



PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO

Reg. delib. n. 1469

Prot. n.

VERBALE DI DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA PROVINCIALE

OGGETTO:

Direttive all'Azienda provinciale per i servizi sanitari per l'introduzione di test genomici per il carcinoma ormonoresponsivo in stadio precoce e del Panel test genetico esteso. Attivazione della sorveglianza attiva a beneficio dei soggetti con mutazione patogenetica dei geni oncosoppressori BRCA 1 e 2 o di altri geni associati a sindromi tumorali ereditarie ad alta e media penetranza (ad alto rischio genetico di sviluppare neoplasia alla mammella e all'ovaio)

Il giorno **03 Settembre 2021** ad ore **09:26** nella sala delle Sedute
in seguito a convocazione disposta con avviso agli assessori, si è riunita

LA GIUNTA PROVINCIALE

sotto la presidenza del

PRESIDENTE

MAURIZIO FUGATTI

Presenti:

VICEPRESIDENTE
ASSESSORE

MARIO TONINA
MIRKO BISESTI
ROBERTO FAILONI
MATTIA GOTTARDI
STEFANIA SEGNANA
ACHILLE SPINELLI
GIULIA ZANOTELLI

Assiste:

IL DIRIGENTE

LUCA COMPER

Il Presidente, constatato il numero legale degli intervenuti, dichiara aperta la seduta

Il Relatore comunica quanto segue.

- **Test genomici per il carcinoma ormonoresponsivo in stadio precoce**

Il tumore al seno rappresenta un importante problema di salute pubblica nel mondo. In Europa l'incidenza stimata nella popolazione femminile è pari a 143/100.000 casi, con una mortalità di 34,1/100.000 (European cancer information system, 2020); i dati italiani si attestano rispettivamente su valori di 151,1/100.000 e 30,9/100.000. Nel nostro Paese il carcinoma della mammella rappresenta il tumore più frequentemente diagnosticato: nel 2020 sono stati stimati 54.976 casi nella popolazione femminile, il 30,3% di tutte le forme tumorali (AIOM/AIRTUM «I numeri del cancro 2020»). Circa l'80% delle pazienti con tumore al seno, se correttamente e precocemente trattato, ha una sopravvivenza oltre i dieci anni dalla prima diagnosi.

La gestione del carcinoma della mammella in fase precoce si basa principalmente sul trattamento locoregionale attraverso la sola chirurgia o in combinazione con la radioterapia con o senza terapia medica adiuvante nella grande maggioranza di casi.

Le più recenti evidenze scientifiche confermano l'utilità di test genomici prognostici/predittivi nel definire il rischio di ricaduta a breve e lungo termine e, di conseguenza, nel supportare il processo decisionale relativo alla terapia adiuvante delle neoplasie mammarie ormonosensibili HER2 negative.

Negli ultimi anni sono stati sviluppati diversi test in grado di valutare l'espressione di geni coinvolti nella regolazione della replicazione cellulare delle cellule tumorali e nella genesi delle metastasi, che permettono di individuare profili genomici specifici per «categorie di rischio» di recidiva. Tali strumenti hanno la capacità di identificare pazienti per le quali l'utilizzo di una chemioterapia adiuvante non aggiunge un significativo beneficio, supportando il clinico e la paziente nell'obiettivo di evitare l'esposizione agli effetti tossici dei chemioterapici durante e dopo il trattamento, riducendo i relativi costi sociali e gestionali. Si stima che l'utilizzo di questi test come supporto alla scelta terapeutica in casi selezionati potrebbe comportare una riduzione dal 50 al 75% del ricorso alla chemioterapia adiuvante.

