

GRUPPO DI LAVORO GENETICA ONCOLOGICA

CONDIZIONI MINIME PER LA CONSULENZA GENETICA IN ONCOLOGIA

G. Bianchi-Scarrà, M. Genuardi, B. Pasini, MG. Tibiletti, L. Varesco, coordinatore

“Documento elaborato, dopo discussione collegiale del gruppo di lavoro: Genetica Oncologica della Società Italiana di Genetica Umana, coordinato da Lidia Larizza ed Emilio Donti

PREMESSA

Negli ultimi dieci anni sono stati identificati numerosi geni responsabili di sindromi autosomiche dominanti, caratterizzate da un alto rischio di cancro. La potenziale disponibilità di test genetici specifici per tali patologie ha stimolato la domanda e l'offerta della consulenza genetica in oncologia (CGO). Tuttavia, il livello delle conoscenze scientifiche è diverso in ciascuna forma di “tumore ereditario”. Inoltre, i criteri per accedere alla CGO sono ancora in via di definizione, la validazione analitica e clinica della maggior parte dei test genetici è ancora in corso e l'efficacia degli interventi di prevenzione proposti ai soggetti che mostrano un aumento del rischio genetico è documentata solo in parte. Infine, i medici potenzialmente coinvolti nella richiesta di una CGO non hanno una formazione specifica sugli aspetti genetici e molecolari di queste malattie.

All'aumento delle capacità di analizzare le basi molecolari delle patologie tumorali ereditarie fanno riscontro attese relativamente lunghe, necessarie a comprendere l'impatto degli interventi preventivi sulla salute delle persone alle quali viene attribuito un aumento del rischio genetico. E' perciò necessario individuare soluzioni operative, che consentano di gestire in modo adeguato i problemi legati all'uso clinico dei test genetici in corso di validazione, senza negare l'accesso ai loro benefici, alle persone potenzialmente interessate. Questo obiettivo può essere realizzato se:

- Ai progressi di laboratorio (identificazione delle mutazioni geniche) si affianca la capacità di interpretare correttamente i risultati, in modo da assicurare il corretto uso delle evidenze scientifiche disponibili;
- la comunicazione di un possibile rischio genetico di sviluppare un tumore tiene conto della esigenza di comprendere non solo razionalmente, ma anche emotivamente, le implicazioni della consulenza;
- i benefici, i rischi e i costi, medici e non medici degli interventi messi in atto sono monitorizzati e valutati nel tempo, così da accumulare l'esperienza necessaria ad individuare gli interventi preventivi più adeguati.

Questo documento è in linea con i contenuti del documento del Gruppo di Lavoro SIGU sulla Consulenza Genetica e ha l'obiettivo di individuare:

1. gli **aspetti peculiari** della CGO;
2. le **condizioni minime** che debbono essere assicurate dai centri che intendano offrire un servizio di CGO.

La definizione di eventuali linee guida della SIGU per la CGO in specifiche patologie tumorali e sui requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi dei centri che offrono CGO viene rimandata a successive iniziative del sottogruppo di lavoro SIGUONC.

OBIETTIVI DELLA CGO

La CGO viene offerta ad una persona e, spesso, a più persone di una famiglia che sono, o ritengono di essere, a rischio di tumore, per la presenza di una predisposizione di tipo ereditario. Sono scopi della CGO:

1. valutare il rischio genetico individuale di tumore, sulla base delle conoscenze disponibili, compresi i test genetici, quando disponibili;
2. aiutare la persona che chiede la CGO a comprendere le basi scientifiche su cui si fondano il calcolo del rischio e le misure di sorveglianza proposte e ad integrare, nel modo migliore possibile, queste informazioni nell'anamnesi personale e familiare della malattia e nelle scelte individuali;
3. programmare le eventuali misure di sorveglianza clinica e strumentale (secondo le linee guida nazionali o internazionali o programmi locali di ricerca specificamente formalizzati ed approvati).

