



Data 4 GIU. 2018

Protocollo N. 226429

Class.:

Prat. Fasc. | Allegati N°1

Oggetto: Trasmissione del Decreto n. 75 dell'11 giugno 2018 del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale, avente ad oggetto "Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti affetti da tumori eredo-familiari della mammella e dell'ovaio".

Ai Direttori Generali
Aziende ULSS
Azienda Ospedaliera di Padova
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata
di Verona
Istituto Oncologico Veneto

Al Commissario Azienda Zero

Al Presidente ARIS Veneto

Al Presidente AIOP Veneto

E p.c. Al Direttore Generale
Area Sanità e Sociale

Al Prof. Pier Franco Conte
Coordinatore Tecnico Scientifico
Rete Oncologica Veneta

Loro sedi

Con riferimento all'oggetto si comunica che, con Decreto n. 75 dell'11 giugno 2018, il Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale della Regione del Veneto ha approvato il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti affetti da tumori eredo-familiari della mammella e dell'ovaio.

Si invitano, pertanto, le SS.LL. a garantire l'applicazione dei relativi contenuti per la parte di rispettiva competenza.

Distinti saluti.

Il Direttore
Direzione Programmazione Sanitaria - LEA
Dr. Claudio Pillere

CP/fz

Area Sanità e Sociale
Direzione Programmazione Sanitaria - LEA
Tel. 041/279 1501- 1502 - 3756
San Polo, 2514 - 30125 Venezia
area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. **75** DEL **11 GIU. 2018**

OGGETTO: Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti affetti da tumori eredo-familiari della mammella e dell'ovaio.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Con il presente provvedimento, si approva il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la diagnosi e cura del paziente affetto da tumori eredo-familiari della mammella e dell'ovaio, elaborato dalla Rete Oncologica Veneta.

IL DIRETTORE GENERALE

DELL'AREA SANITA' E SOCIALE

VISTA la Legge Regionale 29 giugno 2012 n. 23 di approvazione del Piano Socio Sanitario Regionale (PSSR) 2012-2016, secondo la quale le reti cliniche integrate con il territorio devono rispondere a due principi cardine garantendo a tutti i cittadini del Veneto una uguale ed uniforme accessibilità alle migliori cure sanitarie, nel luogo e con una tempistica adeguati, e garantendo allo stesso tempo la sicurezza delle prestazioni al paziente, strettamente correlata all'expertise clinica e ad una appropriata organizzazione;

VISTA la Delibera della Giunta Regionale n. 2067 del 19 novembre 2013 che, nell'attuare il dettato del Piano Socio Sanitario Regionale 2012-2016, ha istituito la Rete Oncologica Veneta attribuendo all'Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS il ruolo di centro Hub per il coordinamento, in stretta sintonia con le Aziende Ospedaliere di Padova e Verona, delle attività di alta specializzazione ed eccellenza e per altre attività condotte per conto delle Aziende ULSS del territorio;

CONSIDERATO che tra i compiti della Rete Oncologica Veneta rientrano la definizione e la condivisione dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) per i vari tipi di tumore, nonché l'attivazione dei sistemi di verifica e degli indicatori per il monitoraggio dell'appropriatezza di percorsi di cura e del trattamento oncologico, orientati alla qualità e alla sicurezza del paziente;

CONSIDERATO che la Regione del Veneto ha attivato, da diversi anni, progetti di screening per il tumore della cervice uterina e della mammella e che gli stessi sono stati inseriti tra i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) dell'area Prevenzione;

VISTA la Delibera della Giunta Regionale n. 926 del 26 giugno 2016 con la quale sono state recepite le Linee di Indirizzo elaborate dal Gruppo regionale di patologi dei programmi di screening mammografico e dal Gruppo regionale di ginecologi dei programmi di screening cervicale;

CONSIDERATO che le medesime linee di indirizzo sono state considerate, assieme alle evidenze più recenti della letteratura medica, dalla Rete Oncologica Veneta per la predisposizione di un percorso diagnostico terapeutico assistenziale per i pazienti affetti da tumori eredo-familiari della mammella e dell'ovaio;

CONSIDERATO che l'adozione a livello regionale di un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per la diagnosi e cura dei pazienti affetti da tumori eredo-familiari della mammella e dell'ovaio garantisce l'uniformità nell'accesso e nell'erogazione delle prestazioni e delle cure ai pazienti presenti su tutto il territorio del Veneto;

RITENUTO, pertanto, necessario procedere all'approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti affetti da tumori eredo-familiari della mammella e dell'ovaio, che costituisce l'**Allegato A** parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;

RILEVATO, infine, che il PDTA di cui all'**Allegato A** può essere oggetto degli eventuali aggiornamenti che si renderanno opportuni alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento;

DECRETA

1. di considerare le premesse quali parti integranti e sostanziali del presente provvedimento;
2. di approvare il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti affetti da tumori eredo-familiari della mammella e dell'ovaio, di cui all'**Allegato A**, che costituisce parte integrante e sostanziale del presente atto;
3. di incaricare l'Azienda Zero al monitoraggio sul rispetto del PDTA di cui al precedente punto, relazionando in merito la Direzione Programmazione Sanitaria - LEA;
4. di incaricare la Direzione Programmazione Sanitaria - LEA dell'esecuzione del presente atto;
5. di dare atto che il presente decreto non comporta spesa a carico del bilancio;
6. di disporre la pubblicazione del presente atto nel Bollettino Ufficiale della Regione Veneto.



F.to Dr. Domenico Mantoan



REGIONE DEL VENETO
giunta regionale

Allegato A al Decreto n.

75

del 11 GIU. 2018

pag. 1/48

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)
PER I PAZIENTI AFFETTI DA TUMORI EREDO-FAMILIARI
DELLA MAMMELLA E DELL'OVAIO**





PRESENTAZIONE

La condivisione di percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali (PDTA) costituisce un elemento fondamentale di governance delle reti oncologiche.

Nell'ambito di tale processo vengono valorizzate le buone pratiche cliniche e definiti i modelli organizzativi più idonei per rispondere con efficacia ed efficienza alla richiesta di salute dei cittadini. A seguito della delibera n. 2067 del 19 novembre 2013 che istituiva la Rete oncologica del Veneto, è stato attivato un gruppo di lavoro regionale per la definizione di un PDTA di riferimento per pazienti affetti da tumore della mammella e/o dell'ovaio potenzialmente riconducibili ad una forma ereditaria familiare. Ormai da diversi anni, a seguito dell'identificazione di *BRCA1* e *BRCA2* come geni predisponenti alle neoplasie della mammella e dell'ovaio, sono stati sviluppati percorsi mirati all'identificazione dei soggetti sani o con precedente diagnosi di tumore portatori di una variante patogena in uno di questi geni e quindi ad alto rischio di sviluppare un altro tumore nel corso della vita. Questi percorsi sono mirati a coinvolgere la popolazione a rischio in programmi dedicati volti alla diagnosi precoce e alle strategie profilattiche di riduzione del rischio.

Negli ultimi anni si è tuttavia anche consolidato il ruolo dello stato mutazionale di *BRCA* nella scelta terapeutica dei soggetti affetti. Il presente PDTA è quindi dedicato ai soggetti già affetti da neoplasia mammaria o ovarica, in cui l'eventuale presenza di un'alterazione della pathway *BRCA* può condizionare l'approccio terapeutico.

L'obiettivo finale è di garantire a tutte le pazienti affette da tumore ereditario della mammella e dell'ovaio una medicina personalizzata che tenga conto da un lato delle caratteristiche biologiche del tumore, e dall'altro dei bisogni del singolo paziente, per ottenere la migliore sopravvivenza e il mantenimento di una soddisfacente qualità di vita dell'individuo. La definizione del PDTA garantisce anche una corretta allocazione di risorse, indispensabile per rendere oggi governabile il sistema. Le proposte contenute nel documento non devono essere interpretate come indicazioni definitive e non modificabili. Sarà compito del gruppo di lavoro che ha redatto questa prima edizione, aggiornare le varie problematiche alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento.



IL PRESENTE DOCUMENTO FA RIFERIMENTO AI SEGUENTI DOCUMENTI

La stesura del PDTA ha utilizzato le evidenze più recenti della letteratura, riassunte sostanzialmente nelle principali linee guida/ raccomandazioni internazionali e nazionali. Tra queste, sono state scelte quelle che meglio soddisfano criteri di elevata qualità, e di attualità. Inoltre si fa riferimento alle disposizioni legislative nazionali e regionali.

Il presente documento fa riferimento specifico in molte parti al decreto della Regione Veneto n. 125 del 10 novembre 2017 allegato A "Tumori eredo-familiari della mammella e dell'ovaio e test genetico nella regione Veneto. Percorso operativo clinico-diagnostico per l'identificazione, diagnosi, sorveglianza e prevenzione dei soggetti a rischio eredo-familiare (Documento della Regione Veneto per soggetti a rischio M/O).

Inoltre i riferimenti a cui si fa riferimento sono i seguenti:

- Epidemiologia del Tumore della Mammella Femminile - Registro Tumori del Veneto (RTR) e Sistema Epidemiologico del Veneto (SER).
- Linee guida dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) "NEOPLASIE DELLA MAMMELLA" 2016.
- Linee guida-PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA' NEI PAZIENTI ONCOLOGICI". Edizione 2015.
- Linee guida dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) "TUMORI DELL'OVAIO" 2015.
- Tavolo AIOM-SIGU tumori ereditari. Consulenza Genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte di AIOM-SIGU. 2013.
- Deliberazione della Giunta Regionale n. 984 del 17 giugno 2014.
- Raccomandazioni Farmaci Innovativi Regione Veneto approvate dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 952/2013 decreto n.86 del 131 agosto 2016 Allegato : Olaparib. Raccomandazione n. 22 data di redazione: Documento approvato nella seduta del 23 Giugno 2016.
- Condizioni minime per la consulenza genetica in oncologia. Bianchi-Scarrà G, Genuardi M, Pasini B, Tibiletti MG, Varese L (sottogruppo SIGUONC settembre 2000).
- Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano. Accordo 15 luglio 2014. Accordo tra il Ministro della salute, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante: «Linee-guida per le attività di genetica medica». (Accordo ai sensi dell'art. 4, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n.281).
- Comitato Nazionale per la Bioetica Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della vita. 15 luglio 2010.
- Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nei percorsi assistenziali e terapeutici delle pazienti con carcinoma ovarico - A cura del Gruppo di Lavoro AIOM - SIGU - SIBIOC - SIAPEC-IAP. 8 luglio 2015.
- Il sequenziamento del DNA di nuova generazione: indicazioni per l'impiego clinico-Documento Commissione SIGU-NGS. Versione gennaio 2016.
- Norquist BM et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. JAMA Oncol. 2:482-490, 2016.
- Panagiotis A et al. Gene expression profile of BRCAness that correlates with responsiveness to chemotherapy and with outcome in patients with epithelial ovarian cancer. J ClinOncol. 22:3555-3561, 2010.



