



Prot. 05/21



ALLEGATO A

Bando 2020-2021 - Programma 5 per mille anno 2018-19 PROGETTI DI RICERCA DI RETE (PRR)

Tematica:

- Prevenzione e diagnosi precoce dei **tumori della mammella**

Endpoints primari:

a-d) Istituire sul territorio punti di riferimento LILT qualificati per l'identificazione di soggetti con tumori della mammella a carattere ereditario e dei loro familiari ad alto rischio oncologico al fine di favorire adeguati programmi di prevenzione oncologica finalizzati alla diagnosi precoce e alla riduzione dell'incidenza dei tumori tipicamente associati alle sindromi ereditarie della mammella; ottimizzazione dei PDTA dei tumori ereditari della regione Campania in armonia con quanto avviene nelle strutture del SSN per contribuire a ridurre in maniera sostanziale le liste di attesa. Fare Rete con Centri di Riferimento Nazionale per la diagnosi e cura delle neoplasie della mammella a carattere ereditario, al fine di facilitare ed ottimizzare l'accesso dei pazienti alle procedure diagnostiche e terapeutiche anche innovative e di ottimizzare l'accesso ai programmi di prevenzione oncologica specifici per i soggetti sani ad alto rischio.

e) Realizzare iniziative qualificate per implementare la cultura della prevenzione Oncologica nella Comunità, mediante la realizzazione di materiale educativo per i pazienti con tumori ereditari della mammella e dei loro familiari sani a rischio; il fine ultimo è quello di implementare le iniziative di prevenzione oncologica nel territorio con un coinvolgimento diretto delle Associazioni territoriali. Particolare attenzione sarà rivolta alle proposte progettuali qualificate di Associazioni Regionali LILT operative in territori dove sono state registrate gravi carenze organizzative e di accesso agli screening per la prevenzione delle forme ereditarie della mammella in linea con il PDTA regionale.

Associazioni Provinciali LILT operative, afferenti alla Rete:

(Indicare le associazioni ed i responsabili referenti, dati anagrafici, recapiti)

- LILT – Associazione Provinciale di NAPOLI – Presidente Prof. Adolfo D'Errico Gallipoli nato a Napoli il 23/09/1951 – sede via Mariano Semmola, 53 c/o Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale, 80131 Napoli; Telefono 0815466888 FAX 0815466888 E-Mail presidente@legatumorinapoli.it PEC liltnapoli@pec.it
- LILT – Associazione Provinciale di BENEVENTO – Presidente Sig. Salvatore Francione nato ad Apice (BN) il 09/01/1956 - sede: Via Martiri D'Ungheria 21, 82100 Benevento; telefono 0824/313799 3341481137, FAX 0824313799 E-Mail liltbn@virgilio.it PEC lilt@pecililtbn.it
- LILT – Associazione Provinciale di CASERTA – Presidente Dr.ssa Angela Maffeo nata a Ruviano (Ce) il 27/06/1958 sede Corso Trieste 192, Caserta; Telefono 3332736202; FAX 08231984057 E-Mail caserta@lilt.it PEC liltcaserta@pec.it

Strutture/ambulatori/laboratori del SSN afferenti al PRR eventualmente coinvolte

specificare le strutture del SSN coinvolte, le modalità di coinvolgimento, allegare dichiarazione autorizzativa alla partecipazione al PRR redatta e firmata dalla Direzione Sanitaria dell'Ente pubblico coinvolto *(indicare i responsabili coordinatori delle attività cliniche, titolo, dati anagrafici completi, recapito)*

- Prof. Michelino De Laurentiis, nato il 28/12/1963 ad Acerra (NA) , specialista in Oncologia, dottore di ricerca in Oncologia – Dirigente Medico di II livello dell'UOC di Oncologia Clinica Sperimentale di Senologia e Direttore del Dipartimento Corp-S assistenziale e di ricerca dei percorsi oncologici del Distretto Toracico - INT Fondazione IRCCS G. Pascale Napoli, via Mariano Semmola, 53 – 80131 Napoli; Telefono 0815903699; inoltre è Professore Aggregato presso il Dipartimento di Endocrinologia ed Oncologia Molecolare e Clinica – Università degli Studi di Napoli "Federico II"
- Dott.ssa Matilde Pensabene, nata ad Avellino il 14/03/1973, Specialista in Oncologia, Dottore di Ricerca in Endocrinologia e Oncologia Molecolare - Dirigente medico I livello, dipendente a tempo indeterminato c/o INT IRCCS Fondazione G. Pascale Napoli, via M. Semmola, 53 80131 Napoli – Telefono 0815903699

Chi presenta il PRR: Prof. Adolfo D'Errico Gallipoli

Esperto Coordinatore e responsabile di tutte le attività del PRR:
(Principal investigator responsabile del PRR)

Si allega curriculum vitae del Dr. Michelino De Laurentiis e della Dr.ssa Matilde Pensabene

- Nunziato M, Starnone F, Lombardo B, **Pensabene M**, Condello C, Verdesca F, Carlomagno C, De Placido S, Pastore L, Salvatore F, D'Argenio V. Fast Detection of a BRCA2 Large Genomic

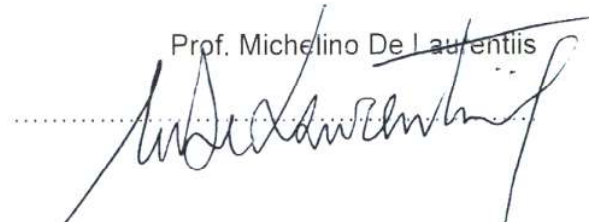
Duplication by Next Generation Sequencing as a Single Procedure: A Case Report. *Int J Mol Sci*. 2017 Nov 22;18(11).

