“Progetto IMI Tele-consulenza genetica (TG): utilizzo di strumenti di telemedicina per percorsi di consulenza genetica e per promuovere approcci di Next-Generation Sequencing (NGS) al test genetico per la predisposizione al Melanoma”
Risultati da giugno 2019 a maggio 2022 36 mesi di attività ”.

Monica Barile
IMI Intergruppo Melanoma Italiano

Introduzione
Il 20 febbraio 2014 è stato approvato in sede di Conferenza Stato-Regioni il documento “Telemedicina-Linee di indirizzo nazionali” approvato per cui è possibile anche in Italia come in altri paesi europei avvalersi da parte dei centri clinici di strumenti di Telemedicina.
Scopo generale della Telemedicina è consentire ai pazienti l’accesso a distanza ad assistenza specialistica con condivisione dell’informazione clinica tra i centri di riferimento, riduzione della mobilità dei pazienti e disponibilità delle competenze dei centri di riferimento nella sede del paziente.
Infatti per *teleconsulto* si intende una interazione tra professionisti mediante tecnologia di tele-medicina con lo scopo di fornire tra l’altro un parere e/o un referto su un quesito clinico/diagnostico/terapeutico, una consulenza reiterata in un determinato tempo su una situazione clinica complessa.

Nella nostra situazione particolare il documento approvato consente la consulenza a distanza per promuovere e potenziare la presa in carico dei soggetti a fronte di una patologia rara.
Tale approccio è stato utilizzato nell’ambito dell’IMI per fornire a pazienti selezionati un percorso di teleconsulenza genetica per individuare i pazienti con criteri di accesso a test genetici per la diagnosi di melanoma cosi detto ereditario o di condizioni sindromiche in cui il melanoma possa essere un segno clinico oncologico associato.

Il centro clinico di riferimento è l’SSD Genetica dei Tumori Rari, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università degli Studi di Genova, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova, che per primo ha introdotto in Italia, in un contesto clinico, il test genetico di predisposizione al melanoma (geni indagati *CDKN2A* e *CDK4*) e, recentemente, in pannello multigenico in Next Generation Sequencing (NGS) che include anche nuovi geni di predisposizione al melanoma e sindromi associate.

Materiali e metodi
in questo progetto IMI qualunque medico iscritto all’IMI può richiedere la Teleconsulenza Genetica (TG) utilizzando l’apposito format presente sul portale IMI secondo specifici criteri clinici di accesso alla TG mediante invio della richiesta e del consenso informato alla TG firmato dal paziente utilizzando l’indirizzo di posta elettronica del centro SSD Genetica dei Tumori Rari indicato sul portale IMI con successiva assegnazione da parte di IMI del codice paziente univoco che permette l’identificazione dello stesso anche ai fini della indagine molecolare con il clinico di riferimento.

La TG è eseguita dal genetista medico e fornisce la verifica dell’appropriatezza al test molecolare mediante valutazione per singolo caso clinico dei criteri di accesso al test molecolare per predisposizione genetica al melanoma o per condizione sindromica in cui il melanoma può essere segno clinico oncologico associato di cui può essere fatta diagnosi.
La TG pretest infatti prevede: ricostruzione del pedigree, revisione degli esami istologici di interesse, informazione al paziente sulla possibilità di indagine molecolare nonché su scopo, limiti, vantaggi personali e familiari del test molecolare con redazione di relazione scritta.
Il test molecolare è condotto su campione di sangue inviato al centro SSD Genetica dei Tumori Rari mediante corriere in carico economico a IMI insieme al consenso alla indagine molecolare firmato dal paziente e alla documentazione necessaria.

“Progetto IMI Tele-consulenza genetica (TG): utilizzo di strumenti di telemedicina per percorsi di consulenza genetica e per promuovere approcci di Next-Generation Sequencing (NGS) al test genetico per la predisposizione al Melanoma”
Risultati da giugno 2019 a maggio 2022 36 mesi di attività ”.

Monica Barile
IMI Intergruppo Melanoma Italiano

I risultati e l’interpretazione del referto sono comunicati dal genetista medico al paziente in TG post-test con successiva spedizione sia del referto molecolare sia della relazione clinica post test con commento al test molecolare e consigli di follow-up.
In caso di positività si propone l’indagine molecolare ad altri familiari invitati a partecipare con medesima modalità. Il medico IMI inviante il caso viene tenuto informato della progressione degli eventi mediante comunicazione elettronica e/o telefonica.

Criteri di inclusione
- Pazienti affetti da melanoma cutaneo con storia familiare positiva per melanoma (almeno due membri affetti nello stesso ramo della famiglia parenti di primo o secondo o terzo grado, con età di diagnosi entro i 60 anni) o storia personale di melanoma multiplo per diagnosi di almeno 2 melanomi cutanei con età di diagnosi entro i 60 anni).
- Pazienti affetti da melanoma cutaneo e con storia personale o familiare positiva a) per escissione di sospetti tumori melanocitici con inattivazione di BAP1 (BIMTs) b) o per una delle seguenti neoplasie: adenocarcinoma pancreatico, melanoma uveale, mesotelioma pleurico o peritoneale, neoplasie renali.