ASPETTI SPECIFICI DELLA CGO

La CGO è caratterizzata da alcuni aspetti peculiari:

- 1. Il rapporto tra i geni e il cancro è particolarmente complessa e le basi genetiche della suscettibilità ereditaria alla malattia sono state solo in parte definite.**

Il cancro è una malattia genetica della cellula somatica, nella quale comunque l'ambiente riveste una notevole importanza. E' noto che il genotipo costituzionale ha un ruolo primario nella definizione del rischio individuale in alcune sindromi mendeliane (cosiddetti 'tumori ereditari'). Queste forme rappresentano una percentuale limitata dei tumori e costituiscono il bersaglio specifico della CGO, perché in queste situazioni esiste un elevato rischio di malattia, dovuto alla mutazione germinale di alcuni geni noti. Tuttavia, la maggior parte delle aggregazioni familiari dei

tumori non sono inquadrabili in sindromi mendeliane e, in queste situazioni, l'eventuale coinvolgimento di specifici geni e/o meccanismi genetici nel rischio individuale di malattia rimane da provare. Proprio per questo motivo, numerose situazioni di aggregazione familiare di cancro ("tumori familiari") suscitano un forte interesse dal punto di vista della ricerca.

I tumori familiari sono frequenti nella popolazione e la maggior parte delle persone potenzialmente interessate alla CGO rientra in questa categoria. Il percorso assistenziale deve perciò prevedere la definizione dei protocolli di comportamento del centro che offre la CGO, relativamente all'accesso ai test genetici e ad eventuali misure di sorveglianza, non solo nel caso di tumore ereditario, ma anche nelle situazioni nelle quali la storia familiare non rientra nei criteri internazionalmente riconosciuti per le sindromi ereditarie. Questo intervento richiede competenze epidemiologiche specifiche e nel settore della prevenzione oncologica.

La CGO deve essere mantenuta separata dalla comunicazione collegata al reclutamento di soggetti ai fini della ricerca. Ciò non significa che durante la CGO non possa essere richiesta al consultante la disponibilità ad essere arruolato in un progetto di ricerca. E' tuttavia importante presentare distintamente, nel momento in cui viene offerta la CGO, le potenziali ricadute assistenziali (= utilità per il consultante), e quelle collegate alla ricerca (= interesse della comunità scientifica, possibile, ma solo ipotetica, utilità futura per il consultante).

2. La prevenzione, discussa durante la CGO, riguarda l'individuazione di eventuali azioni mediche utili a ridurre il rischio di cancro (riduzione della morbilità e/o mortalità) in soggetti non affetti, adulti e minori.

La CGO è richiesta, nella maggior parte dei casi, da persone non affette, che desiderano conoscere il rischio individuale o dei propri familiari di ammalare di tumore e le strategie utili a prevenire la malattia. Ciò richiama l'esigenza di confrontarsi con le conoscenze disponibili nel campo della prevenzione dei tumori, ogni volta in cui venga affrontato un percorso di CGO.

La prevenzione delle malattie è distinta in primaria, nel caso degli interventi che mirano a ridurre l'incidenza della malattia, e secondaria, nel caso degli interventi finalizzati a ridurre, attraverso la diagnosi precoce, le complicanze e la mortalità associate alla malattia.

Nella maggior parte delle malattie genetiche, la prevenzione è quasi sempre confinata nell'ambito della programmazione consapevole delle scelte riproduttive della coppia a rischio genetico (prevenzione primaria). Al contrario, la prevenzione dei tumori rappresenta un vasto e complesso settore della medicina che possiede specifici strumenti conoscitivi e d'attuazione.

La prevenzione secondaria dei tumori ha oggi un ruolo principale. Tuttavia, per la maggior parte dei tumori, l'efficacia delle misure clinico-strumentali potenzialmente disponibili è ancora oggetto di

studio e il livello delle conoscenze è variegato, a seconda del tipo di tumore e della fascia di rischio considerati.

Queste conoscenze non rientrano nel bagaglio professionale del genetista e, pertanto, è importante che la CGO sia svolta da genetisti con esperienza nel settore oncologico. Inoltre, è importante che la definizione dei percorsi della CGO sia fatta in collaborazione con specialisti in oncologia o in programmi di prevenzione dei tumori.