- Arpino G, **Pensabene M**, Condello C. et al. Tumor characteristics and prognosis in familial breast cancer. *BMC Cancer*. 2016 Nov 29;16(1):924
- **Pensabene M**, Condello C, Carlomagno C. et al. Two novel sequence variants in MSH2 gene in a patient who underwent cancer genetic counseling for a very early-onset epithelial ovarian cancer. *Hered Cancer Clin Pract*. Sep 6; 14 (1), 2016
- Gargiulo P, **Pensabene M**, Milano M. et al. Long-term survival and BRCA status in male breast cancer: a retrospective single-center analysis. *BMC Cancer*, Jul 4 (16), 2016
- Podo F, Santoro F, Di Leo G, Manoukian S, de Giacomi C, Corcione S, Cortesi L, Carbonaro LA, Trimboli RM, Cilotti A, Preda L, Bonanni B, **Pensabene M**, Martincich L, Savarese A, Contegiacomo A, Sardanelli F. Triple-Negative versus Non-Triple-Negative Breast Cancers in High-Risk Women: Phenotype Features and Survival from the HIBCRIT-1 MRI-Including Screening Study. *Clin Cancer Res*. 2016;22(4):895-904.
- **Pensabene M**, Ruocco R, Cerillo I. et al. Management of patients with BRCA1/2-associated breast cancer. In *Cancer Breaking News* (volume 3, n. 1, giugno 2015)
- Rescigno P, Cerillo I, Ruocco R, Condello C, De Placido S, **Pensabene M**. New hypothesis on pathogenesis of ovarian cancer lead to future tailored approaches. *Biomed Res Int*. 2013;2013:852839. doi: 10.1155/2013/852839
- Pepe S, **Pensabene M**, Condello C. Modifiers of risk in BRCA1/2 mutation carriers. *Current women's health review* 2012; 8 (1):23-29
- **Pensabene M**, Spagnoletti I, Capuano I. et al. Reply to *BRCA2* splice site mutations in an Italian breast/ovarian cancer family. *Ann Oncol* 2009; 20: 1285-1286
- **Pensabene M**, Spagnoletti I, Capuano I. et al. Two mutations in a woman who underwent oncogenetic counseling. *Ann Oncol* 2009; 20 (5): 874-878.
- Marroni F, Cipollini G, Peissel B, D'Andrea E, **Pensabene M**. et al. Reconstructing the genealogy of BRCA1 founder mutation by phylogenetic analysis. *Ann Hum Genet* 2008; 72 (3): 310-318.
- Condello C, Gesuita R, **Pensabene M**, et al. Distress and family functioning in oncogenetic counselling for hereditary and familial breast and/or ovarian cancers. *J Genet Couns* 2007; 16: 625-634
- Contegiacomo A, **Pensabene M**, Capuano I, et al. on behalf of the Italian Network on Hereditary Breast Cancer. Comment on "Cancer Genetic Counseling" by Mandich et al. (*Ann Oncol* 2005; 16: 171). *Ann Oncol* 2005; 16 (7): 1208-1209
- Contegiacomo A, **Pensabene M**, Capuano I, et al. on behalf of the Italian Network on Hereditary Breast Cancer. An oncologist-based model of cancer genetic counselling for hereditary breast and ovarian cancer. *Ann Oncol* 2004; 15 (5): 726-732.
- Podo F, Sardanelli F, Canese R, et al. The Italian multi-centre project on evaluation of MRI and other imaging modalities in early detection of breast cancer in subjects at high genetic risk. *J Exp Clin Cancer Res* 2002;21(3 Suppl):115-124.
- Aceto G, Di Fulvio P, Stuppia L, Veschi S, Contegiacomo A, **Pensabene M**, et al. Gene Symbol: BRCA1. Disease: Breast/Ovarian Cancer. *Hum Genet* 2002; 110: 294-295.
- Crispo A, Barba M, D'Aiuto G, **De Laurentiis M**, Grimaldi M, Rinaldo M, Caolo G, D'Aiuto M, Capasso I, Esposito E, Amore A, Di Bonito M, Botti G, Montella M. Molecular profiles of screen detected vs. symptomatic breast cancer and their impact on survival: results from a clinical series. *BMC Cancer*. 2013 Jan 10;13:15. doi: 10.1186/1471-2407-13-15.

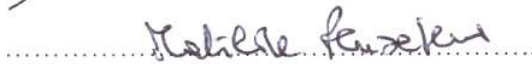
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, **De Laurentiis M**, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martin M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Pivot X, Sondhi M, Wang Y, Chakravartty A, Rodriguez-Lorenc K, Taran T, Jerusalem G. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):514-524. doi: 10.1056/NEJMoa1911149. Epub 2019 Dec 11.
- Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, Hurvitz SA, Chow L, Sohn J, Lee KS, Campos-Gomez S, Villanueva Vazquez R, Jung KH, Babu KG, Wheatley-Price P, **De Laurentiis M**, Im YH, Kuemmel S, El-Saghir N, Liu MC, Carlson G, Hughes G, Diaz-Padilla I, Germa C, Hirawat S, Lu YS. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Jul;19(7):904-915. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4. Epub 2018 May 24.
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, **De Laurentiis M**, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martin M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Pivot X, Vidam G, Wang Y, Rodriguez Lorenc K, Miller M, Taran T, Jerusalem G. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 20;36(24):2465-2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909. Epub 2018 Jun 3.
- Gerratana L, Basile D, Buono G, De Placido S, Giuliano M, Minichillo S, Coinu A, Martorana F, De Santo I, Del Mastro L, **De Laurentiis M**, Puglisi F, Arpino G. Androgen receptor in triple negative breast cancer: A potential target for the targetless subtype. *Cancer Treat Rev*. 2018 Jul;68:102-110. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.06.005. Epub 2018 Jun 11.
- Schettini F, De Santo I, Rea CG, De Placido P, Formisano L, Giuliano M, Arpino G, **De Laurentiis M**, Puglisi F, De Placido S, Del Mastro L. CDK 4/6 Inhibitors as Single Agent in Advanced Solid Tumors. *Front Oncol*. 2018 Dec 12;8:608. doi: 10.3389/fonc.2018.00608. eCollection 2018.
- Buono G, Gerratana L, Bulfoni M, Provinciali N, Basile D, Giuliano M, Corvaja C, Arpino G, Del Mastro L, De Placido S, **De Laurentiis M**, Cristofanilli M, Puglisi F. Circulating tumor DNA analysis in breast cancer: Is it ready for prime-time? *Cancer Treat Rev*. 2019 Feb;73:73-83. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.01.004. Epub 2019 Jan 11.

