

Progetto IMI. Tele-consulenza genetica: un approccio combinato di Telemedicina e Next-Generation Sequencing nel percorso diagnostico delle sindromi di predisposizione al melanoma

Monica Barile,¹ Emanuela Passoni,² Francesca Morgese,³ Barbara Merelli,⁴ Andrea Carugno,^{5,6} Pier Franco Soma,⁷ Gian Carlo Antonini Cappellini,⁸ Elena Maccaroni,³ Luca Tondulli,⁹ Giorgia Negrini,⁴ Silvia Quadrini,¹⁰ Vincenzo Panasiti,¹¹ Leonardo Zichichi,¹² Corrado Caracò,¹³ Giovanna Moretti,¹⁴ Stefania Mosconi,⁴ Marco Tucci,¹⁵ Mario Mandalà,^{16,17} Giuseppe Palmieri,¹⁸ Ignazio Stanganelli,^{19,20} on behalf of IMI

¹IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, SSD Genetica dei Tumori Rari, Genova; ²UOC Dermatologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; ³UO Oncologia, AOU Ospedale Riuniti di Ancona; ⁴UOC Oncologia, ASST Papa Giovanni XXII, Bergamo; ⁵UOC Dermatologia, ASST Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo; ⁶Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale (DIMET), Università di Milano-Bicocca, Milano; ⁷Casa di cura Gibiino, Catania; ⁸Ospedale Sandro Pertini-ASL RM2, Roma; ⁹Oncologia, AOU Integrata di Verona; ¹⁰UOC Oncologia, Ospedale Fabrizio Spaziani, ASL Frosinone; ¹¹Unità di Dermatologia, Università Campus Biomedico, Roma; ¹²UOC Dermatologia e Venerologia, Ospedale Sant'Antonio Abate, Trapani; ¹³S.C. Chirurgia Oncologica Melanoma, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale, Napoli; ¹⁴S.C. di Dermatologia, Azienda Ospedaliera Papardo, Messina; ¹⁵Università degli Studi di Bari, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina (DIM), Bari; ¹⁶UO Oncologia Medica, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia; ¹⁷Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia; ¹⁸Unità di Genetica dei Tumori, Istituto di Ricerca Genetica e Biomedica-Consiglio Nazionale per la Ricerca (IRGB-CNR), Sassari; ¹⁹Skin Cancer Unit, IRCCS IRST Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" (IRST) IRCCS, Meldola; ²⁰Unità di Dermatologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma, Italia

Introduzione

A seguito dell'Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento "Telemedicina-Linee di indirizzo nazionali" approvato in sede di Conferenza Stato-Regioni (20 febbraio 2014), è possibile anche in Italia, come in altri paesi europei, avvalersi da parte dei centri clinici di strumenti di Telemedicina.

Scopo generale di tali strumenti è rendere disponibile ai pazienti l'accesso a distanza ad assistenza specialistica e, ai clinici che se ne avvalgono, le competenze dei centri di riferimento con i quali condividere le informazioni cliniche. Con il termine telecon-

sulto si fa riferimento anche a quest'interazione tra professionisti mediante la telemedicina con lo scopo di fornire e ricevere consulenza su una situazione clinica complessa che richiede modifiche e integrazioni nel percorso diagnostico/terapeutico/assistenziale.

La Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, nella seduta del 22 gennaio 2015, ha approvato la consulenza a distanza per promuovere e potenziare la presa in carico dei soggetti affetti da una patologia rara. Obiettivo dell'accordo è quello di rafforzare il funzionamento delle reti di eccellenza per le malattie rare attraverso l'implementazione della telemedicina, migliorando aspetti normativi e regolamentari, sperimentando modalità specifiche per la

Corrispondente: Ignazio Stanganelli, Skin Cancer Unit, IRCCS IRST Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio dei Tumori, Via Maroncelli 40, Meldola (FC), Italia.

E-mail: ignazio.stanganelli@irst.emr.it; ignazio.stanganelli@unipr.it

Finanziamenti: IMI (Italian Melanoma Intergroup), Emme Rouge Onlus, AR3 Onlus.

Ringraziamenti: un ringraziamento ai pazienti e alle loro famiglie per il contributo dato agli studi IMI e per la generosità con cui hanno lavorato con noi, senza la quale non sarebbe stato possibile portare avanti questo studio, e al supporto logistico della Dott.ssa Marta Rotella (segreteria IMI).

remunerazione delle prestazioni, basandosi su adeguate analisi di costi, efficacia e benefici.¹

Centro di riferimento è l'SSD Genetica dei Tumori Rari (Università degli Studi di Genova/IRCCS Ospedale Policlinico San Martino), che per primo ha introdotto in Italia, in un contesto assistenziale, il test genetico di predisposizione al melanoma (geni indagati: *CDKN2A* e *CDK4*). A partire dal 2016 tale test è condotto tramite pannello multigenico di Next Generation Sequencing (NGS) che include anche ulteriori geni le cui varianti patogenetiche sono associate a predisposizione al melanoma e ai diversi tumori associati nelle varie forme sindromiche.