Tali test sono particolarmente utili in tutti quei casi in cui i fattori prognostici normalmente considerati (dimensione del tumore, stato linfonodale, grading, recettori ormonali, HER2, invasione vascolare) non orientano in maniera certa sull'utilizzo o meno della chemioterapia nel trattamento adiuvante, fornendo un criterio aggiuntivo nel processo decisionale. In certi casi può così essere evitata la somministrazione della chemioterapia in pazienti che potrebbero avere un beneficio dalla sola ormonoterapia o, viceversa, può essere aggiunta la chemioterapia in casi selezionati. Anche le linee guida richiamano la possibilità/necessità di utilizzare tali test genomici a supporto del processo decisionale dei trattamenti adiuvanti.

I test genomici, pertanto, rappresentano un valido ulteriore strumento decisionale a disposizione dei clinici che hanno in cura pazienti con carcinoma invasivo della mammella in stadio precoce per le quali non è chiara l'utilità di una chemioterapia in aggiunta alla endocrino terapia. In questi casi i test genomici integrano l'informazione fornita dagli altri indicatori clinici-patologici, strumentali e molecolari e, insieme alla valutazione dei benefici attesi, delle comorbidità e della preferenza delle pazienti, indirizzano verso l'opzione terapeutica migliore nello specifico caso concreto, secondo un approccio di "medicina personalizzata".

I vantaggi sono dunque evidenti, posto che tali test favoriscono l'individuazione del trattamento (ormonoterapia con o senza chemioterapia) con una riduzione del rischio di ricaduta locale e a distanza, evitando così chemioterapie non appropriate sul piano clinico, i relativi effetti collaterali, eventuali ricoveri per complicanze, con conseguenti benefici sulla qualità di vita della donna e sui costi diretti e indiretti della terapia chemioterapica.

Per quanto sopra riportato, analogamente a quanto avviene in altre realtà che hanno già introdotto test genomici prognostici/predittivi, si propone che, nell'ambito del processo di cura e di presa in carico delle donne affette da carcinoma mammario ormonoresponsivo in stadio precoce, l'APSS ricorra a tali strumenti da affiancare al tradizionale esame anatomopatologico e alla caratterizzazione biologica. Il fabbisogno stimato è di circa 40/50 casi all'anno.

Il Ministero della Salute, con decreto 18 maggio 2021 (G.U. 7 luglio 2021) ha individuato, tra l'altro, i requisiti per l'accesso ai test genomici per il carcinoma mammario ormonoresponsivo in stadio precoce definendo indicazioni, modalità di prescrizione, esecuzione, utilizzo e monitoraggio dei test genomici nell'ambito del percorso di cura con garanzia di presa in carico multidisciplinare e di appropriatezza.

In attuazione del citato decreto, con particolare riferimento alla prescrizione dei test genomici nel servizio sanitario provinciale, con il presente provvedimento si dispone che la stessa sia effettuata, in esenzione dalla compartecipazione alla spesa (cod. 048) e previa valutazione multidisciplinare, nell'ambito della rete clinica Breast Unit, nel rispetto delle modalità e dei requisiti per l'accesso previsti dal decreto in parola. L'interpretazione dei risultati del test genomico è garantita dalla équipe multidisciplinare della Breast Unit dell'Azienda provinciale per i servizi sanitari (APSS) che ha in carico la paziente per l'indicazione, l'esecuzione e il follow up della eventuale chemioterapia adiuvante.

In relazione agli adempimenti previsti dal citato decreto ministeriale, anche ai fini dell'ammissione alle risorse del fondo previsto dall'art. 1, comma 479, della legge 30 dicembre 2020, n. 178, si dispone altresì di individuare il coordinatore della rete clinica Breast Unit dell'APSS, quale responsabile della rendicontazione sia ai fini del monitoraggio dell'utilizzo del fondo di cui all'art. 1, sia ai fini della verifica di appropriatezza e degli esiti clinici ottenuti con l'impiego dei test genomici in aggiunta ai parametri clinico-patologici, nonché dell'istruttoria della relazione annuale prevista dal decreto 18 maggio 2021 per l'attività di monitoraggio.