- Kwa M et al. Ovarian cancer in BRCA mutation carriers: improved outcome after intraperitoneal (IP) cisplatin. *Ann Surg Oncol.* 21(5):1468-73, 2014.
- Robson M et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *NEJM.* 377:523-533, 2017.
- Tutt A et al. TNT: A randomized phase III trial of carboplatin compared with docetaxel for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA ½ breast cancer (CRUK/07/012), 2014.
- Pierce LJ et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat.* 121(2):389-98, 2010.
- Kirova YM et al. Is the breast-conserving treatment with radiotherapy appropriate in BRCA1/2 mutation carriers? Long-term results and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 120 (1):119-26, 2010.
- Metcalfe K et al. Risk of ipsilateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 127(1):287-96, 2011.
- Lesnock JL et al. BRCA1 expression and improved survival in ovarian cancer patients treated with intraperitoneal cisplatin and paclitaxel. *Br J Cancer.* 108(6):1231-7, 2013.
- Nelson HD, Fu R, Goddard K, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Dec. Report No.: 12-05164-EF-1.



INDICE

INTRODUZIONE E EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI EREDITO-FAMILIARI DELLA MAMMELLA E DELL'OVAIO 6

MAPPE 8

NOTE 13

ALLEGATI 25

INDICATORI..... 45

13

INTRODUZIONE ED EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI EREDO-FAMILIARI DELLA MAMMELLA E DELL'OVAIO

I TUMORI EREDO-FAMILIARI DELLA MAMMELLA E DELL'OVAIO

Con il deficit di BRCA1 e BRCA2 viene a mancare un'importante azione protettiva nei confronti dei danni al DNA e questo correla clinicamente con una maggior frequenza di tumore nei soggetti portatori, con lo sviluppo in età più precoce rispetto alla media di popolazione e con la tendenza a sviluppare tumori metacroni. Le mutazioni dei geni BRCA sono responsabili di circa il 3% dei tumori mammari. Inoltre, varianti patogenetiche costituzionali di tali geni sono presenti in circa il 14% delle pazienti con carcinoma ovarico. Considerando fattori quali istotipo e platino sensibilità, la prevalenza di varianti patogenetiche cresce sensibilmente arrivando al 25% circa nelle forme di carcinoma sieroso ad alto grado familiare e aumenta ulteriormente nelle forme di carcinoma ovarico platino- sensibile. Le donne portatrici di mutazione nei geni BRCA hanno un rischio di sviluppare una neoplasia mammaria entro i 70 anni che va dal 46% al 71% e un rischio di sviluppare un tumore dell'ovaio compreso tra il 41% e il 46% per le mutazioni BRCA1 e tra il 17% e il 23% per le mutazioni BRCA2. La penetranza è diversa nelle varie famiglie ed è influenzata da altri fattori genetici, ambientali, ormonali e riproduttivi. Esiste una correlazione tra la mutazione dei geni BRCA e diversi istotipi tumorali. Le evidenze sono differenti per i due geni BRCA1 e BRCA2. Alla mutazione BRCA1 si associano tipicamente tumori basal-like, cioè tumori che originano dallo strato basale dell'epitelio mammario, a fenotipo generalmente triplo-negativo. Nei tumori associati a mutazione BRCA2 si assiste ad una maggior variabilità delle caratteristiche biologiche, con positività dei recettori ormonali nel 65-80% dei casi ed HER2 generalmente negativo.

I TUMORI EREDO-FAMILIARI IN VENETO

Secondo le stime del Registro Tumori del Veneto sono più di 4600 i nuovi casi di tumore mammario diagnosticati ogni anno in Regione. Sebbene solo una piccola quota di questi, circa il 3%, sia riconducibile a mutazioni BRCA, l'elevata incidenza di questo tumore fa sì che ogni anno vengano diagnosticati un numero di neoplasie ereditarie della mammella BRCA correlate importante dal punto di vista sanitario, stimabile intorno a 140 casi.

Il tumore dell'ovaio è una malattia meno frequente che interessa circa 430 nuovi casi/anno. Va però ricordato che la grande maggioranza dei pazienti con diagnosi di carcinoma ovarico ha spesso una prognosi infausta a causa di una diagnosi tardiva, legata essenzialmente ai limiti delle attuali strategie diagnostiche. Studi di epidemiologia molecolare, basati sull'analisi di casi consecutivi analizzati tramite pannelli multi-genici, hanno recentemente dimostrato che complessivamente circa il 20% di tutti i tumori dell'ovaio sono riconducibili ad un difetto genetico ereditato da uno dei due genitori.





IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE DELLE MUTAZIONI BRCA: INDICAZIONI ATTUALI E PROSPETTIVE FUTURE

La determinazione della presenza o meno di una mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2 non riveste più solo un valore predittivo di rischio per lo sviluppo di neoplasie ovariche e mammarie in un determinato soggetto o in famiglia, ma presenta anche implicazioni terapeutiche sia per il planning chirurgico che per la scelta del trattamento sistemico.

Quest'aspetto è ormai ben noto per le neoplasie ovariche, dove la positività per BRCA o comunque un assetto genetico compatibile con alterazione delle pathway del riparo del DNA comunemente definito come "BRCAness" suggerisce una maggiore efficacia dei sali di platino e della terapia intraperitoneale. Più recentemente gli studi condotti con gli inibitori dell'enzima PARP hanno dimostrato particolare efficacia nei pazienti con mutazione BRCA. Ad oggi, l'utilizzo del PARP-inibitore olaparib è limitato alle pazienti con mutazione BRCA (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica). Questa strategia terapeutica è in studio anche nelle neoplasie della mammella, sia in stadio avanzato che nel setting precoce di malattia. In uno studio di fase III condotto in pazienti con carcinoma mammario metastatico e mutazione BRCA, olaparib ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza libera da progressione rispetto alla chemioterapia, attuale trattamento standard. Seppur il farmaco non sia al momento disponibile in tale indicazione, la conoscenza dello stato mutazionale per BRCA delle pazienti con carcinoma mammario (in particolare nel sottotipo triplo-negativo, con più limitate alternative terapeutiche) potrà rappresentare un dato utile per individuare le pazienti che maggiormente potrebbero giovare dall'accesso ad uno studio clinico. Inoltre, la presenza di una mutazione BRCA sembra correlare con una maggior sensibilità al trattamento con sali di platino. Per tale ragione, la conoscenza dello stato mutazionale BRCA è uno dei fattori che può guidare la scelta terapeutica, portando ad esempio a prediligere un trattamento contenente sali di platino nel trattamento del carcinoma mammario triplo-negativo.



MAPPE

Introduzione Mappe

Il PDTA Tumori Ereditari della mammella e dell'ovaio è dedicato al paziente in cui è già stata effettuata la diagnosi istologica di neoplasia e si collega e integra con il PDTA relativo (Proposta di PDTA della Rete Oncologica Veneta per i pazienti affetti da tumore della mammella; proposta di PDTA della Rete Oncologica Veneta per i pazienti affetti da tumore dell'ovaio). L'inizio del PDTA Tumori Ereditari della mammella e dell'ovaio coincide con il momento del meeting multidisciplinare (MMD).

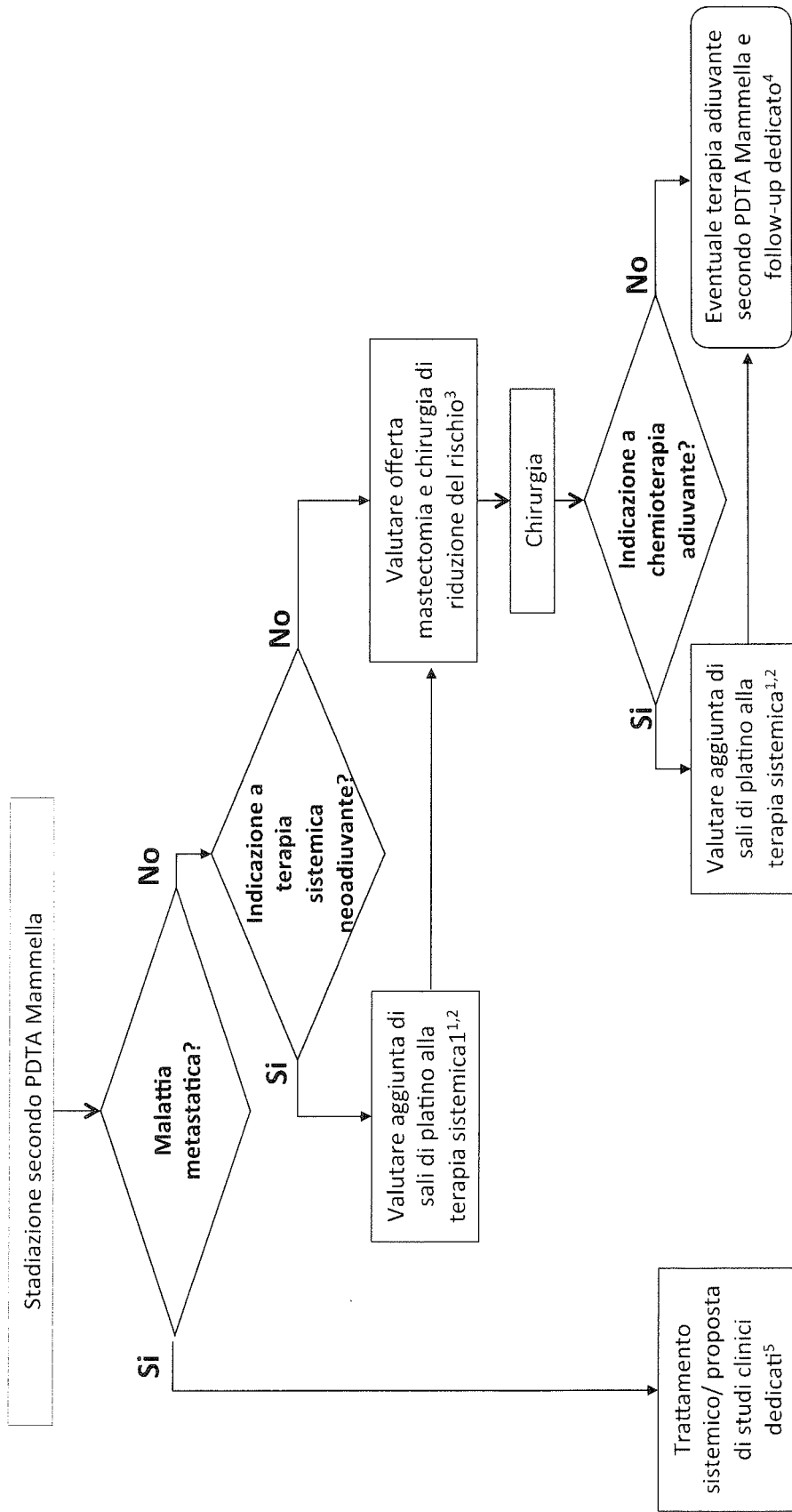
Possono essere individuati due scenari clinici:

- 1) pazienti già note per presenza di mutazione BRCA, per la maggior parte afferenti da un percorso di sorveglianza;
- 2) pazienti che presentano i criteri di sospetto per una forma HBOC (nota 9), per le quali si rende necessario l'avvio a consulenza genetica oncologica.

In quest'ultimo caso è critica la raccolta esaustiva nell'anamnesi oncologica familiare, per la quale è predisposto uno specifico questionario (ALLEGATO 1).