A tale centro afferiscono pazienti affetti da melanoma candidabili alla consulenza e al test genetico che provengono da varie regioni d'Italia. Circa due terzi di essi ricevono la consulenza genetica nella loro sede clinica di riferimento, mentre alla SSD Genetica dei Tumori Rari viene inviato il campione di materiale biologico per l'indagine molecolare. Un terzo di tali pazienti fuori regione si reca direttamente presso il centro in quanto nelle loro sedi non è disponibile un servizio di consulenza per il melanoma ereditario, e pertanto devono sostenere l'organizzazione, i tempi e le spese di viaggio.

L'approccio tramite strumenti di telemedicina è stato utilizzato nell'ambito dell'IMI (Intergruppo Melanoma Italiano) per fornire a pazienti selezionati un servizio di teleconsulenza genetica (TG), al fine d'individuare i pazienti con criteri di accesso a test genetici per la diagnosi di melanoma ereditario, o di condizioni sindromiche nelle quali il melanoma possa essere un segno oncologico associato, e di proporre loro un test genetico in NGS.

Gli scopi principali alla base del progetto IMI – Teleconsulenza genetica erano:

- 1) ampliare la platea di pazienti inseribili in un percorso di TG, e successive analisi molecolari condotte con metodologie di NGS, consentendo ai pazienti afferenti ai centri che non possono offrire consulenza e test di appoggiarsi a centri di riferimento nazionale, diminuendo la loro mobilità ma mantenendo il rapporto con i clinici di appoggio
- 2) Identificazione dei pazienti portatori di varianti genetiche correlate a condizioni sindromiche associate a rischio di melanoma e loro inserimento in protocolli di sorveglianza mirati. Estensione del percorso ad altri membri della famiglia in seguito a esito positivo del test.

Materiali e metodi

Percorso

Nell'ambito di questo progetto qualunque medico iscritto all'IMI ha potuto richiedere la TG per i pazienti selezionati secondo i criteri di accesso alla TG utilizzando l'apposito format presente sul portale del gruppo.²

Successivamente all'invio della richiesta, e del consenso informato alla TG firmato dal paziente, è stato assegnato da parte della segreteria IMI un 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 che, interfacciandosi tramite strumenti di comunicazione elettronica o per via telefonica col paziente secondo le preferenze di quest'ultimo, valuta la presenza dei criteri diagnostici e verifica l'appropriatezza del test molecolare.

La TG pretest, infatti, prevede: ricostruzione del pedigree, revisione degli esami istologici d'interesse, informazione al

paziente sulla possibilità d'indagine molecolare, nonché su suoi scopi, limiti, implicazioni personali e familiari dei risultati possibili, redazione di relazione scritta post-consulenza.

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 all'indagine molecolare firmato dal paziente e alla documentazione necessaria.

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 correlata, con commento agli esiti del test molecolare e consigli di follow-up. In caso di risultato positivo (riscontro di variante patogenetica) si propone l'indagine molecolare per altri familiari, invitati a partecipare con medesima modalità.

Il medico IMI referente per il caso viene tenuto informato della progressione del percorso mediante comunicazione elettronica.

Criteri d'inclusione ed esclusione

Criteri di inclusione

- Pazienti affetti da Melanoma con storia familiare positiva (almeno due membri affetti nello stesso ramo della famiglia) o storia personale suggestiva (caso di Melanoma multiplo).

- Pazienti affetti da Melanoma con storia personale o familiare positiva per una delle seguenti neoplasie: adenocarcinoma pancreatico, Melanoma uveale, mesotelioma pleurico o peritoneale, neoplasie renali.

- Pazienti con storia personale positiva per escissione di tumori di Spitz atipici risultati negativi all'IHC per espressione della proteina BAP1.

Criteri di esclusione

- Pazienti con diagnosi di un singolo Melanoma cutaneo senza storia familiare positiva (sporadici) né per Melanoma né per possibili altre neoplasie associate in condizioni sindromiche.

A metà dell'anno 2021, risultati preliminari dei test eseguiti tramite pannello genetico, presentati al congresso nazionale IMI, hanno consentito di porre le basi per una prima revisione dei criteri di accesso al test, al fine di migliorarne l'efficacia nell'identificare i pazienti con suscettibilità genetica alle sindromi associate al melanoma.

In particolare, è stata introdotta una soglia anagrafica pari ai 60 anni di età di diagnosi (per i casi famigliari almeno un membro affetto deve aver ricevuto diagnosi di melanoma entro la soglia, così come la prima diagnosi per i pazienti con storia personale di melanoma multiplo).

Analisi molecolare

Esecuzione del test in pannello NGS con analisi dei geni: *ACD*, *BAP1*, *CDKN2A*, *CDK4 (ex2)*, *MITF (ex10)*, *POT1*, *TERF2IP* e conferma in sequenziamento Sanger delle varianti identificate.