Napoli, 14/12/2020

Prof. Michelino De Laurentiis



Dr. Matilde Pensabene



Titolo del progetto:

Identificazione e gestione delle pazienti con tumori ereditari della mammella e dei familiari sani ad alto rischio oncologico

Descrizione

a) Razionale

I tumori della mammella sono rappresentati da forme sporadiche ed eredo-familiari. Le forme ereditarie rappresentano il 5-10%. Essi sono correlati, prevalentemente, a mutazioni germinali dei geni BRCA1/2 e presentano caratteristiche cliniche peculiari, contraddistinte dallo sviluppo del tumore in più membri della stessa famiglia appartenenti a generazioni diverse, dalla diagnosi in età più precoce rispetto all'età tipica di sviluppo della corrispondente forma sporadica; frequentemente si presentano bilateralmente o coinvolgono più organi.

Nella pratica clinica oncologica è necessario riconoscere le forme ereditarie dei tumori della mammella per le implicazioni in ambito preventivo, oltre alle più recenti acquisizioni in ambito terapeutico. In particolare, l'alto rischio oncologico per i soggetti con predisposizione genetica BRCA-correlata, impone una loro adeguata e capillare identificazione in modo da offrire idonei programmi di prevenzione oncologica, sia primaria che secondaria. Si tratta solitamente di donne giovani inserite attivamente nella società che comunemente sono escluse per età dai programmi di screening senologico di popolazione, essendo quest'ultimi rivolti ad una popolazione target a partire dai 49 anni.

Considerando la complessità della problematica oncologica eredo-familiare per gli aspetti oncologici e psicosociali, il counseling oncogenetico rappresenta l'intervento specialistico più idoneo per l'identificazione dei pazienti con tumori ereditari, per la gestione delle fasi pre- e post-test genetico e per il *management* clinico sia dei pazienti che dei loro familiari sani ad alto rischio. Tuttavia, è indispensabile l'integrazione tra i servizi specialistici assistenziali che erogano tale tipo di prestazione che richiede un'alta specializzazione e gli operatori a livello territoriale che rappresentano l'interfaccia con l'utenza. La creazione di un network territorio-struttura specialistica può consentire un miglioramento del percorso di identificazione e gestione di soggetti a rischio oncologico su base genetica per lo sviluppo di tumori tipici della sindrome ereditaria identificata.

b) Introduzione

Il presente progetto si propone di attuare una stretta collaborazione tra le 3 Associazioni provinciali della LILT, coinvolte nel progetto (sede provinciale di Napoli, Benevento e Caserta), deputate all'identificazione di potenziali pazienti con sospetto di una forma

ereditaria di tumore della mammella e i loro familiari sani ad alto rischio, e il gruppo oncologico multidisciplinare (GOM) dei tumori ereditari dell'INT – IRCCS Fondazione G. Pascale di Napoli, deputato al management complessivo di tali famiglie. In particolare, presso l'INT – IRCCS Fondazione G. Pascale di Napoli viene offerto un servizio di counseling oncogenetico specifico per le sindromi ereditarie della mammella attraverso un ambulatorio dedicato ai “tumori ereditari della mammella” che afferisce all'Unità Operativa Complessa di Oncologia Clinica Sperimentale di Senologia. L'ambulatorio è gestito da personale dedicato con specifica expertise nel settore dei tumori eredo-familiari in grado di offrire alle pazienti e ai loro familiari sani ad alto rischio, un percorso di presa in carico complessiva, mediante una fase pre-test di corretto inquadramento clinico, mediante la definizione a livello molecolare con il test genetico ed, infine, mediante un'adeguata gestione dei soggetti a rischio oncologico attraverso l'integrazione di diverse strategie preventive (sorveglianza clinico-strumentale intensiva, farmacoprevenzione, chirurgia profilattica). Inoltre, gli utenti sono supportati durante tutto il percorso di presa in carico da psico-oncologi anch'essi con una formazione specialistica in tale settore.

c) Definizione della Rete ed organizzazione logistica

Nella mappa sottostante sono indicate le unità operative che saranno coinvolte nel progetto di rete (PRR)*

d) Materiali e metodi

Criteri di selezione per l'invio dei pazienti con tumore della mammella al counseling Oncogenetico (presso le Associazioni Provinciali della LILT)

I pazienti saranno considerati eleggibili per il counseling oncogenetico in caso di:

- tumore della mammella ed almeno un parente di primo grado (madre, sorella, figlia) o di secondo grado (nonna paterna/materna, zia materna/paterna) con tumore della mammella a qualsiasi età;
- tumore della mammella ad insorgenza precoce (prima dei 45 anni);
- tumore della mammella bilaterale;
- tumore della mammella triplo negativo diagnosticato in età <60 anni;
- tumore della mammella e dell'ovaio nello stesso paziente;
- tumore della mammella maschile;
- tumori sierosi di alto grado dell'ovaio a prescindere dall'età e dalla familiarità.

Modello operativo di Counseling Oncogenetico (presso Ambulatorio Tumori Ereditari Mammella – UOC di Oncologia Clinica Sperimentale di Senologia - INT

IRCCS G. Pascale Napoli)