- **Panel test genetico esteso (MSH2, MSH6, MLH1, BRIP1, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53, PTEN, CDH1, PALB2, ATM, CHECK2, etc)**

Una piccola percentuale della popolazione porta nel proprio patrimonio genetico una mutazione a carico dei geni oncosoppressori BRCA 1 e 2. Questa mutazione limita fortemente la possibilità per i geni di riparare correttamente i danni che il DNA può subire. Ciò significa che nelle donne portatrici di detta mutazione aumenta esponenzialmente la probabilità di ammalarsi di cancro al seno e all'ovaio in età giovanile e con forme particolarmente aggressive. Le percentuali vanno dal 50% all'80% contro il 10% della popolazione femminile non portatrice della mutazione per il rischio di sviluppare il tumore mammario e dall'11 al 40% per il rischio di sviluppare il tumore ovarico contro l'incidenza dell'1% della popolazione in generale. La mutazione riguarda sia donne sia uomini, che la possono trasmettere ai figli con una probabilità (rischio di trasmissione) del 50%. Da diversi anni sono stati sviluppati percorsi mirati all'identificazione dei soggetti sani o con precedente diagnosi di tumore portatori di una variante patogenetica dei geni BRCA 1 e 2 e quindi ad alto rischio di sviluppare, rispettivamente, un primo tumore o un altro tumore nel corso della vita. Questi percorsi sono mirati a coinvolgere la popolazione a rischio in programmi dedicati volti alla diagnosi precoce (sorveglianza radiologica) e alle strategie di chirurgia (mastectomia e/o ovariectomia) profilattica di riduzione del rischio (dal 90% al 5% per il tumore al seno e dal 40% all'1,5% per il tumore all'ovaio).

Anche in provincia di Trento, dove attualmente è stato riscontrato poco più di un centinaio di mutazioni BRCA (sia in pazienti affetti da neoplasia sia in portatori asintomatici), è attivo dal 2016 un percorso diagnostico-terapeutico per le donne portatrici di mutazione BRCA 1 o 2 e affette da

neoplasia mammaria o da neoplasia ovarica, oltre che per i loro parenti sani risultati portatori della stessa mutazione.

Nello specifico, il test genetico BRCA 1 e 2 viene effettuato nell'ambito di un percorso strutturato di consulenza onco-genetica che valuta il rischio di essere portatrice o portatore di una mutazione BRCA. Una volta individuata la mutazione in un soggetto affetto da neoplasia, c'è la possibilità di proporre l'esecuzione del test ai consanguinei sani e maggiorenni. Tutti coloro che presentano una mutazione di BRCA (pazienti e portatori) vengono contattati dal genetista aziendale che, oltre a spiegare nel dettaglio cosa significa essere portatori di alterazione di questo gene, organizza un incontro con un team multidisciplinare di esperti (oncologo, chirurgo, chirurgo plastico, psicologo, radiologo, senologo, ginecologo) che prospetta le possibili strade da percorrere per ridurre il rischio di ammalarsi (per i portatori sani) o di avere un secondo tumore indipendente dal primo (per coloro che hanno già avuto la diagnosi di una neoplasia). Successivamente il team prende in carico i pazienti per il monitoraggio clinico, strumentale e, eventualmente, per l'esecuzione di un intervento chirurgico profilattico.

Attualmente il test per la neoplasia mammaria viene eseguito su sangue (nella ricerca di una mutazione germinale) mentre per il tumore ovarico viene eseguito in prima battuta sul tessuto tumorale (nella ricerca di mutazioni somatiche), successivamente su sangue, nei casi di positività della mutazione somatica, per verificare se la mutazione è germinale e quindi trasmissibile.

Le strategie di riduzione del rischio (mediche, chirurgiche e sorveglianza attiva), attuate sulle donne sane positive al test, potrebbero portare a una riduzione stimata dell'incidenza del carcinoma mammario e ovarico del 40% in 10 anni e a una riduzione significativa della mortalità correlata. Considerati gli elevati costi, personali, sociali ed economici del trattamento della patologia neoplastica, l'aspetto preventivo si ritiene oggi fondamentale.