Risultati

Nel periodo compreso fra il 01/06/2019 e il 31/01/2022 sono state registrate 308 richieste di TG da parte di 23 diversi specialisti IMI operanti in 8 diverse regioni (Lombardia, Lazio, Veneto, Liguria, Marche, Puglia, Campania, Sicilia) (Figura 1).

301 TG pretest sono già state concluse e 275 sono stati i test proposti.

237 TG pretest (78,5%) sono state eseguite entro 24 ore dalla

richiesta.

I 275 test genetici proposti hanno riguardato 128 casi di melanoma multiplo, 69 casi di melanoma familiare, 49 casi melanoma multiplo e familiare, 18 casi cosiddetti sindromici (per esempio, paziente con diagnosi di melanoma e diagnosi nel paziente stesso o nei membri della famiglia di tumori associati al melanoma nelle forme sindromiche e inclusi nei criteri).

12 test per ricerca di variante patogenetica nota sono stati proposti a parenti dei pazienti.

210 consulenze post test sono già state concluse.

Dall'inizio del periodo di emergenza sanitaria COVID è stato quantificato un incremento fino al 34% su base mensile delle richieste di TG pretest.

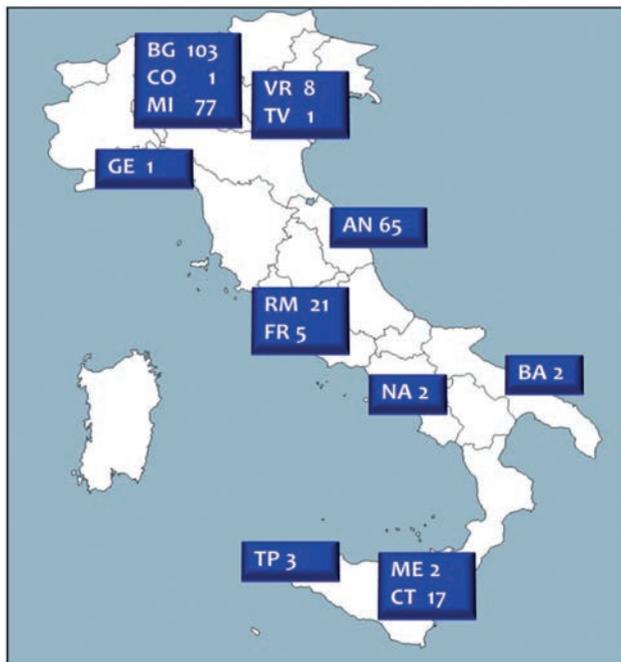


Figura 1. Distribuzione geografica e numero delle richieste di teleconsulenza genetica provenienti dai centri IMI.

Conclusioni

I dati ottenuti al termine di 31 mesi di attività mostrano come siano stati raggiunti i principali scopi del progetto come l'ampliamento della platea di soggetti inseribili nel percorso di consulenza genetica e analisi molecolare aggiornata tramite pannelli genetici di NGS, consentendo loro appoggio a centri di riferimento nazionale e diminuzione della mobilità. Particolari interessanti sono il mantenimento del rapporto con il clinico di riferimento afferente a un centro che non può offrire consulenza genetica e test, e, contestualmente al periodo di emergenza sanitaria, il favorire un sostanziale aumento delle richieste di tale tipo di prestazione che sembra riflettere l'efficacia dell'attività clinica mediante TG, in termini di soddisfazione dell'utenza e del personale coinvolto, anche se non è ancora stata valutata sistematicamente. Ai pazienti di recente è stato proposto anche un approfondimento, a scopo di ricerca, che include l'analisi tramite una versione aggiornata del pannello di geni di nuova identificazione e/o le cui varianti patogenetiche conferiscono basso rischio o per le quali stime di rischio non siano ancora disponibili.^{3,4} Se il paziente accetta tale approfondimento è previsto che anche il risultato di tale analisi sarà discusso in ambito di teleconsulenza genetica post test.

I risultati delle analisi genetiche eseguite sul DNA dei pazienti inseriti in questo particolare tipo di percorso di teleconsulenza sono diventati anche parte integrante del più ampio studio IMI esteso al territorio italiano, tramite metodiche NGS, dei casi con sospetto diagnostico di melanoma ereditario (Bruno *et al*, JAAD, 2022, submitted). La prosecuzione dell'analisi ci permetterà di definire la prevalenza delle varianti in geni di nuova identificazione, di affinare le stime di rischio associate o identificare nuove sindromi correlate anche allo sviluppo di altre neoplasie.

Bibliografia

1. Telemedicina – Linee di indirizzo nazionali. https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?id=2129
2. Teleconsulenza IMI. <https://www.melanomaimi.it/9-imi/484-ricerca.html>
3. Dalmaso B, Ghiorzo P. Evolution of approaches to identify melanoma missing heritability. *Expert Rev Mol Diagn* 2020;20:523-31.
4. Dalmaso B. Germline ATM variants predispose to melanoma: a joint analysis across the GenoMEL and MelaNostrum consortia. *Genet Med* 2021;23:2087-95.