Il modello operativo di counseling oncogenetico utilizzato presso l'UOC di Oncologia Clinica Sperimentale di Senologia – INT IRCCS G Pascale di Napoli rappresenta un'evoluzione di un modello di counseling oncogenetico a *multistep*, adottato da quattro centri italiani nell'ambito di progetti di ricerca ministeriali (COFIN 1999; PRIN 2001) (Contegiacomo et al., *Ann Oncol* 2004; Pepe et al. *Core Curriculum* 2011). Infatti, il modello operativo di counseling oncogenetico proposto con il presente progetto prevede due fasi: fase pre-test genetico e fase post-test genetico, per rispondere alle esigenze di effettuare il test genetico in tempi brevi, grazie alla metodologia Next Generation Sequencing (NGS), salvaguardando i contenuti sostanziali del counseling oncogenetico e l'obiettivo di favorire l'autodeterminazione consapevole di ciascun paziente rispetto alla scelta del test genetico. L'evoluzione del modello operativo di counseling nasce dalla considerazione che, attualmente, l'utilizzo del test genetico per l'analisi molecolare dei geni BRCA1/2 nei casi con sospetto clinico di ereditarietà è indispensabile per l'offerta di un corretto inquadramento e conseguente trattamento sin dalla fase della diagnosi. Infatti, l'eventuale identificazione di stato di portatore di una mutazione patogenetica comporta la possibilità di fruire del dato genetico di predisposizione per la pianificazione del trattamento chirurgico più adatto. Se la paziente è motivata può affrontare una scelta di chirurgia profilattica controlaterale (prevenzione primaria) contestualmente alla chirurgia di elezione per la diagnosi oncologica. Inoltre, un test genetico positivo per mutazione patogenetica predisponente allo sviluppo di tumori consente altresì di pianificare un corretto iter di prevenzione oncologica oltre ai trattamenti sistemici e al successivo follow-up oncologico routinario. Inoltre, è estremamente indispensabile l'identificazione dei familiari sani ad alto rischio oncologico per le implicazioni preventive.

Programma di Prevenzione oncologica mediante la presa in carico multidisciplinare (Gruppo Oncologico Multidisciplinare coinvolto nella gestione dei tumori ereditari della mammella c/o INT IRCCS Fondazione G. Pascale Napoli)

Un aspetto peculiare della presa in carico, messa in atto per le pazienti con tumori ereditari della mammella e dei loro familiari sani a rischio, è l'approccio multidisciplinare. E' necessario l'intervento di diverse competenze considerando che nell'ambito del counseling vengono impiegate tecnologie diagnostiche complesse, procedure medico-legali specifiche e misure di prevenzione sia medica che chirurgica. Nella gestione dei pazienti con tumori ereditari entrano in gioco diverse figure professionali quali ad esempio l'oncologo, il genetista, lo psicologo, il biologo molecolare, il ginecologo, il chirurgo

senologo, il chirurgo oncoplastico, il radiologo. Considerando la necessità di una specifica competenza nel *management* dei tumori eredo-familiari e la necessità di fornire informazioni aggiornate rispetto ai metodi diagnostici ed alle opzioni di prevenzione e di trattamento disponibili, il coinvolgimento di gruppo oncologico multidisciplinare, costituito da professionisti esperti nel settore dei tumori ereditari, ha un ruolo chiave nell'intero percorso di counseling oncogenetico, dall'identificazione alla gestione del rischio.

Per la complessità della problematica dei tumori eredo-familiari anche sul piano psico-sociale oltre che oncologico, è fondamentale il coinvolgimento dello psiconcologo nell'équipe multidisciplinare, con il ruolo di promuovere l'autodeterminazione consapevole circa la scelta del test genetico e delle opzioni preventive, quali ad esempio la sorveglianza e/ola chirurgia profilattica, il miglioramento del senso di autoefficacia e il contenimento dell'impatto intrapsichico e interpersonale della problematica oncologica eredo-familiare.

e) Descrizione dettagliata del progetto, della sua finalità, delle attività previste e delle potenziali ricadute positive sul SSN.

Identificazione dei soggetti a rischio (presso le Associazioni Provinciali della LILT)

Gli operatori delle Associazioni Provinciali della LILT coinvolti nel progetto, previo un adeguato training, effettueranno la selezione delle pazienti con tumori della mammella con sospetta predisposizione genetica a partire dalla popolazione afferente agli ambulatori di prevenzione delle Associazioni Provinciali della LILT coinvolte nel progetto stesso, sulla base di una scheda predisposta ad hoc che riproduce i criteri di selezione enunciati. La scheda verrà compilata a partire dal paziente, previa compilazione del consenso informato. Ogni scheda prevede un codice numerico del soggetto censito. La decodifica con cognome e nome dei casi censiti sarà appannaggio del medico referente locale della Associazione provinciale della LILT e dovrà essere trattata nel rispetto delle norme sulla privacy.

A seguito di una valutazione di primo livello dei pazienti con tumore della mammella a carattere eredo-familiare da parte del referente per il progetto presso le Associazioni Provinciali della LILT, è previsto l'invio della scheda compilata all'UOC di Oncologia Clinica Sperimentale di Senologia "Ambulatorio Tumori Ereditari Mammella". Dal centro specialistico deriverà l'indicazione al counseling oncogenetico e verrà programmato un primo appuntamento ambulatoriale.

Attività di Counseling Oncogenetico (presso Ambulatorio Tumori Ereditari Mammella – UOC di Oncologia Clinica Sperimentale di Senologia - INT IRCCS G.

Pascale Napoli)

Le pazienti, selezionate presso le sedi Provinciali della LILT, verranno indirizzate presso l'ambulatorio dei Tumori Ereditari della mammella operativo presso l'UOC di Oncologia Clinica Sperimentale di Senologia dell'INT IRCCS Fondazione G. Pascale di Napoli.

Nella fase di counseling pre-test verrà effettuato un corretto inquadramento diagnostico attraverso l'acquisizione dell'anamnesi oncologica personale e familiare più dettagliata, verrà ricostruito l'albero genealogico e la paziente verrà sottoposta al prelievo di sangue per l'analisi molecolare dei geni BRCA1/2. In casi selezionati, qualora il test genetico dovesse risultare negativo, verrà presa in considerazione l'opportunità di approfondire mediante un pannello genico. Nella fase post-test si discuterà con l'utente delle possibilità preventive disponibili in accordo con l'esito del test genetico. Nei casi di soggetti portatori di mutazioni patogenetiche dei geni BRCA1/2 verrà offerta la possibilità di aderire ad un programma di prevenzione oncologica direttamente presso l'Istituto Nazionale Tumori, attraverso il coinvolgimento dei diversi professionisti del Gruppo Oncologico Multidisciplinare dei Tumori Ereditari.

Nel caso di test genetico positivo, il counseling pre-test sarà offerto ai familiari consanguinei per la identificazione dei familiari a rischio.