3. Il cancro è una malattia molto frequente nel mondo occidentale ed ha importanti valenze psico-sociali.

Qualora venga riconosciuta la presenza di una predisposizione ereditaria al cancro, la CGO deve aiutare il consultante a comprendere l'informazione relativa al rischio genetico (considerando l'intero arco di vita, spesso si tratta di un rischio elevato, il cui valore relativo è particolarmente alto in età inferiore, rispetto alla media dell'età d'insorgenza dei tumori nella popolazione generale).

Il processo di adattamento dell'individuo all'informazione ricevuta in occasione della CGO comprende l'adozione consapevole di eventuali comportamenti preventivi, anche se non è limitato a quest'ambito. Soprattutto quando l'informazione è supportata da un'analisi che identifichi il difetto genetico, responsabile del rischio di malattia, il percorso conoscitivo identifica un'informazione su una caratteristica biologica già presente, che diventerà o potrà diventare malattia nel futuro. Data la recente introduzione dei test genetici, non conosciamo ancora gli effetti psicologici a lungo termine di un'informazione di questo tipo, né le caratteristiche personali che potrebbero aiutarci a prevedere danni psicologici, negli anni successivi al test genetico.

E' importante quindi che, nell'identificare percorsi assistenziali della CGO, si tenga conto del fatto che fattori di natura non-medica potrebbero avere un ruolo rilevante nelle decisioni assunte dopo la CGO. In particolare, è auspicabile che i percorsi della CGO, che implicano l'utilizzazione dei test genetici possano essere identificati in collaborazione con psicologi che hanno maturato esperienza nella gestione di soggetti con malattie genetiche e/o tumorali.

ASPETTI PRATICI (CONDIZIONI MINIME DELLA CGO)

Sono state individuate le seguenti **condizioni minime per la CGO**:

1. definizione dei **percorsi della CGO**;
2. presenza di un'**equipe multidisciplinare**.

1. DEFINIZIONE DEI PERCORSI DELLA CGO

Ciascun centro che intenda offrire un servizio di CGO deve definire i propri percorsi di consulenza, precisando, sotto forma di procedure diagnostico-consultive scritte:

- i criteri d'accesso alla CGO, le modalità di contatto dell'utente e dei suoi familiari;
- i criteri diagnostici per le diverse fasce di rischio e per l'uso di eventuali test genetici;
- le caratteristiche dei test genetici proposti (laboratori di riferimento, informatività, tempi di esecuzione);
- i programmi di sorveglianza consigliati o discussi come opzioni alternative, per le diverse fasce di rischio e, eventualmente, dopo l'acquisizione del risultato del test genetico.

Criteri e modalità d'accesso

Per importanti settori di patologia (ad es. tumore del colon-retto e della mammella) non sono oggi disponibili criteri d'accesso alla CGO, validati da studi ad hoc. Ciò non significa che non siano disponibili criteri d'accesso alla CGO per sindromi ereditarie che interessano specifiche patologie tumorali, ma piuttosto che i criteri oggi proposti in centri nazionali ed esteri sono basati su scelte effettuate principalmente con lo scopo di identificare criteri ottimali sotto il profilo dei benefici, dei rischi e dei costi (in generale sono criteri di selezione relativamente ampi).

Una corretta impostazione di quest'aspetto è importante, al fine di stabilire una corretta relazione con i singoli soggetti ai quali è fornita la CGO. Dato che non è ancora chiaro chi può trarre vantaggio dalla CGO, molte persone sono indirizzate dal loro medico di famiglia alla CGO (o verranno spontaneamente, una volta che i potenziali utenti saranno informati della sua esistenza), per sapere se possono beneficiare di questo servizio. La risposta a questa domanda preliminare è di fatto una consulenza genetica preliminare, diretta alle persone attualmente ritenute a basso rischio genetico, cioè con un rischio di malattia sovrapponibile a quello della popolazione generale. Tuttavia, la risposta a questa domanda potrà cambiare nel tempo, in relazione all'acquisizione di nuove conoscenze e, soprattutto, nel caso in cui nuovi eventi significativi di malattia neoplastica si verificassero nella famiglia. La fase di accesso alla CGO deve essere, quindi, gestita in modo da rispondere alla domanda, anche se "impropria", di una CGO, fornendo elementi completi di interpretazione del servizio reso (ad es. per evitare che una diagnosi di un basso rischio genetico per un tumore frequente nella popolazione venga percepita in modo errato, distogliendo la persona dall'assumere misure di prevenzione opportune per la sua età, in quanto si ritiene "non a rischio").