In tal senso, la possibilità di testare le mutazioni di altri geni ad alta e intermedia penetranza permetterebbe di identificare un numero significativo ulteriore di mutazioni trasmissibili, da sottoporre a monitoraggio e, eventualmente, a chirurgia profilattica con prevenzione primaria della neoplasia.

Per quanto sopra riportato, si propone l'introduzione nel servizio sanitario provinciale, in regime di esclusione dalla compartecipazione alla spesa (cod. 048), del Panel test genetico esteso (non limitato a BRCA), rivolto a donne affette da neoplasia ovarica o mammaria che presentino forte familiarità, età molto giovane o isotipo particolare (es. triplo negativo) e che siano risultate non portatrici di mutazione BRCA 1 e 2, su prescrizione nell'ambito della rete clinica aziendale Breast Unit e delle unità operative di ostetricia e ginecologia di APSS.

- **Interventi di sorveglianza attiva a beneficio dei soggetti con mutazione patogenetica dei geni oncosoppressori BRCA 1 e 2 o di altri geni associati a sindromi tumorali ereditarie ad alta e media penetranza (ad alto rischio genetico di sviluppare neoplasia alla mammella e all'ovaio)**

Ad oggi in Trentino i portatori sani di BRCA che intendono, come auspicato dalla letteratura in materia, sottoporsi agli esami diagnostici finalizzati a una serrata sorveglianza, partecipano alla spesa sanitaria pagando il ticket per le singole prestazioni effettuate, incluso il test genetico, con una spesa annua, per ciascun paziente, stimato in circa 400/500 euro all'anno.

Si propone l'estensione dell'esenzione dalla compartecipazione alla spesa per l'esecuzione di interventi di sorveglianza attiva a beneficio dei soggetti con mutazione patogenetica dei geni oncosoppressori BRCA 1 e 2 o di altri geni associati a sindromi tumorali ereditarie ad alta e media penetranza (ad alto rischio genetico di sviluppare neoplasia alla mammella e all'ovaio).

In particolare, in analogia a quanto avviene in altre regioni, si propone di rendere gratuita anche in provincia di Trento, attraverso specifico codice di esenzione D99, la sorveglianza attiva per i portatori asintomatici di mutazione dei geni BRCA o di altri geni associati a sindromi tumorali

ereditarie ad alta e media penetranza, su prescrizione nell'ambito della rete clinica aziendale Breast Unit e delle unità operative di ostetricia e ginecologia di APSS, privilegiando così, a fronte dell'elevata possibilità di ammalarsi, un approccio preventivo mediante la previsione di visite e indagini strumentali (prevalentemente esami ecografici e RM), rispetto a percorsi di cura gratuiti inevitabilmente più costosi per il servizio sanitario.

LA GIUNTA PROVINCIALE

- esaminata e condivisa la proposta del relatore per le motivazioni puntualmente sopra riportate;
- visto il decreto del Ministero della Salute 18 maggio 2021 (G.U. n. 161 del 7 luglio 2021);
- viste le "Linee di indirizzo sulle modalità organizzative ed assistenziali della rete dei Centri di Senologia" di cui all'Intesa sancita in data 18 dicembre 2014 dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome (Rep. Atti 185/CSR);
- visto il decreto ministeriale 2 aprile 2015, Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera;
- vista la legge provinciale 23 luglio 2010, n. 16;
- visto il D.P.C.M. 12 gennaio 2017 (Nuovi Lea);
- visto il piano per la salute del Trentino 2015-2025;
- su proposta dell'Assessore alla salute, politiche sociali, disabilità e famiglia