Obiettivi:

1. creazione di un network tra sedi provinciali della LILT e INT G. Pascale di Napoli per la identificazione e gestione delle pazienti con tumori ereditari della mammella e dei loro familiari sani a rischio

2. offerta di programmi di prevenzione oncologica personalizzati

Ai soggetti carrier di mutazioni patogenetiche dei geni BRCA1/2 verrà offerto un programma di prevenzione oncologica in linea con il decreto ad hoc della Regione Campania (n. 100 del 5 dicembre 2019) che prevede l'attribuzione dell'apposito codice di esenzione ticket D97 "Sorveglianza dei soggetti con mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2", valido sia per la sorveglianza clinico-strumentale intensiva che per gli interventi di chirurgia profilattica.

3. implementazione di un percorso standardizzato di presa in carico delle pazienti con tumore della mammella ereditario e loro familiari a rischio in accordo con il PDTA regionale dei tumori ereditari

4. realizzazione di materiale educativo per promuovere la conoscenza dei tumori ereditari della mammella e delle opzioni preventive disponibili da distribuire presso le Associazioni Provinciali della LILT coinvolte nel progetto.

Ricadute sul Sistema Sanitario Regionale (SSR) della Campania e sul Sistema Sanitario Nazionale (SSN)

Si prevede una ricaduta in termini di prevenzione oncologica per i soggetti ad alto rischio in quanto geneticamente predisposti con un impatto significativo sia a livello del Sistema Sanitario Regionale (SSR) che sul Sistema Sanitario Nazionale (SSN). La stretta collaborazione tra il centro specialistico dell'INT di Napoli e le Associazioni Provinciali della LILT ha la finalità, infatti, di creare un network funzionale alla realizzazione dei percorsi diagnostici, enunciati dal PDTA dei tumori ereditari, mediante l'applicazione di un modello di presa in carico ben dettagliato che si pone all'avanguardia a livello del panorama sanitario nazionale.

f) Eventuali risultati preliminari se presenti, e descrizione dei risultati attesi con indicazione dei tempi previsti per l'ottenimento degli end-points specifici (*milestones*)

I risultati attesi, attuando il presente Progetto di Ricerca di Rete, ineriscono alla creazione di un network tra le 3 sedi provinciali della LILT (Napoli, Caserta, Benevento) e l'INT IRCCS Fondazione G. Pascale di Napoli al fine di ottimizzare l'identificazione dei pazienti con tumori ereditari della mammella e offrire loro ed ai loro familiari sani ad alto rischio un'adeguata gestione, mediante l'offerta di un servizio di counseling oncogenetico, mediante l'offerta del test genetico e mediante la realizzazione di programmi di prevenzione specifici per prevenzione secondaria e/o primaria in linea con le linee guida nazionali ed internazionali, oltre che con il PDTA dei Tumori ereditari della Regione Campania.

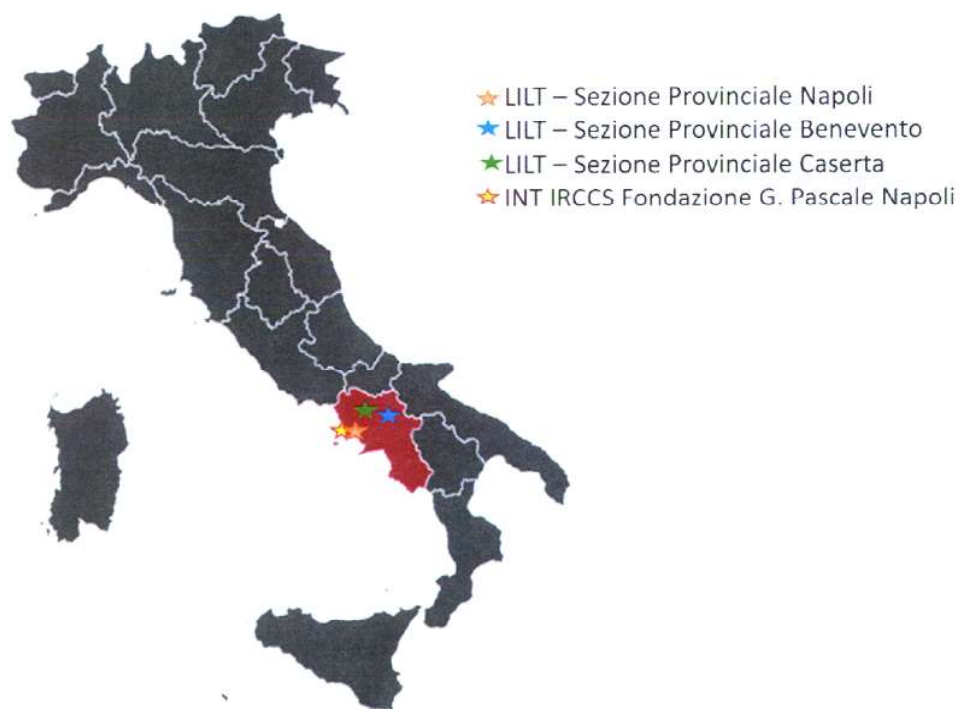
Il progetto prevede:

- Creazione di un network ospedale-territorio per l'identificazione e la gestione dei soggetti ad alto rischio genetico per tumore mammario
- l'identificazione e la registrazione dei pazienti con tumori della mammella BRCA1/2-correlati;
- una ricaduta in ambito terapeutico per la possibilità di offrire un trattamento oncologico mirato sulla base dello stato mutazionale dei pazienti con tumore mammario di prima diagnosi;
- la standardizzazione di un percorso di gestione dei pazienti con tumori della mammella ereditari BRCA-correlati e dei loro familiari sani a rischio in linea con il PDTA regionale approvato con il decreto 100 del 2019;

- la sensibilizzazione dell'utenza alla prevenzione oncologica mediante la distribuzione presso le sedi LILT di opuscoli informativi realizzati ad hoc.

Il progetto prevede una durata biennale per l'ottenimento degli end-point specifici che si prefigge. Tuttavia, sarà fatta una valutazione in itinere dell'efficacia/efficienza del percorso ogni sei mesi a partire dall'eventuale approvazione del progetto stesso.