Soprattutto in questo contesto può essere importante sviluppare in Italia percorsi formativi che, creando figure professionali analoghe a quelle di *genetic counsellor* e *genetic nurse* attivi in altri

paesi, consentano la partecipazione di personale non laureato con adeguate conoscenze in genetica, oncologia e consulenza oncogenetica, ad alcune fasi della CGO.

Diagnosi

La diagnosi di 'tumore ereditario' deve essere basata sulla presenza di criteri riconosciuti internazionalmente come minimi per tale diagnosi.

La verifica della storia familiare di tumore mediante l'acquisizione della relativa documentazione clinica è un passaggio molto importante della diagnosi nella CGO.

Test genetici

L'offerta di test genetici deve essere in accordo con quanto definito dalle linee guida nazionali o internazionali per ciascuna specifica patologia e per ogni tipo di test genetico (ad es. test diagnostico, test presintomatico, test predittivo) (per una definizione dei test genetici si veda il documento sui Test Genetici dell'ISS, 1999 e della Glaxo-SIGU, 2000). E' prevedibile che, in molti casi, i test genetici saranno introdotti nella CGO quando molti dati sulle modalità del loro uso saranno ancora di tipo preliminare. E' importante, soprattutto in queste ultime situazioni, che le evidenze disponibili siano discusse in colloqui dedicati, che devono precedere l'esecuzione del prelievo ematico (colloqui pre-test periodo di 'riflessione' di alcune settimane prelievo ematico). Inoltre, particolare attenzione deve essere posta nelle situazioni in cui viene presa in considerazione l'esecuzione di test genetici su minori o la diagnosi prenatale.

L'interpretazione del test genetico deve essere effettuata da personale esperto. Inoltre, deve essere discusso in modo approfondito il significato di un eventuale test genetico 'negativo' (= nessuna alterazione rilevata dal test eseguito), quando l'analisi sia rivolta all'identificazione della mutazione responsabile del rischio di ricorrenza di un tumore in una famiglia. In questi casi, anzichè 'negativo', il risultato del test genetico dovrebbe essere definito 'non informativo', perchè la mancata identificazione di una mutazione può dipendere da motivi di natura tecnica (bassa sensibilità analitica) o dall'eterogeneità genetica (attualmente sono noti solo alcuni dei geni responsabili delle forme ereditarie di tumore).

Il modulo di consenso informato al test genetico deve contenere l'oggetto specifico del consenso richiesto (ad es. il gene/i indagato/i, il tipo di test effettuato, se sia prevista la conservazione del materiale genetico). Il consenso informato scritto deve essere controfirmato dalla persona responsabile della CGO che ha raccolto il consenso, ed una copia firmata deve essere consegnata al consultante.

Programmi di sorveglianza

Le misure di sorveglianza discusse nella CGO per le varie fasce di rischio devono accordarsi con quanto definito dalle linee guida nazionali o internazionali per ciascuna specifica patologia. In assenza di tali linee guida, le misure di sorveglianza dovranno essere predefinite all'interno di protocolli sperimentali propri del centro che offre la CGO. In questo caso, nella relazione scritta consegnata al termine della consulenza stessa deve essere contenuto un riferimento esplicito alla natura sperimentale delle indicazioni proposte e alle basi razionali delle stesse.