a voti unanimi espressi nelle forme di legge,

d e l i b e r a

- 1) di dare mandato all'APSS di attuare, secondo quanto in premessa riportato, le disposizioni del decreto del Ministero della Salute 18 maggio 2021 (G.U. n. 161 del 7 luglio 2021) in ordine alle modalità organizzative per la prescrizione, l'esecuzione, l'utilizzo, il monitoraggio, le verifiche e i controlli dei test multigenici prognostici e/o predittivi nell'ambito del percorso di cura e di presa in carico multidisciplinare delle donne affette da carcinoma mammario ormonoresponsivo in stadio precoce;
- 2) di disporre, ai sensi di quanto previsto nel citato decreto ministeriale 18 maggio 2021, che la prescrizione dei test genomici di cui al precedente punto sia effettuata, previa valutazione multidisciplinare, in esenzione dalla compartecipazione alla spesa (codice 048), nell'ambito della rete clinica Breast Unit dell'APSS, nel rispetto delle modalità e dei requisiti per l'accesso previsti dal decreto in parola; l'interpretazione dei risultati del test genomico è garantita dalla equipe multidisciplinare della Breast Unit che ha in carico la paziente per l'indicazione, l'esecuzione e il follow up della eventuale chemioterapia adiuvante;
- 3) di individuare il coordinatore della rete clinica Breast Unit quale responsabile della rendicontazione sia ai fini del monitoraggio dell'utilizzo del fondo di cui all'art. 1, comma 479, della legge 30 dicembre 2020, n. 178, sia ai fini della verifica di appropriatezza e degli esiti clinici ottenuti con l'impiego dei test genomici in aggiunta ai parametri clinico-patologici, nonché dell'istruttoria della relazione annuale prevista dal decreto 18 maggio 2021 per l'attività di monitoraggio;
- 4) di trasmettere, in relazione a quanto disposto nei precedenti punti 1), 2) e 3), il presente provvedimento al Ministero della Salute (Direzione generale della prevenzione sanitaria), ai sensi di quanto previsto dal citato decreto ministeriale 18 maggio 2021;

- 5) di disporre, per le motivazioni riportate in premessa, l'introduzione nel servizio sanitario provinciale, su prescrizione nell'ambito della rete clinica aziendale Breast Unit e delle unità operative di ostetricia e ginecologia di APSS, in regime di esclusione dalla compartecipazione alla spesa (codice 048), del Panel test genetico esteso (non limitato a BRCA) rivolto a donne affette da neoplasia ovarica o mammaria che presentino forte familiarità, età molto giovane o isotipo particolare (es. triplo negativo) e che siano risultate non portatrici di mutazione BRCA 1 e 2;
- 6) di disporre, per quanto esposto in premessa, l'esenzione dalla compartecipazione alla spesa (codice D99) per l'esecuzione di interventi di sorveglianza attiva a beneficio dei soggetti con mutazione patogenetica dei geni oncosoppressori BRCA 1 e 2 o di altri geni associati a sindromi tumorali ereditarie ad alta e media penetranza (ad alto rischio genetico di sviluppare neoplasia alla mammella e all'ovaio), su prescrizione nell'ambito della rete clinica aziendale Breast Unit e delle unità operative di ostetricia e ginecologia di APSS;
- 7) di demandare all'APSS la costante verifica in ordine all'appropriatezza e all'efficacia delle attività e degli interventi di cui al presente provvedimento;
- 8) di dare atto che con il presente provvedimento si dà attuazione all'ordine del giorno n. 37 approvato dal Consiglio provinciale nella seduta del 25 luglio 2019 avuto riguardo degli specifici aspetti in esso trattati;
- 9) di dare atto che le attività di cui al presente provvedimento sono ricomprese nel Riparto inerente al funzionamento del servizio sanitario provinciale dell'anno 2021, di cui alla deliberazione della Giunta provinciale n. 2110 del 14 dicembre 2020.

Adunanza chiusa ad ore 11:49

Verbale letto, approvato e sottoscritto.

Non sono presenti allegati parte integrante

IL PRESIDENTE
Maurizio Fugatti

IL DIRIGENTE
Luca Comper