***Sedi coinvolte nel Progetto di Ricerca di Rete (PRR) (in riferimento al punto C)**



Data di inizio progetto: 01/05/2021	Data di fine progetto: 31/04/2023
Fondi 5 per mille richiesti per il progetto: € 95.000	Costo complessivo del progetto (se co-finanziato): €

Elenco nominativi, contatto telefonico ed e-mail di tutti i responsabili scientifici delle Associazioni provinciali coinvolte nel progetto di rete e dei rappresentanti legali degli stessi

(è previsto un singolo responsabile scientifico di progetto per ogni Associazione LILT. Il Responsabile scientifico di ogni Associazione Provinciale dovrà interfacciarsi con l'esperto coordinatore del PRR per la trasmissione e analisi dei dati. L'esperto coordinatore del PRR assume la piena responsabilità del PRR e riferisce direttamente al CSN della LILT

1) Referente Scientifico: Prof. Adolfo D'Errico Gallipoli; Associazione Provinciale di NAPOLI. E-Mail presidente@legatumorinapoli.it
PEC liltnapoli@pec.it; recapito 0815466888 legale rappresentante Prof. Adolfo D'Errico Gallipoli

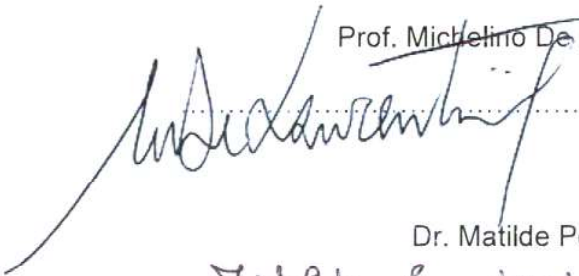
2) Referente Scientifico: Sig. Salvatore Francione; Associazione Provinciale LILT di BENEVENTO; E-Mail liltbn@virgilio.it PEC lilt@pecililtbn.it; recapito *telefono 0824/313799 oppure 3341481137* legale rappresentante Sig. Salvatore Francione

3) Refertente Scientifico: Dr.ssa. Angela Maffeo; Associazione *LILT Associazione Provinciale di CASERTA*; E-Mail caserta@lilt.it PEC liltcaserta@pec.it *Caserta*; *recapito telefono 3332736202* legale rappresentante Dr.ssa. Angela Maffeo

Napoli, 14/12/2020

I Responsabili Coordinatori del progetto

Prof. Michelino De Laurentiis

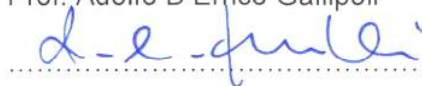


Dr. Matilde Pensabene



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003
Il Legale Rappresentante
Presidente dell'Associazione Provinciale

Prof. Adolfo D'Errico Gallipoli



Allegato 1

**Piano di lavoro progettuale
Bando di ricerca sanitaria 2020-21
“programma 5 per mille anno 2018-19”**

DOCUMENTO SINTETICO

Al CSN Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori
Via Alessandro Torlonia, 15
00161 – Roma

Piano di lavoro progettuale per PRR (progetto ricerca di rete)

Il sottoscritto, Adolfo D’Errico Gallipoli, (recapiti: E-Mail Pubblica presidente@legatumorinapoli.it PEC liltnapoli@pec.it; recapito 0815466888), in qualità di Coordinatore Responsabile del Progetto di Rete, afferente alla Associazione Provinciale LILT di NAPOLI, che funge da Centro Coordinatore del PRR (via Mariano Semmola, 53 80131 Napoli c/o Istituto Nazionale Tumori Napoli Fondazione G. Pascale, C.F. 94180350632), intende richiedere alla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori – Sede Centrale – un finanziamento nell’ambito del “programma 5 per mille anno 2017” tramite il predisposto “piano di lavoro progettuale”.

Titolo del Progetto

Identificazione di soggetti ad alto rischio per tumori ereditari della mammella e gestione mediante uno specifico programma di prevenzione oncologica

Area tematica di ricerca (come individuate nel bando)

Prevenzione e diagnosi precoce dei tumori della mammella

Durata:

Annuale ☐

Biennale ☒

Costo finanziato con fondi oggetto del
bando di ricerca sanitaria 2020-21 LILT:

€ 95.000

Costo complessivo del progetto (se co-
finanziato):

€

- Responsabile Coordinatore del Progetto: Prof. Adolfo D'Errico Gallipoli - LILT Associazione Provinciale di NAPOLI, via Mariano Semmola, 53 c/o Istituto Nazionale Tumori Napoli Fondazione G. Pascale; Telefono 0815466888 FAX 0815466888 E-Mail Pubblica info@legatumorinapoli.it PEC liltnapoli@pec.it

- Legale Rappresentante dell'Associazione Provinciale LILT di afferenza (Centro Coordinatore) Prof. Adolfo D'Errico Gallipoli – LILT Associazione Provinciale di Napoli, via Mariano Semmola c/o Istituto Nazionale Tumori Napoli Fondazione G. Pascale; Telefono 0815466888 FAX 0815466888 E-Mail Pubblica info@legatumorinapoli.it PEC liltnapoli@pec.it

Sinossi del Progetto / Premesse e razionale

Il progetto prevede la creazione di un network tra tre Associazioni Provinciali della LILT (Napoli, Benevento, Caserta) e l'Istituto Nazionale Tumori di Napoli al fine di implementare l'identificazione e la gestione delle pazienti con tumore della mammella ereditario e dei familiari sani ad alto rischio. Nella pratica clinica oncologica è fondamentale il riconoscimento dei tumori della mammella BRCA-correlati in quanto per essi è indispensabile un approccio diagnostico-terapeutico diversificato rispetto ai tumori sporadici oltre alle implicazioni in ambito preventivo per i familiari sani ad alto rischio oncologico per i quali è necessario l'attivazione di opportuni programmi di prevenzione personalizzati sin dalla giovane età in accordo con le linee guida nazionali ed internazionali.