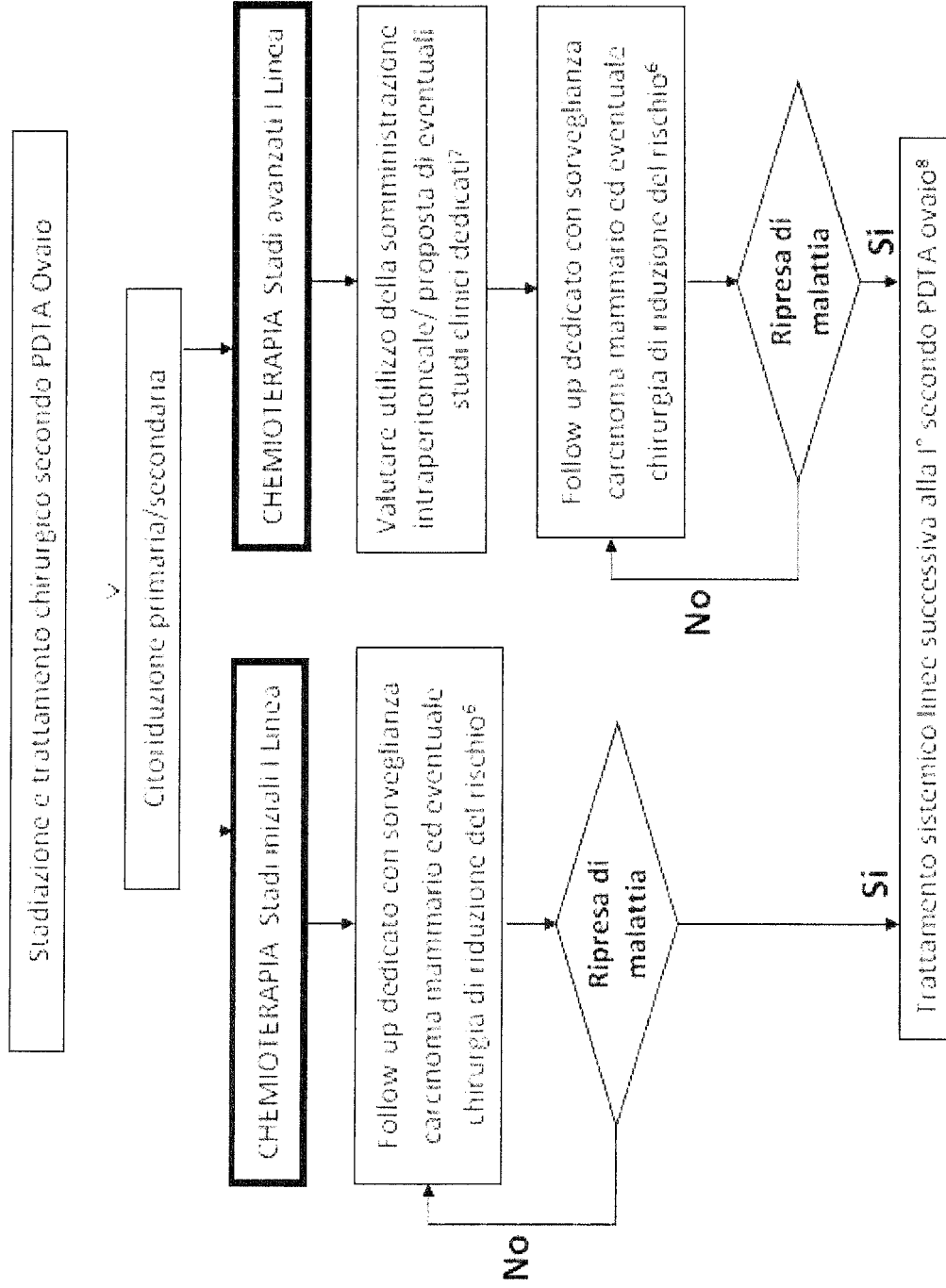


Mapa 1 Paziente con mutazione BRCA e diagnosi di Carcinoma Mammario



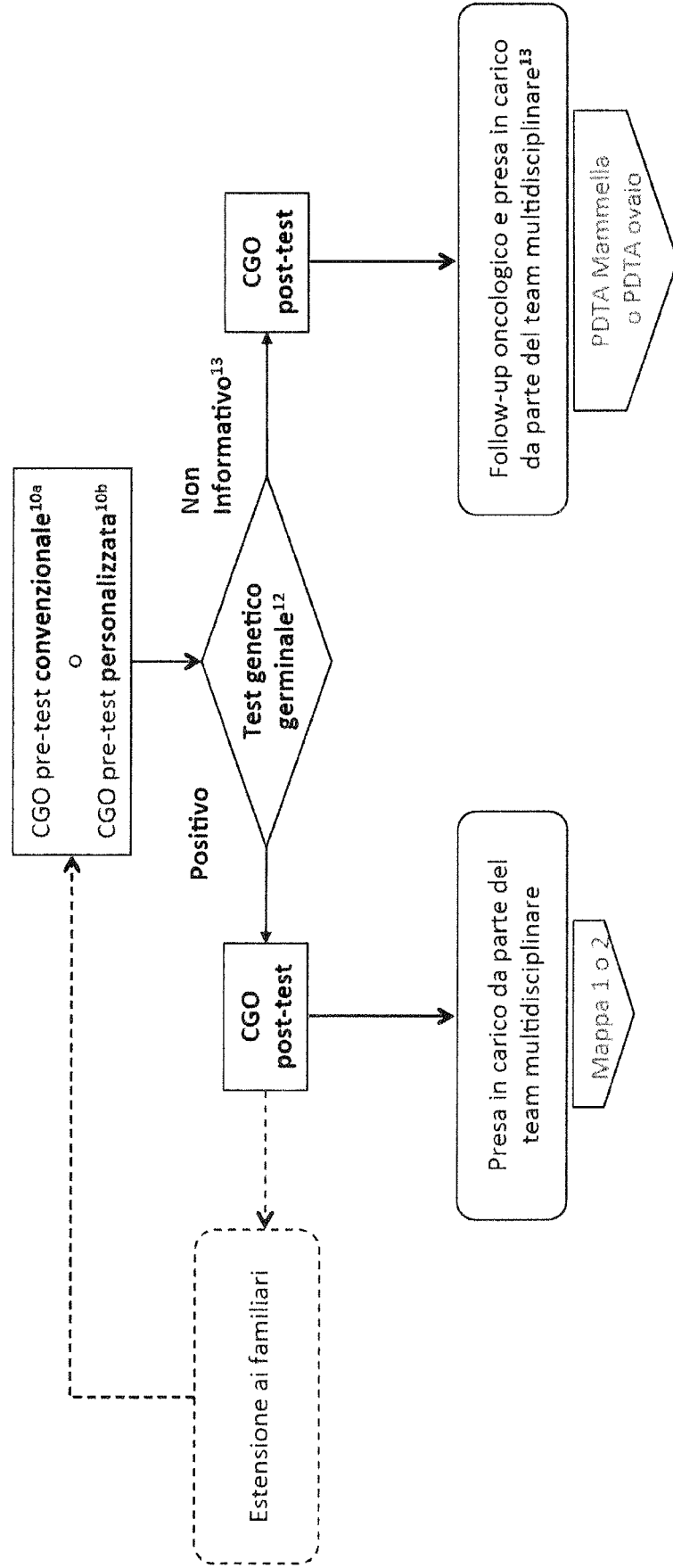


Mapa 2 Paziente BRCA mutata con diagnosi di Carcinoma Ovaio



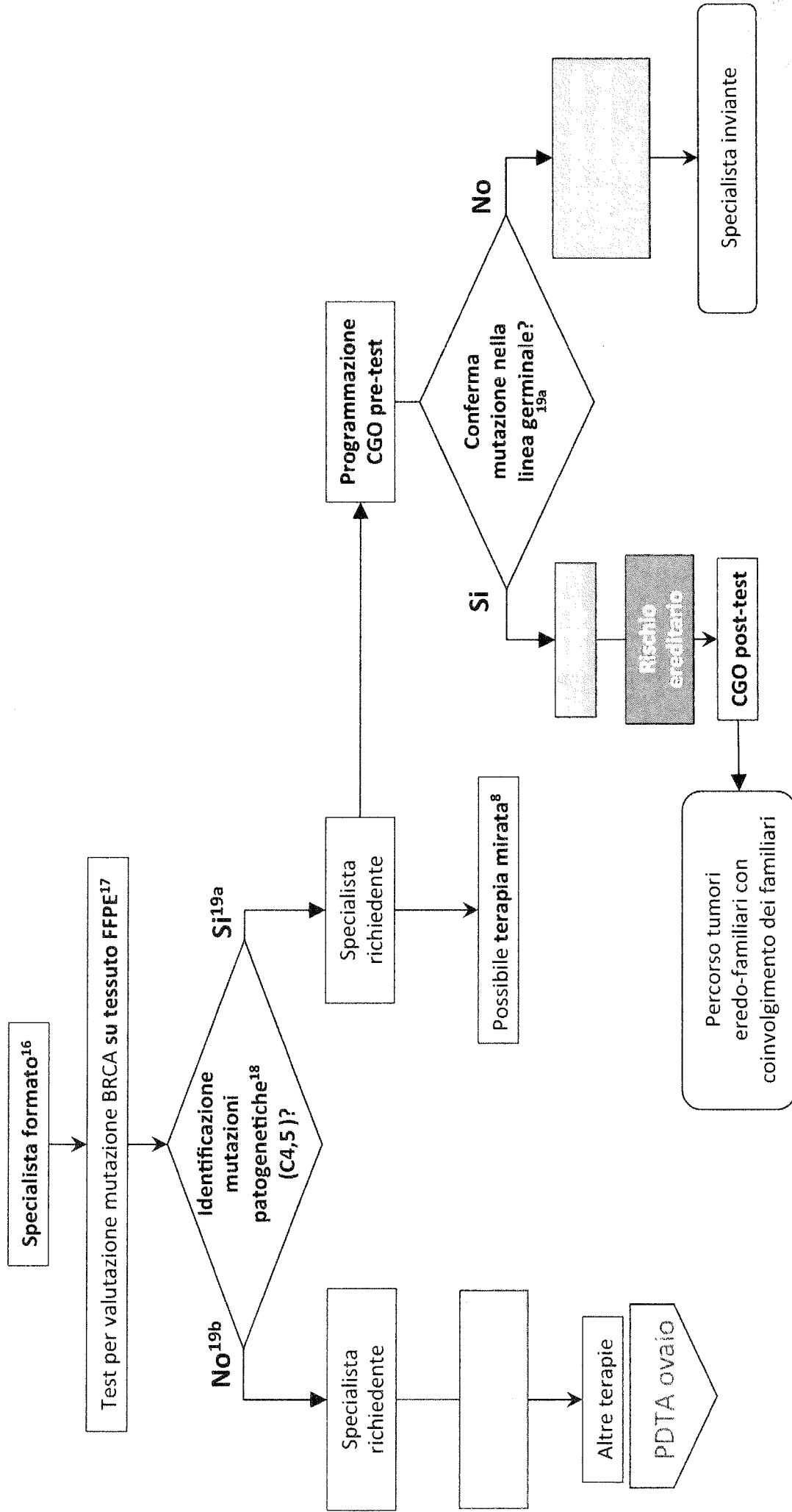


Mappa 3 Percorso di accesso alla CGO^{9,10,11}





Mapa 4 Test BRCA su tessuto in paziente con HGS-OC sporadico¹⁴⁻¹⁵



**NOTE****NOTA 1. TERAPIA SISTEMICA NEOADIUVANTE/ADIUVANTE**

Come già descritto, la presenza di una mutazione BRCA o comunque di un fenotipo BRCAness sembra correlare con una maggior sensibilità al trattamento con sali di platino. Alcuni studi hanno valutato il beneficio derivato dall'aggiunta di carboplatino ad una terapia sistemica standard con sequenza di antracicline e taxani con terapia neoadiuvante nel carcinoma mammario (CALGB 40603/ GeparSixto). Seppure gli studi non fossero stati disegnati per valutare un impatto sulla sopravvivenza dei pazienti, l'aggiunta di sali di platino alla terapia standard ha portato ad un aumento significativo nel tasso di risposte patologiche complete nel carcinoma mammario triplo-negativo. In considerazione di tale dato e della nota relazione biologica tra mutazioni BRCA e sensibilità a terapia con sali di platino, la conoscenza dello stato mutazionale BRCA potrebbe portare a considerare l'aggiunta di carboplatino al trattamento sistemico neoadiuvante/adiuvante standard nel caso di pazienti portatrici di mutazione BRCA con diagnosi di carcinoma mammario triplo-negativo.