Ricerca

Il coinvolgimento in progetti di ricerca deve essere illustrato in maniera ben distinta dai contenuti del servizio clinico fornito. Se il soggetto sottoposto alla CGO è eleggibile in uno studio attivo presso il centro che offre la CGO, è necessario che gli siano illustrati in maniera chiara, comprensibile e conforme a quanto indicato nel protocollo di ricerca approvato dal Comitato Etico di competenza il rationale, gli obiettivi, i metodi ed il tipo di coinvolgimento richiesto. La ricerca non riguarda solo l'analisi delle possibili basi molecolari dei tumori ereditari e familiari, ma anche gli aspetti epidemiologici e clinici indispensabili a valutare l'impatto, nel tempo, delle azioni messe in essere. E' importante coinvolgere le persone, alle quali sono stati proposti programmi di sorveglianza, in base alla presenza di un aumento del rischio genetico, eventualmente fondato sul risultato di un test genetico, in studi finalizzati a raccogliere nel tempo osservazioni utili a documentare il risultato dell'attività del servizio di CGO in termini di salute "guadagnata" a fronte dei danni (e dei costi) sostenuti. I centri che intendono offrire servizi clinici di CGO devono, quindi, essere in grado di gestire programmi per valutare l'attività di prevenzione svolta/indotta. E' auspicabile che questi centri si attivino per promuovere studi collaborativi nazionali e/o internazionali in questo settore.

La partecipazione a qualunque programma di ricerca, sia esso di tipo biomolecolare o clinico-epidemiologico, è comunque subordinata alla sottoscrizione di un modulo di consenso informato, strutturato secondo linee guida elaborate a livello nazionale e/o dai Comitati Etici delle istituzioni in cui operano i Servizi di CGO.

2. PRESENZA DI UN'EQUIPE MULTIDISCIPLINARE

In relazione agli aspetti peculiari della CGO, i centri che offrono questo servizio devono avvalersi di professionisti con competenze integrate, tra cui genetisti, specialisti di medicina preventiva, diagnosi e cura dei tumori e psicologi. Inoltre, i centri devono individuare i laboratori di riferimento accreditati per l'esecuzione dei test genetici.

E' auspicabile che si sviluppino in Italia percorsi formativi e d'aggiornamento periodico che, fornendo a ciascuno dei professionisti coinvolti gli strumenti conoscitivi per comprendere i problemi connessi agli altri aspetti della CGO, integrino le professionalità in modo ottimale.

La presenza di più specialisti è necessaria sia nella fase di definizione dei percorsi della CGO, sia nelle fasi della loro gestione e valutazione. Pertanto, ogni servizio deve avere una lista di consulenti, interni o esterni, e deve formalizzare le reciproche competenze e le responsabilità dei collaboratori.

La responsabilità delle varie fasi del percorso della CGO (diagnosi genetica, esecuzione del test, controlli clinico-strumentali per la diagnosi precoce, interventi di chirurgia profilattica) si configura come responsabilità d'equipe.

E' possibile individuare servizi di CGO con diverso livello di complessità, ai quali possono corrispondere diverse strutture organizzativo-gestionali e diversi bacini d'utenza (regionali, sovraregionali, nazionali).

Il grado di complessità della CGO dipende, in parte, dal tipo di tumore/i coinvolti e, pertanto, la definizione dei diversi livelli della CGO viene rimandata alle successive iniziative specifiche del sottogruppo SIGUONC, per i diversi settori di patologia tumorale

Relativamente agli aspetti organizzativo-gestionali (ad es. ruolo delle diverse figure nei momenti di contatto diretto con il consultante), non esistono modelli riconosciuti come ottimali da studi dedicati. Pertanto, rientra nei compiti dei singoli centri la decisione di adottare protocolli che prevedano la presenza costante di una o più figure professionali durante i colloqui con il consultante. E' ragionevole pensare che percorsi gestionali, che prevedono il coinvolgimento costante di più figure professionali, possano essere utili nell'affrontare alcuni specifici aspetti, come la chirurgia profilattica e la diagnosi prenatale o la diagnosi sui minori.

L'organizzazione dei servizi di CGO deve tenere conto della tipologia e della numerosità delle prestazioni da erogare. La definizione di linee guida SIGU sui requisiti strutturali, tecnici e organizzativi dei servizi di diverso livello (ad es. ambulatori di CGO sul territorio, centri di riferimento regionali, centri di riferimento nazionale) viene rimandata ad iniziative del sottogruppo SIGUONC, concomitanti o successive a quelle relative ai diversi settori di patologia.

20 febbraio, 2001