Di seguito vengono descritte le fasi operative secondo le quali si articolerà il progetto:

A. selezione dei pazienti con sospetta ereditarietà a partire dall'utenza delle donne affette da tumori della mammella afferenti alle 3 Associazioni Provinciali della LILT coinvolte in Regione Campania

B. invio del paziente all'UOC di Oncologia Clinica Sperimentale di Senologia dell'Istituto Nazionale Tumore "G. Pascale" di Napoli per il counseling Oncogenetico, per una gestione ad hoc in fase pre- e post-test.

a) inquadramento dei pazienti con sindrome tumorale ereditaria della mammella BRCA-correlata ed eventuale diagnosi differenziale con altre sindromi ereditarie minori sulla base dell'anamnesi familiare oncologica;

b) stima del rischio di mutazione mediante l'applicazione di modelli predittivi;

b) offerta del test genetico BRCA; in casi selezionati verrà presa in considerazione l'analisi molecolare di altri geni coinvolti in sindromi tumorali minori; nei casi con test genetico "negativo non informativo" verrà proposta a livello sperimentale l'esecuzione di pannelli genici;

- c) offerta di trattamenti oncologici adeguati allo stato mutazionale (terapia con l'inibitore di parp, mastectomia profilattica, salpingo-ovriectomia profilattica) alle pazienti con tumori della mammella BRCA1/2-correlati;
 - d) offerta di programmi di prevenzione personalizzati; il follow-up oncologico delle pazienti carrier BRCA verrà definito definiti sulla base del risultato del test genetico per il rischio di secondi tumori associati a mutazioni di BRCA1 o BRCA2;
 - e) uptake dei familiari sani per il counseling oncogenetico finalizzato all'offerta del test genetico mirato sulla base della mutazione accertata nella paziente e finalizzato all'attivazione di programmi di prevenzione oncologica *ad hoc*.
- C. formazione degli operatori della LILT da parte del personale dell'Istituto Nazionale Tumori per una corretta identificazione di pazienti con sospetta predisposizione ereditaria al tumore della mammella;
- D. creazione di un database dei tumori della mammella con predisposizione genetica BRCA-correlata identificati mediante tale progetto;
- E. realizzazione di materiale educativo destinato ai pazienti ed ai loro familiari ad alto rischio, finalizzato alla promozione delle conoscenze sulla problematica dei tumori ereditari della mammella e alla sensibilizzazione dell'utenza circa la prevenzione oncologica.

Per i soggetti con mutazione patogenetica identificata verranno messi in atto idonei programmi di prevenzione oncologica (sorveglianza clinico-strumentale intensiva, chirurgia profilattica) in linea con il PDTA della Regione Campania per i tumori ereditari della mammella, approvato con decreto n. 100/2019.

Il progetto prevede l'offerta di un percorso standardizzato di gestione del rischio oncologico sia per le pazienti con tumore della mammella ereditario sia per i familiari sani ad alto rischio.

Presso le sedi LILT coinvolte verrà attuata una campagna di sensibilizzazione dell'utenza alla prevenzione oncologica mediante la distribuzione di opuscoli informativi che verranno realizzati ad hoc.

Piano di lavoro progettuale - articolazione del progetto con dettaglio relativo a:

- **Associazione LILT che funge da Centro di coordinamento (descrizione sintetica delle motivazioni)**

Il responsabile coordinatore del PRR coadiuvato dai Presidenti delle Associazioni provinciali LILT coinvolte comunica su base semestrale al Presidente Nazionale del CSN – LILT i risultati sperimentali ottenuti, in termini di casi identificati a livello provinciale e presi in carico presso la struttura sanitaria di riferimento del PRR con

una prima elaborazione al primo semestre e con aggiornamenti successivi semestrali per tutta la durata del progetto.

L'elaborazione conclusiva dei dati alla fine del biennio del progetto sarà necessaria per eventuale pubblicazione dei risultati della ricerca e per la valutazione dell'impatto sul Sistema Sanitario Regionale della Campania in linea con il PDTA specificamente elaborato per i tumori ereditari della mammella. Il responsabile del progetto, coadiuvato dagli appositi esperti del CSN – LILT e dagli epidemiologi e/o biostatistici appositamente coinvolti nel progetto, provvederà ad elaborare i dati da comunicare al CSN – LILT e dunque al Ministero della Salute.

- ruolo delle Associazioni LILT coinvolte nel PRR ed attività previste (documentazione e descrizione sintetica relativa al contributo previsto/stimato di ciascuna Associazione Provinciale)

Le Associazioni Provinciali LILT di Napoli, Benevento e Caserta saranno coinvolte nell'identificazione delle pazienti con sospetta forma ereditaria di tumore della mammella mediante la compilazione una scheda appositamente redatta per l'identificazione dei soggetti eleggibili al counseling oncogenetico da indirizzare presso l'Istituto Nazionale Tumori di Napoli.

- Tempi previsti/stimati per l'ottenimento degli end-points primari

Si stima di raggiungere gli endpoints primari dello studio al termine dei due anni. Tuttavia, il responsabile coordinatore del PRR si impegna ad una costante valutazione dei risultati preliminare in itinere alla scadenza di ciascun semestre dall'attivazione del progetto.

Risultati attesi dalla ricerca, con specifica evidenza agli approcci con elevato livello di trasferibilità sociale, in particolare all'interno del SSN

Tra le pazienti valutate a livello delle sedi provinciali della LILT si prevede di identificare circa un 5-10% con forme ereditarie. Oltre all'identificazione delle pazienti con tumore della mammella ereditario BRCA-correlato, verranno presi in carico i loro familiari sani ad alto rischio mediante l'offerta di programmi di prevenzione personalizzati in linea con il PDTA della Regione Campania sui tumori ereditari della mammella ed in accordo con le linee guida nazionali ed internazionali. Si prevede di ottimizzare l'identificazione dei soggetti con tumori ereditari agendo su un'ampia area regionale, intervenendo sui casi di nuova diagnosi di tumore mammario (casi incidenti) che eventualmente reclutando casi con diagnosi pregresse (casi prevalenti) per i quali nel tempo è stata misconosciuta una componente genetica.

L'identificazione delle famiglie con tumori ereditari della mammella avrà un notevole impatto sul Sistema Sanitario Regionale in termini di diagnosi precoce ed un conseguente significativo impatto sulla sopravvivenza. Inoltre, nei casi che aderiranno alla chirurgia profilattica verrà valutato l'impatto in termini di riduzione dell'incidenza di tumore mammario.