NOTA 2. STRATEGIE DI CONSERVAZIONE DELLA FERTILITA' IN PAZIENTI CON NOTA MUTAZIONE BRCA

Per pazienti diagnosticate con carcinoma mammario non metastatico in giovane età, le strategie di preservazione della fertilità dipendono da diversi fattori: età e riserva ovarica della paziente, tipo di trattamento, diagnosi, presenza o meno di un partner, tempo a disposizione prima di iniziare il trattamento.

Le principali tecniche di preservazione della fertilità, standard e sperimentali, nelle giovani pazienti oncologiche sono rappresentate da: criopreservazione di embrioni o ovociti, criopreservazione di tessuto ovarico e soppressione gonadica con LHRH analoghi. Questi aspetti sono dettagliati nel documento della Associazione Italiana di Oncologia medica "Linee guida-PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA' NEI PAZIENTI ONCOLOGICI".

Tra le tecniche di criopreservazione, a oggi, l'unica che abbia dimostrato risultati riproducibili, oltre alla criopreservazione degli embrioni (la legge 40/2004 vieta la produzione di embrioni da criopreservare), è la criopreservazione di ovociti maturi. Tale tecnica può essere ad oggi considerata uno standard nelle pazienti portatrici di mutazione BRCA, sebbene alcuni lavori abbiano riportato una possibile associazione fra le mutazioni BRCA 1/2 e la riduzione della riserva ovarica e della risposta alle stimolazioni.

La criopreservazione di tessuto ovarico, tecnica ad oggi sperimentale ma talvolta utilizzata nei casi in cui non sia possibile ricorrere alla stimolazione per criopreservazione di ovociti, presenta ulteriori criticità nelle pazienti portatrici di mutazione BRCA in considerazione del rischio di neoplasia ovarica e della successiva necessità di chirurgia ginecologica di riduzione del rischio. Per tale ragione dovrebbe essere considerata una tecnica altamente sperimentale. Anche l'utilizzo di LHRH analogo trova alcuni limiti nelle pazienti portatrici di mutazione BRCA. In relazione alla successiva necessità di chirurgia ginecologica di riduzione del rischio attorno ai 35-40 anni ed all'assenza di dati di sicurezza ed efficacia in queste pazienti, tale tecnica dovrebbe essere proposta solo a pazienti con diagnosi di carcinoma mammario in età molto giovane.



NOTA 3. CHIRURGIA DI RIDUZIONE DEL RISCHIO IN PAZIENTI BRCA MUTATE CON DIAGNOSI DI CARCINOMA MAMMARIO

Per le pazienti BRCA mutate affette da carcinoma mammario candidabili ad intervento conservativo, potrà essere discussa con la paziente la possibilità di eseguire intervento di mastectomia invece che conservativo, ai fini di ridurre il rischio di secondo tumore omolaterale e di ovviare alle problematiche ricostruttive che insorgerebbero in caso di necessità di un intervento di mastectomia dopo quadrantectomia e radioterapia.

Infatti, sebbene numerosi studi supportino la chirurgia conservativa+radioterapia come opzione ragionevole per il trattamento del tumore primitivo, ad un follow-up più lungo le pazienti con mutazione BRCA dimostrano un rischio di sviluppare un secondo evento mammario ipsilaterale a 15 anni intorno al 24%. Tali eventi sono principalmente costituiti da diagnosi di secondi tumori primitivi (e non di recidive) e non appaiono impattare sulla sopravvivenza delle pazienti (nessuna differenza in OS a 15 anni è stata infatti osservata tra pazienti BRCA1/BRCA2 mutate che scelgono di sottoporsi a mastectomia rispetto a chirurgia conservativa). Conseguentemente, i rischi e benefici di un trattamento chirurgico di mastectomia, anche in relazione all'outcome estetico post-ricostruzione, vanno dettagliatamente discussi con la paziente. Per quanto riguarda il rischio di sviluppare un tumore controlaterale, esso può arrivare fino al 40% a 25 anni, soprattutto nelle donne BRCA1 carriers. A causa di tale rischio aumentato di sviluppare un secondo tumore primitivo controlaterale, andrà discussa con la paziente portatrice di mutazione la possibilità di sottoporsi ad una mastectomia bilaterale al momento della diagnosi di carcinoma mammario. Studi recenti dimostrano infatti che la mastectomia controlaterale aumenta la sopravvivenza nelle pazienti operate per carcinoma mammario.

Per le pazienti con carcinoma mammario e mutazioni BRCA, va sempre valutato anche il rischio di carcinoma ovarico anche alla luce della storia familiare di malattia. Sulla base di questo dato, tali pazienti potranno avere indicazione a sottoporsi a salpingo-ovariectomia di riduzione del rischio, nota come risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO). L'esecuzione di tale intervento è consigliato tra i 35 e i 40 anni, o comunque dopo aver completato il progetto riproduttivo. L'età a cui proporre l'intervento va comunque ed in ogni caso modulata sulla base della storia familiare di carcinoma ovarico e delle età di insorgenza della malattia nei familiari. L'opportunità di eseguire tale intervento contestualmente all'intervento curativo mammario o in un secondo momento andrà discussa con la paziente e valutata sulla base dell'età, del progetto riproduttivo e delle aspettative del singolo.

Le proposte relative a chirurgia di riduzione del rischio dovranno essere necessariamente valutate caso per caso, integrando gli aspetti clinico-diagnostico-prognostici di ogni singola situazione, i relativi percorsi di counseling e terapeutici con il rischio di recidiva e la prognosi legati alla patologia oncologica in atto.



NOTA 4. PERCORSO DI FOLLOW-UP ONCOLOGICO/SORVEGLIANZA E PRESA IN CARICO DA PARTE DEL TEAM MULTIDISCIPLINARE PER LE PAZIENTI BRCA MUTATE OPERATE PER CARCINOMA MAMMARIO

Il paziente verrà preso in carico dallo specialista di riferimento che adatterà le indicazioni ad esami di sorveglianza ed interventi di prevenzione come definito nel Documento della Regione Veneto per soggetti a rischio M/O.

Per le pazienti BRCA mutate operate di carcinoma mammario che non abbiano eseguito interventi di chirurgia di riduzione del rischio, il programma di follow-up della patologia oncologica dovrebbe essere integrato con i percorsi di sorveglianza intensiva previsti per il rischio ereditario. Vantaggi e limiti di un approccio di sorveglianza rispetto ad un approccio chirurgico di riduzione del rischio devono essere discussi e confrontati nel corso della consulenza oncogenetica multidisciplinare secondo i percorsi definiti nel documento regionale.

Tali indicazioni a protocolli di sorveglianza/prevenzione andranno modificati ed integrati dall'oncologo sulla base degli specifici dati clinico-patologici ed al rischio legato alla malattia oncologica in atto. In relazione a ciò, sarebbe auspicabile che la presa in carico di tali pazienti avvenisse presso un centro di riferimento con ambulatorio dedicato ai controlli integrati (prevenzione/controlli oncologici) delle pazienti ad alto rischio.

Una volta uscite dal follow-up oncologico le pazienti verranno segnalate dall'oncologo per la presa in carico all'interno del percorso per i soggetti sani ad alto rischio.

NOTA 5. TERAPIA MALATTIA METASTATICA: TERAPIA SISTEMICA/STUDI CLINICI

La presenza di una mutazione BRCA 1 e BRCA 2 potrà guidare lo specialista di riferimento nella scelta di una eventuale terapia mirata. In uno studio di fase III, infatti, condotto in pazienti con carcinoma mammario metastatico e mutazione BRCA, olaparib (un PARP inibitore) ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza libera da progressione (rispetto alla chemioterapia, attuale trattamento standard) (reference Olympia). Seppur il farmaco non sia al momento disponibile in tale indicazione, la presenza di una mutazione BRCA 1 e BRCA2 in pazienti con carcinoma mammario (in particolare nel sottotipo triplo-negativo, con più limitate alternative terapeutiche) rappresenta un dato utile per individuare le pazienti che maggiormente potrebbero giovare dall'accesso ad uno studio clinico. Inoltre, la presenza di una mutazione BRCA sembra correlare con una maggior sensibilità al trattamento con sali di platino. Per tale ragione, la presenza di una mutazione BRCA può portare ad esempio a prediligere un trattamento contenente sali di platino nel trattamento del carcinoma mammario triplo-negativo.



NOTA 6. PERCORSO DI FOLLOW-UP DEDICATO CON SORVEGLIANZA CARCINOMA MAMMARIO ED EVENTUALE CHIRURGIA DI RIDUZIONE DEL RISCHIO

Il paziente verrà preso in carico dallo specialista di riferimento che integrerà gli interventi terapeutici con l'eventuale indicazione ad esami di sorveglianza ed interventi di prevenzione sulla base del rischio (definito nel Documento della Regione Veneto per soggetti a rischio M/O).

Le pazienti che abbiano terminato il trattamento per carcinoma ovarico e che stiano eseguendo controlli oncologici potranno beneficiare di percorsi di sorveglianza intensiva. Il protocollo di sorveglianza per le donne portatrici di mutazione BRCA prevede l'esecuzione di una combinazione di esami strumentali (mammografia, risonanza magnetica nucleare, ecografia mammaria), come dettagliato nel documento regionale.

Inoltre, potrà essere discussa con la paziente la possibilità di eseguire mastectomia bilaterale per riduzione del rischio di un secondo tumore mammario. La proposta di chirurgia di riduzione del rischio dovrà essere valutata caso per caso, integrando gli aspetti clinico- diagnostico-prognostici di ogni singola situazione, i relativi percorsi di counselling e terapeutici con il rischio di recidiva e la prognosi legati alla patologia ovarica. Va inoltre ricordato che già di per sé la salpingo-ooforectomia comporta una riduzione del rischio di carcinoma mammario.