Criteri di esclusione
- Pazienti con diagnosi di un singolo melanoma cutaneo senza storia familiare positiva (casi sporadici) né per melanoma né per possibili altre neoplasie associate in condizioni sindromiche.
Il consulente genetista si riserva di valutare l’appropriatezza del test genetico in base al grado di parentela dei soggetti affetti e alla conferma della storia oncologica (documentazione clinica e/o istologica; plausibilità del racconto anamnestico).

Analisi molecolare
Se sono soddisfatti i criteri per il test molecolare si propone sia il pannello di geni associati al fenotipo clinico ***ACD, BAP1, CDK4, CDKN2A, MITF, POT1, TERF2IP*** sia il pannello di 17 geni di recente possibile associazione al fenotipo clinico, in NGS, su campione di sangue inviato a spese di IMI al centro Genetica dei Tumori Rari (Genova) previa firma di specifici consensi informati da parte del paziente.

Gli scopi principali del progetto sono:
1) Ampliare la platea di pazienti inseribili in un percorso di consulenza genetica e successive analisi molecolari condotte con metodologie di Next Generation sequencing (NGS) quali pannelli genetici, consentendo ai pazienti di appoggiarsi anche a centri di riferimento nazionale, diminuendo la loro mobilità e mantenendo il rapporto con i loro clinici di riferimento potendo includere anche i pazienti afferenti ai centri che non possono eseguire consulenza genetica e test molecolare. Dati preliminari hanno dimostrato un aumento dei pazienti/ nuclei familiari per i quali viene riconosciuta la causa genetica di suscettibilità grazie all’ applicazione delle metodiche NGS pari al 10% in più.
2) Valutazione dell’efficacia della modalità di esecuzione della attività clinica mediante TG (per es. soddisfazione dell’utenza e del personale coinvolto, compliance alla sorveglianza). A riguardo abbiamo iniziato a proporre un questionario validato di 6 domande a soggetti portatori di variante patogenetica di predisposizione per cercare di verificare direttamente il grado di comprensione e di efficacia della TG e il dato di gradimento della TG stessa con la prospettiva di sottoporre tale questionario, sempre su base volontaria, anche ai soggetti senza riscontro di varianti di predisposizione alla indagine molecolare.

“Progetto IMI Tele-consulenza genetica (TG): utilizzo di strumenti di telemedicina per percorsi di consulenza genetica e per promuovere approcci di Next-Generation Sequencing (NGS) al test genetico per la predisposizione al Melanoma”
Risultati da giugno 2019 a maggio 2022 36 mesi di attività ”.

Monica Barile
IMI Intergruppo Melanoma Italiano

3) Identificazione dei pazienti portatori di varianti genetiche associate a rischio aumentato di melanoma o a condizioni sindromiche associate a rischio di melanoma e loro inserimento in protocolli di sorveglianza mirati. Estensione dei protocolli di sorveglianza agli altri membri della famiglia.

Risultati dal 01/06/2019 al 31/05/2022:

- ✓ 362 richieste di TG da 24 diversi specialisti IMI da 8 diverse regioni (Lombardia, Lazio, Veneto, Liguria, Marche, Puglia, Campania, Sicilia);
- ✓ 351 TG pretest concluse e 323 test proposti;
- ✓ 277/351 (78,91%) TG pretest sono state eseguite entro 24 ore dalla richiesta;
- ✓ 323 test molecolari proposti: 148 melanoma multiplo, 89 melanoma familiare, 56 melanoma multiplo e familiare, 18 altro (es. melanoma + ACA pancreas o melanoma uveale familiare o Bap-oma) 12 test mirato in familiare;
- ✓ 243 consulenze post test concluse con una detection rate di varianti genetiche del 7,44%.

Un particolare interessante relativo al periodo di emergenza sanitaria è l’incremento fino al 34% su base mensile delle richieste di TG pretest.

Conclusioni

I dati al momento ottenuti in 36 mesi di attività, confermano alcuni scopi del progetto come l’ampliamento della platea di soggetti inseribili nel percorso di consulenza genetica e analisi molecolare, tra cui pannelli genetici in NGS, consentendo appoggio a centri di riferimento nazionale, diminuzione della mobilità particolare interessante considerato il periodo di emergenza sanitaria, mantenimento del rapporto con il clinico di riferimento e inclusione di pazienti afferenti da centri che non possono eseguire consulenza e test. La recente attivazione di alcuni strumenti di valutazione della efficacia della TG e del suo gradimento da parte dei pazienti pensiamo possa servire ad un efficace riscontro di utilità della TG alla popolazione.

Pubblicazioni:

William Bruno et all. "Predictors of germline status for hereditary melanoma: five years of multi-gene panel testing within the Italian Melanoma Intergroup" ESMO Open, in press.

Monica Barile et all. “Progetto IMI Tele-consulenza genetica: un approccio combinato di Telemedicina e Next-Generation Sequencing nel percorso diagnostico delle sindromi di predisposizione al Melanoma” Dermatology Reports, in press.

Dott.ssa Monica Barile specialista in Genetica Medica
Indirizzo affiliazione: IRCCS Ospedale Policlinico San Martino Genova
tel.0105557256 fax.0103538887 e-mail: genetica@dimi.unige.it