Verrà elaborato del materiale educativo (opuscoli) che verrà distribuito all'utenza con la finalità di incrementare il livello di divulgazione delle conoscenze in merito alla prevenzione oncologica disponibile per i soggetti ad alto rischio.

Risultati attesi dalla ricerca, con specifica evidenza riguardo lo sviluppo di reti collaborative fra le Sezioni LILT e qualificate strutture operanti in ambito sanitario e di ricerca

Si prevede una ricaduta in termini di prevenzione oncologica per i soggetti ad alto rischio in quanto geneticamente predisposti con un impatto significativo sia a livello del Sistema Sanitario Regionale (SSR) che sul Sistema Sanitario Nazionale (SSN). La stretta collaborazione tra il centro specialistico dell'INT di Napoli e le Associazioni Provinciali della LILT ha la finalità, infatti, di creare un network funzionale alla realizzazione dei percorsi diagnostici, enunciati dal PDTA dei tumori ereditari, mediante l'applicazione di un modello di presa in carico ben dettagliato che si pone all'avanguardia a livello del panorama sanitario nazionale.

Sezioni LILT	Altre Strutture afferenti del SSN partecipanti (indicare a quale titolo /regime)
- Associazione Provincia LILT di Napoli - Associazione Provinciale LILT di Benevento - Associazione Provinciale LILT di Caserta	INT – IRCCS Fondazione G. Pascale Napoli – UOC di Oncologia Clinica Sperimentale di Senologia

AMPLIARE LA TABELLA SOPRA RIPORTATA PER LA DEFINIZIONE DELLA RETE E DEI PARTECIPANTI AL PRR

(Elenco delle Sezioni Provinciali coinvolte con indicazione dei rispettivi responsabili; altri Enti/partner coinvolti nel progetto (specificando ruolo ente e relativo responsabile - esempio Mario Bianchi, Consiglio Nazionale delle Ricerche, unità operativa.....personale coinvolto):

- Prof. Adolfo D'Errico Gallipoli; Legale Rappresentante dell' Associazione Provinciale LILT NAPOLI.
- Sig. Salvatore Francione; Associazione Provinciale LILT di BENEVENTO – Responsabile dell'identificazione dei soggetti candidati al counseling oncogenetico.
- Dr.ssa. Angela Maffeo; Associazione Provinciale LILT di CASERTA; Responsabile dell'identificazione dei soggetti candidati al counseling oncogenetico
- Prof. Michelino De Laurentiis, Direttore dell'UOC di Oncologia Clinica Sperimentale di Senologia presso INT Fondazione G. Pascale Napoli si occuperà del coordinamento scientifico del progetto e curerà gli aspetti inerenti ad eventuali pubblicazioni e divulgazione scientifica dei risultati della ricerca.
- Dr.ssa Matilde Pensabene Dirigente Medico di I livello presso l'UOC di Oncologia Clinica Sperimentale di Senologia presso INT Fondazione G. Pascale Napoli, condurrà le fasi di consulenza oncogenetica pre e post-test

genetico e definirà il programma di prevenzione personalizzato per ciascun utente.

- Membri del GOM (Gruppo Oncologico Multidisciplinare) dei tumori ereditari dell'INT IRCCS Fondazione G. Pascale Napoli che si occupano delle neoplasie della mammella.
- Giovani ricercatori allestiranno la modulistica, il database e collaboreranno all'elaborazione dei dati della ricerca nonché alla redazione degli opuscoli informativi.
- Biostatistico condurrà l'elaborazione statistica dei dati.

Indicazione delle modalità di coinvolgimento dei giovani, del loro numero e della loro retribuzione.

Tempi di lavoro mesi/uomo

Si prevede il coinvolgimento di almeno un giovane ricercatore mediante la stipula di un contratto libero professionale di 20.000 Euro lordi/anno con un impegno di 10 mesi/uomo. Il giovane ricercatore sarà coinvolto per la realizzazione di un database informatizzato e per l'elaborazione dei dati inerenti i casi identificati e gestiti presso le sedi coinvolte. Egli sarà coinvolto anche nella fase di organizzazione del percorso di counseling oncogenetico e dei programmi di prevenzione su indicazione del responsabile coordinatore del progetto. Il ricercatore lavorerà presso la sede provinciale della LILT di Napoli.

Estremi per ricevere il finanziamento:

Lega Italiana per la lotta contro i Tumori – Associazione Provinciale di Napoli
Intesa Sanpaolo
IBAN: IT30 C030 6903 5681 0000 0300 002

Costo complessivo del Progetto articolato per voci di spesa

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
Personale di ricerca (un ricercatore a contratto)	40.000	40.000
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	5.000	5.000

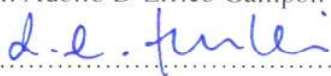
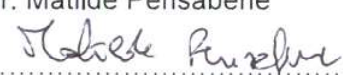
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	10.000	10.000
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni)	15.000	15.000
Elaborazione dati (biostatistici ed epidemiologi)	10.000	10.000
Spese amministrative	5.000	5.000
Altro (elaborazione, editing e stampa di materiale informativo-educazionale per i pazienti ed i familiari a rischio per tumori ereditari della mammella)	10.000	10.000
TOTALE	95.000	95.000

Alla presente proposta deve essere allegato:

- il curriculum vitae del Responsabile Coordinatore del progetto di Rete e dei Referenti scientifici delle varie Associazioni Provinciali afferenti
- Le lettere di accettazione a collaborare al progetto di Rete sottoscritte dai responsabili delle strutture Sanitarie pubbliche/convenzionate del SSN, unitamente al nulla osta specifico delle rispettive Direzioni sanitarie
- la complessiva documentazione di progetto
- Riferimenti autorizzativi del Comitato etico di competenza, se previsto

Napoli, 14/12/2020

In fede,

Il legale rappresentante dell'Associazione LILT di afferenza (centro coordinatore) Prof. Adolfo D'Errico Gallipoli 	I Responsabili Coordinatori del PRR Prof. Michelino De Laurentiis  Dr. Matilde Pensabene 
--	--