In caso di mastectomia bilaterale di riduzione del rischio, invece, il controllo annuale con visita ed ecografia consente il monitoraggio del cavo ascellare e dello stato protesico.

Come discusso per l'approccio di chirurgia di riduzione del rischio, possibili misure di farmaco prevenzione andranno discusse nel contesto della strategia globale, considerato il rischio di secondo tumore rispetto alla prognosi.

NOTA 7. CHEMIOTERAPIA STADI AVANZATI I LINEA IN PAZIENTE BRCA MUTATA

L'analisi retrospettiva di dati provenienti da studi di terapia intraperitoneale di prima linea ha evidenziato come le pazienti BRCA mutate trattate con terapia intraperitoneale presentino ottima prognosi. In particolare, nello studio GOG-172 il trattamento con platino per via intraperitoneale invece che per via endovenosa prolungava la sopravvivenza globale nelle pazienti con carcinoma ovarico con aberrante espressione di BRCA1 (espressione $\leq 10\%$ in immunoistochimica). Sulla base di tale dato, andrebbe valutata con particolare attenzione l'opportunità di utilizzare la via di somministrazione intraperitoneale in pazienti con carcinoma ovarico e nota mutazione BRCA. Un'altra opportunità da valutare per queste pazienti è la possibilità di accedere a studi clinici con PARP inibitori.



NOTA 8. TRATTAMENTO SISTEMICO LINEE SUCCESSIVA ALLA I°

Come già evidenziato nel PDTA ovaio, paziente BRCA mutate con recidiva di carcinoma ovarico platino sensibile, con conferma radiologica di remissione parziale o completa dopo almeno 4 cicli di terapia a base di platino, sono candidate ad inizio di terapia orale con Olaparib (PARP inibitore). Un'altra opportunità da valutare per queste pazienti è la possibilità di accedere a studi clinici.

NOTA 9. CRITERI PER L'INVIO ALLA CONSULENZA GENETICA ONCOLOGICA

Numero minimo di affetti in famiglia ^a	Tipo di tumore	INVITO ALLA CONSULENZA ^b
1 caso	tumore della mammella prima dei 36 anni	<input type="checkbox"/>
	2 tumori primari della mammella < 50 anni ^c	<input type="checkbox"/>
	tumore della mammella maschile	<input type="checkbox"/>
	tumore della mammella e dell'ovaio ^d nella stessa paziente	<input type="checkbox"/>
	tumore della mammella di tipo "triplo negativo" prima dei 60 anni	<input type="checkbox"/>
	Tumore epiteliale ovarico non mucinoso e non borderline, carcinoma della tuba o tumore primitivo peritoneale	<input type="checkbox"/>
2 casi	tumore della mammella < 50 anni e/o con due tumori primari ^c	<input type="checkbox"/>
3 casi	tumore della mammella e/o dell'ovaio ^d e/o tumore esocrino del pancreas	<input type="checkbox"/>

- a** in parenti di 1° grado (genitori, fratelli, figli) o di 2° grado in presenza di un maschio interposto, appartenenti allo stesso ramo parentale
- b** la consulenza può essere proposta in presenza di una qualsiasi delle situazioni elencate
- c** bilaterali o ipsilaterali (nel caso in cui il secondo tumore sia chiaramente distinto, distante più di 3 cm dal primo e con morfologia e/o profilo di marcatori differenti)
- d** In considerazione dell'ipotesi etiopatogenetica del carcinoma ovarico di alto grado (tipo II) a provenienza dalle tube, il termine "carcinoma ovarico", ove non altrimenti specificato, viene utilizzato a comprendere anche la neoplasia tubarica.



10) CONSULENZA GENETICA ONCOLOGICA (CGO)

Le modalità operative attraverso le quali la CGO viene proposta e si concretizza sono quelle che seguono il percorso proposto nel Documento della Regione Veneto per soggetti a rischio M/O.

La CGO è l'elemento chiave per stabilire la natura ereditaria del rischio di cancro.

Data la complessità degli argomenti trattati in questo ambito è auspicabile che il Servizio di CGO operi nel contesto di un team "multidisciplinare", in cui è indispensabile la presenza del genetista (medico o biologo specialista in genetica medica) possibilmente affiancato da uno psicologo e da un medico specificamente formati sulle problematiche dei tumori ereditari e della gestione del rischio genetico e comunque secondo le indicazioni del Documento della Regione Veneto per soggetti a rischio M/O.

Obiettivi della CGO:

- confermare la natura ereditaria della patologia;
- informare il paziente con una sospetta forma eredo-familiare di tumore alla mammella e/o ovaio sugli aspetti genetici personali e familiari, le relative implicazioni clinico-terapeutiche, etiche e psicologiche correlate;
- proporre il test genetico nel rispetto dei criteri di invio alla CGO, della probabilità di mutazione e sulla base dell'utilità clinica del test;
- definire il rischio oncologico sulla base dell'anamnesi personale e/o familiare e del risultato del test genetico;
- assicurare la corretta interpretazione del risultato del test fornendo le indicazioni per le opzioni di sorveglianza e/o prevenzione per il paziente e per la famiglia;
- proporre la consulenza genetica per il test specifico ai familiari che lo desiderino.

10a) CGO CONVENZIONALE

Per i casi inviati in CGO che rispettino i criteri di segnalazione, generalmente la proposta del test avviene qualora sussista una probabilità a priori di mutazione dei geni BRCA superiore o uguale ad un 5-10% nel soggetto indice più significativo della famiglia.

Le modalità operative attraverso le quali la CGO viene proposta e si concretizza sono quelle che seguono il percorso identificato dal Documento della Regione Veneto per soggetti a rischio M/O.



10b) CGO PERSONALIZZATA PER PAZIENTE CON "PRIORITA' TERAPEUTICA"

Per i casi che rientrano nei criteri di selezione per la CGO e per i quali il team multidisciplinare ravveda la possibilità di una terapia mirata (chirurgica e/o farmacologica), viene proposta una modalità di CGO "personalizzata" (per paziente con priorità terapeutica)

Le modalità comunicative di questa CGO hanno come obiettivo quello di adattare le informazioni fornite al paziente, integrando gli aspetti relativi alle necessità terapeutiche chirurgiche e/o farmacologiche (tenuto conto dello stato di malattia) con quelli relativi all'impatto di una forma ereditaria (per il paziente stesso e la famiglia) in caso di possibile risultato positivo al test genetico.

Al fine di agevolare la comunicazione e l'elaborazione dei dati personali ed anamnestici in sede di CGO, il genetista potrà preventivamente contattare per via telefonica il paziente segnalato per eseguire una breve anamnesi familiare, realizzando nel contempo una prima valutazione del rischio.

L'invio in consulenza del soggetto da parte dello specialista deve prevedere la richiesta del test genetico BRCA, indicando nel quesito diagnostico "test per terapia", accompagnata da una lettera con l'indicazione della terapia proposta e della relativa tempistica. È compito del clinico responsabile della "presa in carico terapeutica chirurgica e/o farmacologica" fornire al paziente informazioni esaustive sullo scopo della terapia proposta per la quale si richiede il test, incluse le modalità di somministrazione e i possibili effetti collaterali. In tal modo, la CGO e l'esecuzione del test genetico verranno garantiti in tempo utile per le finalità ed in ogni caso non prima di 3-4 settimane. Alla luce della sempre maggior disponibilità di studi clinici all'interno dei quali il test genetico germinale per BRCA viene effettuato centralmente presso laboratori esterni, si raccomanda la CGO personalizzata (per le pazienti con criteri di accesso), da eseguirsi presso il Servizio di CGO, prima della valutazione centralizzata di BRCA (ed in tempi utili sulla base della necessità clinica).

OSSERVAZIONE. Per i pazienti che non abbiano i criteri per accedere alla CGO, pertanto con bassa probabilità a priori di mutazione germinale dei geni BRCA1 e 2, ma che vengano sottoposti a test genetico germinale all'interno dello studio clinico, lo specialista di riferimento (oncologo) dovrà in ogni caso eseguire un colloquio esaustivo con il paziente ai fini di dettagliare il possibile impatto dell'esito del test, sia terapeutico che in termini di ripercussioni per la persona e per i familiari, illustrando le possibili strategie di sorveglianza/riduzione del rischio.

Ad eccezione degli studi clinici sopra citati, il test genetico germinale non può essere offerto al di fuori dei criteri prestabiliti per la CGO. Qualora ciò avvenga, il clinico si assume la completa responsabilità della richiesta, sulla base di una valutazione di costi-benefici.

Si raccomanda inoltre che tutti i casi positivi al test genetico germinale, anche se eseguito esternamente, siano rinviati dallo specialista di riferimento a CGO post-test.

NOTA 11. SUPPORTO PSICOLOGICO

Il presente PDTA prevede la presenza dello psicologo nelle diverse fasi della CGO e l'integrazione del supporto psicologico specialistico in maniera trasversale rispetto all'intero percorso e a lungo termine.

Un'attenta valutazione dei bisogni percepiti e delle aspettative della paziente è necessaria al fine di un adeguato supporto in fase di decision-making relativamente all'esecuzione del test e alla promozione di un efficace adattamento a lungo termine all'informazione genetica di rischio.

Il tempo che intercorre tra l'esecuzione del prelievo e la comunicazione del risultato dovrebbe rappresentare un periodo d'attesa "produttiva", utile alla gestione dell'ansia e all'individuazione di strategie per affrontare gli eventuali scenari conseguenti al risultato del test.

Il supporto psicologico, in questa specifica fase, diventa fondamentale nei casi in cui debba essere avviato un percorso oncogenetico "personalizzato" in tempi utili alle opportunità chirurgico-terapeutiche finalizzate alla cura della malattia o alla gestione del rischio d'insorgenza di una nuova neoplasia, che potrebbero non coincidere con i tempi di elaborazione dell'informazione e di scelta da parte della persona. In questi casi, la proposta del test genetico può essere effettuata nell'immediato post-diagnosi, con la produzione e comunicazione del risultato genetico in tempi brevi e un periodo ristretto per decisioni relative all'iter conseguente. Per questo risulta fondamentale una presa in carico psicologica del paziente mirata e personalizzata che favorisca un processo decisionale consapevole e adattivo relativamente alle opzioni prospettate.

In consulenza post-test e successivamente alla comunicazione del risultato genetico, il supporto psicologico è finalizzato a promuovere l'integrazione dell'informazione nelle diverse aree della qualità di vita e la contestualizzazione della stessa nella realtà psicologica, relazionale e culturale dell'individuo.

L'intervento psicologico durante il percorso oncogenetico si pone inoltre l'obiettivo di agevolare l'implementazione di strategie comunicative adeguate al passaggio dell'informazione ai diversi membri della famiglia.





NOTA 12. TEST GERMINALE

Il test germinale dei geni BRCA1 e 2 va eseguito secondo le indicazioni riportate nel Documento della Regione Veneto per soggetti a rischio M/O.

