasello, G.; Lo Monte A.I; The Mediterranean Diet: A History of Health 2013. *Iran J Public Health.* 2013; 42(5): 449–457.PMCID: PMC3684452

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio (HBOCs)</p>	<p>PDTA N. 8</p>
---	---	-------------------------

-Bowling, E. 2018 Vitamins, Minerals & Herbs in MS. 2018. National Ms Society. All Rights Reserved.

https://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brochure-Vitamins,-Minerals,-and-Herbs-in-MS_-An-Introduction.pdf.

-Di Meo, F.; Margarucci, S.; Galderisi, U.; Crispi, S.; Peluso, G.; Curcumin, Gut Microbiota, and Neuroprotection. *Nutrients*. 2019. 11(10): 2426; doi: 10.3390/nu11102426

-Greathouse, K; Wyatt, M; Johnson, A; Toy, E; Khan, J; Dunn, K; Clegg, D; Reddy, A. Diet-microbiome interactions in cancer treatment: Opportunities and challenges for precision nutrition in cancer. 2022. *Neoplasia*. 29: 100800.

-Hermesdorff, H; Abete, I; Martinez, A. A legume-based hypocaloric diet reduces proinflammatory status and improves metabolic features in overweight/obese subjects. 2010. *Eur J Nutr* ;50(1):61-9.

-Vasto, S., Buscemi, S., Barera, A., Di Carlo, M., Accardi, A. Caruso, C. Mediterranean Diet and Healthy Ageing: A Sicilian Perspective. 2014. *Gerontology*. 60(6):508-18. DOI: 10.1159/000363060.

-Unoda, K.; Doi, Y; Nakajima H; Yamane, K; Hosokawa, T; Ishida, S, Kimura, F; Hanafusa, T. Eicosapentaenoic acid (EPA) induces peroxisome proliferator-activated receptors and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. 2013. *J. of. Neur*, Vol 256, Issue 1-2. Pages 7-12

-Yi, W., Xie, X., Miying Du. 2017. Green Tea Polyphenols Ameliorate the Early Renal Damage Induced by a High-Fat Diet via Ketogenesis/SIRT3 Pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 9032792. doi: 10.1155/2017/9032792