NOTA13. FOLLOW-UP ONCOLOGICO E PRESA IN CARICO DA PARTE DEL TEAM MULTIDISCIPLINARE

Il paziente verrà preso in carico dallo specialista di riferimento che integrerà gli interventi terapeutici con l'eventuale indicazione ad esami di sorveglianza ed interventi di prevenzione sulla base del rischio (definito nel Documento della Regione Veneto per soggetti a rischio M/O).

Come sottolineato dal Documento della Regione Veneto per soggetti a rischio M/O, la mancata identificazione nel caso indice di un'alterazione molecolare che sia chiaramente responsabile della predisposizione alla malattia, non permette di discriminare all'interno della famiglia i soggetti a maggior rischio da quelli non predisposti e non esclude in nessun modo la possibilità che la malattia sia di natura ereditaria. In questo caso, i protocolli di sorveglianza e/o prevenzione vengono decisi sulla base del rischio di malattia stimato dalla storia personale e familiare (eventualmente definito con l'ausilio di software dedicati alla predizione del rischio).

Va inoltre sempre ricordato che un aumentato rischio di tumore della mammella e/o ovarico è presente anche in malattie ereditarie come ad es. sindrome di Lynch, sindromi del carcinoma ereditario gastrico diffuso, Li-Fraumeni, Cowden e Peutz-Jeghers dovute rispettivamente a mutazioni dei geni MLH1-MSH2-MSH6-PMS2-EPCAM, CDH1, TP53, PTEN e STK11. Tali condizioni si associano generalmente ad un complesso spettro di manifestazioni cliniche, anche di tipo sindromico, che ne favorisce l'identificazione. Tali sindromi non saranno oggetto del presente documento, tuttavia si rammenta di tenere presente l'esistenza di tali sindromi nella valutazione di eventuali familiarità anomale.

Per individui che, in presenza di un test non informativo, hanno comunque una probabilità calcolata di "mutazione" dei geni BRCA superiore o uguale al 30% (profilo 3 secondo il Documento della Regione Veneto) anche eventuali misure chirurgiche di riduzione del rischio possono essere valutate caso per caso in base al rischio personale ed alla storia familiare di malattia.

Le misure di sorveglianza, prevenzione ed eventuale chirurgia di riduzione del rischio sono dettagliate dal documento della Regione Veneto per soggetti a rischio M/O.

I vantaggi e limiti di un approccio di sorveglianza rispetto ad un approccio di chirurgia di riduzione del rischio devono essere discussi e confrontati nel corso della consulenza oncogenetica multidisciplinare. Tali indicazioni a protocolli di sorveglianza/prevenzione dovranno inoltre essere modificati ed integrati dall'oncologo sulla base degli specifici dati clinico-patologici ed al rischio legato alla malattia oncologica in atto. Al momento della consegna del test (CGO post-test), le pazienti ad alto rischio familiare (come definito nel documento della Regione Veneto per soggetti a rischio M/O) verranno opportunamente evidenziate al fine di consentire la corretta presa in carico nel corso dei successivi controlli oncologici. Una volta uscite dal follow-up oncologico le pazienti vengono segnalate dall'oncologo per la presa in carico all'interno del percorso per i soggetti sani ad alto rischio.



NOTA 14. TEST BRCA SU TESSUTO PER TERAPIA PER PAZIENTI CON HGS-OC SPORADICO

Il test BRCA su tessuto tumorale fissato in formalina e incluso in paraffina (FFPE) vuole essere un'implementazione dei percorsi convenzionali assistenziali e terapeutici della paziente con carcinoma ovarico. Tale test su tessuto permette di identificare alterazioni dei geni BRCA1 e 2 sia di tipo germinale (ereditarie) che somatico (confinato al tessuto tumorale), aumentando pertanto il numero di pazienti che potrebbero beneficiare di terapie mirate. Si stima che fino ad un massimo di 1/3 delle mutazioni identificate possano essere di natura somatica.

Ciononostante, ad oggi, il test su tessuto **presenta le seguenti limitazioni tecniche/interpretative:**

- il DNA estratto da tessuto FFPE è tipicamente frammentato e di bassa qualità. La bassa qualità del DNA potrebbe rendere impossibile l'esecuzione del test o produrre un risultato non conclusivo;
- il DNA da FFPE può presentare delle alterazioni dovute al processo di fissazione del tessuto. Non è pertanto da escludere la presenza di artefatti che potrebbero risultare in falsi positivi;
- l'analisi da tessuto tumorale non include, ad oggi, la valutazione dei grandi riarrangiamenti dei geni BRCA che corrispondono a circa l'6-10% delle mutazioni riscontrate a carico di tali geni;
- gli algoritmi di classificazione delle varianti BRCA disponibili sono sviluppati per identificare varianti ereditarie associate ad alto rischio di sviluppare tumore della mammella e dell'ovario, mentre non è noto il loro potere predittivo per varianti somatiche;
- l'analisi andrà eseguita sul tumore primario. Le mutazioni somatiche potrebbero non essere mantenute in seguito alla chemio-terapia;
- data l'eterogeneità tumorale, le mutazioni somatiche potrebbero essere presenti in poche cellule tumorali. Non è nota la quantità minima di cellule mutate che si associa alla risposta clinica.

A causa della recente introduzione del test su tessuto per l'analisi dei geni BRCA, della complessità e delle limitazioni del test stesso, le Linee guida del Gruppo di Lavoro AIOM - SIGU - SIBIOC - SIAPEC-IAP stabiliscono che "il test BRCA deve essere chiesto per la ricerca di varianti patogenetiche costituzionali e va valutata l'eventuale fattibilità del test BRCA somatico". Alla luce di tali indicazioni e in linea con le criticità sopra esposte, nel presente PDTA il test su tessuto tumorale FFPE si configura come una proposta operativa di prima fase per valutare fattibilità e utilità del test per la ricerca di mutazione dei geni BRCA1 e 2 sul tumore primario, mediante sequenziamento Next Generation Sequencing (NGS). L'esecuzione del test BRCA su tessuto tumorale viene pertanto offerto in questa prima fase **limitatamente alle pazienti con HGS-OC SPORADICO (carcinoma epiteliale sieroso di alto grado ovarico/tubarico, non mucinoso e non borderline, in assenza di altri familiari che rientrino nei criteri di selezione riportati in nota 9) con indicazione terapeutica** soppesando vantaggi e criticità del test sopra riportati.. Ciononostante, in rari casi selezionati, in cui l'eventuale presenza di una mutazione BRCA risulti fondamentale per la definizione dell'iter terapeutico, non viene esclusa la possibile ricerca di alterazioni nel tessuto tumorale anche in pazienti con familiarità (mappa3) che abbiano già effettuato un primo test germinale con esito non informativo.

In questa prima fase, che coinvolgerà approssimativamente un centinaio di casi, andrà valutata anche la possibilità che per i casi di nuova diagnosi il chirurgo richieda all'anatomo-patologo di conservare anche un campione congelato al fine di ovviare alla possibili limitazioni legate all'utilizzo di campioni tumorali paraffinati.

Sulla base delle indicazioni maturate in questa prima fase, sulla sostenibilità e attendibilità del test, verrà elaborato un percorso definitivo da inserire nelle future revisioni del presente PDTA.

**NOTA 15. ACCESSO AL PERCORSO PER PAZIENTI CON HGS-OC SPORADICO PER LE QUALI SI RITENGA ADEGUATO IL TEST SOMATICO**

In alternativa al percorso descritto in **nota 10 b** “**Consulenza per paziente con priorità terapeutica**”, nei casi in cui per la paziente affetta da **HGS-OC SPORADICO** si ravveda la necessità di un test a scopo terapeutico su tessuto tumorale, lo specialista, specificamente formato (nota 16), potrà proporre l’esecuzione del test genetico per la ricerca di mutazioni patogenetiche dei geni BRCA su tessuto FFPE. Nella scelta del test da proporre (germinale o su tessuto) lo specialista dovrà accuratamente valutare vantaggi e criticità del test precedentemente esposti.

NOTA 16. SPECIALISTA FORMATO SU TEMATICHE DEI TUMORI EREDITARI DELLA MAMMELLA-OVAIO

Lo specialista che ha in carico la paziente, che intenda prescrivere il test BRCA su tessuto tumorale dovrà avere acquisito una specifica formazione su tematiche dei tumori eredo-familiari della mammella-ovaio, mediante la partecipazione a training formativo nell’ambito specifico.

Per la prescrizione del test lo specialista dovrà:

- raccogliere l’anamnesi familiare oncologica della paziente mediante il QUESTIONARIO SEMPLICE DI ANAMNESI ONCOLOGICA FAMILIARE (ALLEGATO 2). Questo strumento servirà a valutare la possibile presenza di sindromi ereditarie associate al carcinoma dell’ovaio per le quali si renderebbe necessaria una CGO specifica (es. HBOC, Sindrome di Lynch);
- discutere le implicazioni terapeutiche della terapia per la quale viene proposto il test;
- eseguire uno specifico COLLOQUIO INFORMATIVO, fornendo spiegazioni relativamente alle possibili ricadute a livello personale e/o familiare nel caso in cui il test positivo sul tumore venga confermato nella linea germinale e consegnando al paziente l’INFORMATIVA specifica (ALLEGATO 3);
- raccogliere il CONSENSO INFORMATO per test BRCA su tessuto tumorale (ALLEGATO 4);
- compilare la scheda di richiesta da inoltrare all’Anatomia Patologica di competenza per il recupero del materiale necessario all’esecuzione del test (**nota 17**) (ALLEGATO 5);
- far pervenire al laboratorio responsabile dell’esecuzione del test la documentazione e il materiale necessari, come specificato in nota 17.

NOTA 17. INVIO CAMPIONE E DOCUMENTAZIONE PER ESECUZIONE DEL TEST BRCA SU TESSUTO TUMORALE

L'Anatomia Patologica di referenza dovrà fornire le sezioni paraffinate bianche per l'estrazione del DNA e una sezione sequenziale colorata in ematossilina/eosina con definita l'area tumorale e/o necrotica e indicazione della cellularità tumorale del campione. Il materiale + copia del referto istopatologico dovrà essere consegnato al paziente che ne avrà fatto domanda mediante apposita scheda compilata dallo specialista richiedente il test (ALLEGATO 5).

Lo specialista richiedente dovrà far pervenire al laboratorio responsabile dell'esecuzione del test tutto il materiale fornito dall'Anatomia Patologica, accompagnato dalla documentazione necessaria (Questionario semplice di anamnesi oncologica familiare+ consenso informato specifico firmato dal paziente + lettera con indicata la terapia prevista e le relative tempistiche-ALLEGATO6).

NOTA 18. CONFERMA DELLE VARIANTI IDENTIFICATE SU TESSUTO

Tutte le varianti che superino i parametri di qualità stabiliti dalla procedura NGS dovranno essere confermate mediante sequenziamento Sanger, come consigliato dalle Linee guida SIGU, o attraverso metodiche di sequenziamento alternative.

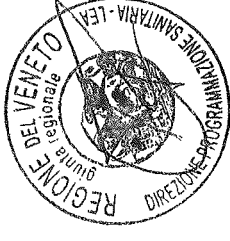
NOTA19. NOTIFICA DEL RISULTATO DEL TEST BRCA SU TESSUTO TUMORALE

19a) RISCONTRO DI VARIANTE PATOGENETICA O PROBABILMENTE PATOGENETICA (classe 4,5)

In caso di test positivo il laboratorio che ha eseguito il test avvierà la procedura di notifica del referto allo specialista richiedente; che invierà la paziente al Servizio di CGO. In sede di CGO verrà proposto un prelievo di sangue previa acquisizione del consenso informato dedicato per discriminare la natura della mutazione (somatica o costitutiva). Per i casi con mutazione costitutiva si rimanda ai percorsi della **Mappa 3**. In caso di mutazione somatica il risultato del test verrà notificato allo specialista inviante.

19b) ASSENZA DI VARIANTI PATOGENETICHE: RISULTATO NON INFORMATIVO

In questo caso il risultato del test verrà notificato dal laboratorio allo specialista richiedente, specificando che le eventuali varianti identificate (classe 1-3) non potranno essere utilizzate a scopo clinico (con eventuale rivalutazione a distanza di tempo delle varianti C3)



Allegato A al Decreto n. 75 del 11 GIU. 2010

pag. 25/48



ALLEGATI



ALLEGATO 1: QUESTIONARIO SULLA STORIA FAMILIARE

Tumori della mammella e dell'ovaio

La maggior parte dei tumori della mammella e dell'ovaio sono sporadici, ossia non ereditari, e la loro incidenza aumenta con l'età. Tuttavia la presenza in famiglia di consanguinei affetti in età relativamente precoce (pre-menopausale) può suggerire una predisposizione genetica a sviluppare la malattia.

Le informazioni che ci fornirà tramite questo questionario potrebbero essere utili per valutare la sua eventuale appartenenza ad una famiglia a rischio. Al fine di raccogliere nel modo più dettagliato possibile la storia familiare, la preghiamo di compilare il questionario in ogni sua parte, seguendo le *Istruzioni per la compilazione* riportate di seguito.

Tutte le informazioni saranno strettamente confidenziali e vincolate dal segreto professionale e saranno raccolte in un archivio nel rispetto della privacy e della confidenzialità secondo le norme vigenti (*Codice in materia di protezione dei dati personali, Legge n. 196 del 30.06.2003 e successive modifiche ed integrazioni*).

Istruzioni per la compilazione

- || Compilare il questionario in ogni sua parte, partendo dal **caso indice** (la persona affetta da tumore mammario e/o ovarico, quale viene richiesta la consulenza oncogenetica).
- || Inserire i dati relativi a **entrambi i rami parentali** (paterno e materno), includendo ogni membro della famiglia: sano, vivente o deceduto.
- || Inserire i dati relativi a tutti i membri della famiglia, agli **eventuali tumori e relativa età di diagnosi**.
- || Specificare il **cognome** per ogni membro della famiglia.
- || In presenza di fratelli specificare il genitore condiviso; specificare eventuali casi di adozione.
- || Allegare copia dei **referti istopatologici** disponibili del caso indice e dei familiari affetti.
- || Se non si conoscono date e/o età precise, si prega di approssimare a +/- 5 anni.
- || Utilizzare fogli aggiuntivi se necessario.

Se possibile, chiedere informazioni ai familiari più disponibili a collaborare.

Per chiarimenti, contattare:

Grazie per la collaborazione



Dati del caso indice *	
Cognome e nome	Luogo e data di nascita
Luogo di residenza	Indirizzo
Tel. (fisso/cellulare)	Indirizzo e-mail
Tipo di tumore	Età alla diagnosi
Medico di riferimento	

Importante: Allegare tutti i referti istopatologici del caso indice

* **Caso indice:** la persona affetta da tumore mammario e/o ovarico, per la quale viene richiesta la consulenza oncogenetica.

Dati della persona che ha compilato il questionario (solo se diversa dal caso indice)	
Cognome e nome	Data di nascita
Luogo di nascita	Indirizzo
Tel. (fisso/cellulare)	Indirizzo e-mail

Data ____ / ____ / ____

Firma _____

La firma attesta che il soggetto è stato autorizzato a trasferire informazioni relative ai familiari citati e al loro trattamento (Decreto Legislativo 196/03).

Il questionario compilato va presentato al momento della consulenza genetica che può essere prenotata tramite



Nipoti (figli di fratelli e/o sorelle)

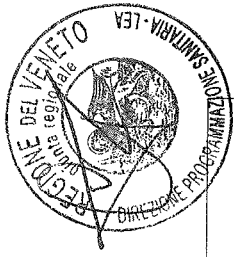
Nome e cognome del fratello/sorella	Nome e cognome di suo figlio/figlia (nipote del caso indice)	Data di nascita o età	Sesso		E' vivente?			Ha avuto un tumore?			Sede e tipo di tumore	Età alla diagnosi
			M	F	si	no (età decesso)	non SO	si	no	non SO		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/> </									

Ramo MATERNO del caso indice



Nome e cognome	Data di nascita o età	E' vivente?			Ha avuto un tumore?			Sede e tipo di tumore	Età alla diagnosi
		si	no (età decesso)	non so	si	no	non so		
MADRE		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
nonno materno		<input type="checkbox"/>	-----	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
nonna materna		<input type="checkbox"/>	-----	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Ramo MATERNO



Zii e/o zie

Nome e cognome	Data di nascita o età	Sesso		E' vivente?			Ha avuto un tumore?			Sede e tipo di tumore	Età alla diagnosi
		M	F	si	no (età decesso)	non so	si	no	non so		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						

ALLEGATO 2. QUESTIONARIO SEMPLICE DI ANAMNESI ONCOLOGICA FAMILIARE PER LE PAZIENTI AFFETTE DA CARCINOMA SIEROSO EPITELIALE DI ALTOGRADO OVARICO/TUBARICO [COMPILAZIONE A CURA DELLO SPECIALISTA]

DATI DELLA PAZIENTE:

COGNOME: _____ **NOME:** _____

Data di Nascita: _____ **Luogo di Nascita:** _____

Residente a _____ **in via** _____ **n°** _____

Codice fiscale _____

1. Alla paziente è stato diagnosticato in passato un carcinoma della mammella? si no

i. Qualche parente di 1° grado (genitori, fratelli, figli) o di altro grado (in presenza di soli maschi interposti) ha avuto una delle seguenti diagnosi di:

Tumore dell'ovaio si no

Tumore della mammella si no

Tumore del pancreas si no

1. Nella famiglia sono presenti più casi dei seguenti tumori:
colon-retto, utero, pancreas, gastrico, vie urinarie si no

Risposta affermativa alle domande 1 e/o 2: invio in CGO per la valutazione di eventuale test germinale.

Risposta affermativa alla domanda 3: procedere con la richiesta del test BRCA su tessuto + invio alla CGO per la valutazione di altre sindromi ereditarie.
In tutti gli altri casi: procedere con la richiesta del test BRCA su tessuto

Data _____ / _____ / _____

Firma del medico _____





**ALLEGATO 3 INFORMATIVA PER IL TEST GENETICO SU TESSUTO DEI GENI BRCA1 e 2
PER LE PAZIENTI AFFETTE DA CARCINOMA SIEROSO EPITELIALE DI ALTO GRADO OVARICO/TUBARICO**

Gentile Signora,

con questo documento desideriamo fornirle alcune informazioni riguardo l'esecuzione del test genetico per la ricerca di mutazioni nei geni BRCA1 e BRCA2 su tessuto, richiesta per il suo percorso clinico/terapeutico.

IL CANCRO E I GENI BRCA

Il nostro organismo è formato da cellule che si moltiplicano e muoiono in maniera controllata grazie alla presenza nel DNA di geni regolatori. Può succedere che questi geni acquisiscano dei difetti (mutazioni) che li rendono incapaci di svolgere la loro funzione di controllo. Se i difetti non vengono riparati, la cellula difettosa perde i normali meccanismi di controllo e inizia a moltiplicarsi generando una massa (tumore) che compromette la normale funzione dell'organo dove si sviluppa.

I geni BRCA1 e BRCA2 hanno la funzione di riparare i danni del DNA che si accumulano nella cellula. Loro stessi sono però bersaglio di alterazioni che ne compromettono la funzione. Quindi le cellule con alterazioni dei geni BRCA1 e BRCA2 hanno una maggiore probabilità di dare origine ad un tumore.

Circa il 20% dei tumori ovarici ha un difetto dei geni BRCA. In un massimo di un caso su tre questo difetto genetico si trova solo nelle cellule tumorali (**mutazione somatica**) e non vi è pertanto **nessun rischio di trasmissione alla prole**.

Diversamente, in almeno due casi su tre il difetto identificato nelle cellule tumorali è presente in tutte le cellule dell'organismo; in questo caso, la mutazione viene definita "**germinale**", è trasmissibile ai propri figli e causa una predisposizione ereditaria allo sviluppo di tumori della mammella e dell'ovaio.

Pazienti affetti da carcinoma ovarico con mutazione somatica o germinale dei geni BRCA1 e BRCA2 hanno una risposta migliore ai trattamenti chemioterapici che comprendono farmaci a base di platino e alle terapie con inibitori degli enzimi PARP.



IL TEST GENETICO DEI GENI BRCA 1 e BRCA2

L'analisi genetica ha lo scopo di identificare nel DNA alterazioni dei geni BRCA1 e BRCA2 che ne compromettono la funzione.

Il **test genetico su tessuto** viene eseguito sul materiale tumorale già utilizzato per la diagnosi istologica e fornito dall'Anatomia Patologica. L'analisi viene eseguita mediante tecniche di sequenziamento NGS (Next Generation Sequencing). Va ricordato che in alcune situazioni il materiale pervenuto potrebbe rivelarsi non idoneo a questo tipo di indagine. In tal caso è comunque possibile procedere al test per mutazioni germinali effettuato su sangue, previa consulenza oncogenetica.

INTERPRETAZIONE DEL RISULTATO DEL TEST SU TESSUTO

Il risultato del test BRCA può essere:

- **NON INFORMATIVO** nel caso in cui non sia stata identificata nessuna alterazione chiaramente classificabile come "patogenetica". Tale risultato può essere dovuto alla reale **assenza di mutazione patogenetica** o all'identificazione di una o più **varianti genetiche a significato ignoto** per le quali non sia possibile stabilire chiaramente la rilevanza clinica. In tal caso non vi è nessuna utilità terapeutica del test.
- **INFORMATIVO** in caso di identificazione di una **mutazione a chiaro significato patogenetico** e potenzialmente utilizzabile a scopo terapeutico.

In questo caso sarà possibile procedere ad un'ulteriore analisi, per verificare se la mutazione stessa sia presente solo nelle cellule del tumore o anche nelle altre cellule dell'organismo. Tale analisi verrà effettuata solo dopo un'approfondita discussione, in sede di **consulenza oncogenetica**, delle implicazioni di una mutazione germinale per il soggetto ed i suoi familiari.

Altre informazioni sulla proposta terapeutica saranno fornite in maniera dettagliata dallo specialista di riferimento.



ALLEGATO 4. CONSENSO ALL'ESECUZIONE DEL TEST GENETICO PER LA RICERCA DI MUTAZIONI DEI GENI BRCA1 e BRCA2 SU TESSUTO TUMORALE [da compilare in duplice copia]

Io sottoscritto _____

Nata a _____ (Prov. _____) il _____ Residente a _____ in via _____ n° _____

Codice Fiscale _____

Dichiaro:

- di essere stata adeguatamente informata sul test, i suoi limiti e le implicazioni terapeutiche come riportato nel materiale informativo che mi è stato consegnato.
- di aver fornito informazioni relative alla mia famiglia rilevanti per stabilire l'adeguatezza del percorso clinico-diagnostico.
- di essere stata informata che il laboratorio che eseguirà il test comunicherà il risultato allo Specialista richiedente.

Inoltre mi è stato spiegato che in caso di identificazione di una mutazione mi verrà proposto un percorso di consulenza oncogenetica per valutare le eventuali implicazioni del risultato per i miei familiari. Considerando quanto sopra esposto:

Acconsento **Non acconsento**

all'esecuzione del test genetico per l'identificazione di mutazioni dei geni BRCA 1 e 2 sul materiale fornitomi dall'Anatomia Patologica di competenza.

Dichiaro inoltre di:

Volere **Non volere** essere informato circa i risultati dell'analisi

Autorizzare **Non autorizzare** l'inserimento del risultato dell'analisi nella cartella clinica

Allegato A al Decreto n. **75** del **11 GIU. 2016**

pag. 42/48

Accenso **Non accenso**

All'utilizzo del mio materiale biologico e dei dati correlati per lo svolgimento di studi a scopo di ricerca in ambito oncologico nel rispetto del Codice in materia di protezione dei dati personali (Legge n.196 del 30.06.2003 e successive modifiche ed integrazioni) e dell'Autorizzazione generale del trattamento dei dati genetici – garante per la protezione dei dati personali (13 dicembre 2012 Gazzetta Ufficiale n.3 del 4 gennaio 2013 e successive modifiche ed integrazioni).

Desidero **Non desidero**

essere informato su eventuali nuovi risultati o possibilità diagnostiche derivanti dagli suddetti studi

Copia del presente consenso informato, delle informazioni cliniche e della storia familiare da me fornite saranno inviate al laboratorio dell'UOC....., che svolgerà l'analisi, e conservati ed utilizzati, congiuntamente al materiale biologico. Firmando il presente consenso dichiarato di aver compreso ed accettato quanto sopra esposto.

Luogo e Data

Firma del paziente



Allegato A al Decreto n. 75 del 11 GIU. 2018

pag. 43/48



ALLEGATO 5. SCHEDA PER LA RICHIESTA DEL MATERIALE/DOCUMENTAZIONE NECESSARI ALL'ESECUZIONE DEL TEST PER LA RICERCA DI MUTAZIONI BRCA1 E BRCA2 SU TESSUTO FFPE DA PRESENTARE ALL'ANATOMIA PATOLOGICA

Spett.le
ANATOMIA PATOLOGICA

Direttore: Prof. _____

E' attualmente seguita presso il nostro Istituto la Sig.ra

COGNOME _____ NOME _____

nata il _____

Vostro istologico NUMERO _____

alla quale abbiamo proposto l'analisi per la ricerca di mutazioni dei geni BRCA mediante test su tessuto tumorale FFPE. Ai fini di eseguire il test molecolare si richiedono cortesemente:

- 10 sezioni paraffinate bianche da 10 micron su vetrini non polilisinati dal blocchetto FFPE più rappresentativo del tumore primitivo, specificando: Nome e Cognome del paziente, N° Istologico e indice del blocchetto.
- 1 vetrino sequenziale alle 6 sezioni, colorato in Ematossilina/Eosina, con identificazione dell'area tumorale per eventuale macrodissezione e indicazione della percentuale di cellularità tumorale. Segnare inoltre eventuali aree necrotiche da non includere nella macrodissezione
- Copia referto istologico

Sarà cura del paziente o suo delegato ritirare il materiale/documentazione e consegnarlo al nostro Istituto per l'invio al laboratorio responsabile dell'analisi.

Data _____ Firma del medico _____

Allegato A al Decreto n. 75 del 11 GIU. 2018

pag. 44/48



ALLEGATO 6.

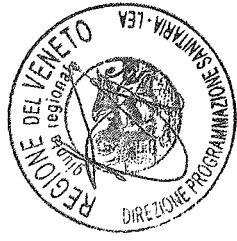
ELENCO DOCUMENTI RICHIESTI PER LA RICERCA DI MUTAZIONI DEI GENI BRCA1 e BRCA2 SU TESSUTO (FFPE)

Paziente affetta da Carcinoma Sieroso dell'Ovaio

- Impegnative per l'analisi di ricerca di mutazioni dei geni BRCA1 e 2 con indicato il quesito terapeutico "test BRCA su tessuto per terapia"
- Consenso informato compilato e sottoscritto dallo specialista e dalla paziente
- Questionario semplice di anamnesi familiare oncologica
- Lettera con indicazione della terapia per cui si richiede il test e della relativa tempistica
- Copia del referto istopatologico + 6 sezioni paraffinate + 1 Ematossilina/Eosina con valutazione di necrosi/cellularità, come fornite dal paziente che le ha ritirate dall'Anatomia Patologica di competenza.

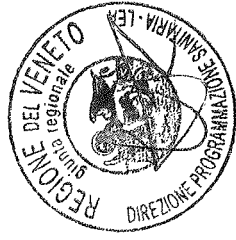


Allegato A al Decreto n. 75 del 11 GIU. 2018



INDICATORI

- numero di pazienti che rispettano i criteri di invio in CGO (>90%)
- numero di CGO e test effettuati in tempo utile alle finalità terapeutiche (>90%)
- tasso di identificazione di mutazioni germinali (>15%)
- percentuale di famiglie informative in cui l'analisi è stata estesa ai familiari
- numero di pazienti uscite dal follow up e segnalate allo Specialista dedicato alla sorveglianza/prevenzione dei soggetti sani ad alto rischio
- percentuale di test BRCA su tessuto con risultato non conclusivo (materiale non idoneo al test)
- percentuale di pazienti con mutazione identificata su tessuto che vengono riferiti al centro CGO

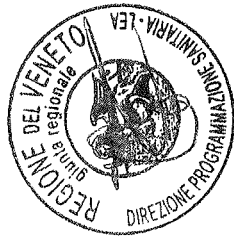


**ELENCO COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO
COORDINATORI SCIENTIFICI:** Valentina GUARNERI, Marco MONTAGNA

ALDUCCI ELISA	Psicologa psicoterapeuta - S.S. Tumori Eredo-Familiari della Mammella/Ovaio - U.O.C. Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica - Istituto Oncologico Veneto IOV IRCCS
AMADORI ALBERTO	Prof. Ordinario di Immunologia - Direttore UOC Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica - Istituto Oncologico Veneto IRCCS
ARTIOLI GRAZIA	U.O.C. Oncologia ed Ematologia Oncologica - Azienda ULSS 3 Serenissima - Mirano (VE)
BARANA DANIELA	U.O.C. Oncologia Azienda ULSS 8 Berica Distretto Ovest
BARUSCO BEATRICE	UOC Radiologia Ospedale SS Giovanni e Paolo - Azienda ULSS 3 Serenissima - Venezia
BONETTI ANDREA	Direttore UOC Oncologia Medica e Dipartimento di Oncologia Azienda ULSS 9 Scaligera - Ospedale Mater Salutis - Legnago (VR)
CASOLINO RAFFAELLA	Oncologia - Ospedale Sacro Cuore Don Calabria - Negrar (VR)
CONTE PIERFRANCO	Coordinatore Tecnico Scientifico Rete Oncologica Veneta - Direttore UOC Oncologia medica 2 - Istituto Oncologico Veneto IRCCS - Prof. Ordinario di Oncologia - Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche Università degli Studi di Padova
DALLA PALMA MAURIZIA	U.O.C Oncologia Medica Azienda ULSS 3 Serenissima - Ospedale dell' Angelo di Mestre - Ospedale SS. Giovanni e Paolo di Venezia
GORI STEFANIA	Direttore Oncologia - Ospedale Sacro Cuore Don Calabria - Negrar (VR)
GRECO FILIPPO	UOC Oncologia Medica e Dipartimento di Oncologia - Azienda ULSS 9 Scaligera, Ospedale Mater Salutis - Legnago (VR)
GRIGUOLO GAIA	UOC Oncologia medica 2 - Istituto Oncologico Veneto IRCCS - Padova
GUARNERI VALENTINA	Prof. Associato di Oncologia - Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche - Università degli Studi di Padova - UOC Oncologia medica 2 - Istituto Oncologico Veneto IRCCS - Padova



MAGGINO TIZIANO	Direttore UOC Ostetricia e Ginecologia – Ospedale dell’ Angelo- Azienda ULSS 3 Serenissima – Venezia Mestre
MENIN NICOLA	Chirurgia senologica AULSS 2 Marca Trevigiana, Vittorio Veneto (TV)
MINGHETTI DAVIDE	UOC Breast Unit - Dipartimento Oncologico - Ospedale dell’ Angelo – Azienda ULSS 3 Serenissima - Venezia Mestre
MONTAGNA MARCO	Resp. S.S. Tumori Eredo-Familiari della Mammella/Ovaio - UOC Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica - Istituto Oncologico Veneto IRCCS Padova
MONTAGUTI ADRIANA	Coordinamento Regionale Screening Oncologici (CRSO) - Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria - Regione Veneto
MONTEMEZZI STEFANIA	Direttore U.O.C. di Radiologia BT - Direttore DAI Patologia e Diagnostica - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
MOSERLE LIDIA	Dirigente Biologo - UOC Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica - Istituto Oncologico Veneto IRCCS Padova
OLIANI CRISTINA	Direttore UOC Oncologia - Azienda ULSS 8 Berica Distretto Ovest
PALAZZI MARGHERITA	UOC Breast Unit - Dipartimento Oncologico - Ospedale dell’ Angelo - Azienda ULSS 3 Serenissima - Venezia Mestre
PARISE VANESSA	U.O.C. di Oncologia Medica - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata - Verona
PAROLIN VERONICA	U.O.C. di Oncologia Medica - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata - Verona
PELLINI FRANCESCA	Responsabile U. S. O. Percorso Senologico Integrato in Breast Unit Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
SACCARDI CARLO	Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino - Clinica Ginecologica ed Ostetrica - Azienda Ospedaliera – Università degli Studi di Padova.
SARTORI PAOLO	Direttore UOC Radiologia Ospedale SS Giovanni e Paolo –Azienda ULSS 3 Serenissima - Venezia



TOGNAZZO SILVIA	S.S. Tumori Eredo-Familiari della Mammella/Ovaio - U.O.C. Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica - Istituto Oncologico Veneto IOV IRCCS
TURCO ALBERTO	Responsabile Ambulatorio Consulenza Genetica Oncologica - BREAST Unit - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata - Verona
TUROLLA LICIA	U.O.S. Genetica Medica - Azienda ULSS 2 della Marca Trevigiana - Treviso
ZORZI MANUEL	Registro Tumori del Veneto - Regione Veneto
ZOVATO STEFANIA	Responsabile ff SSD Tumori ereditari ed Endocrinologia Oncologica - Istituto Oncologico Veneto IRCCS Padova