Piano per il potenziamento dei test di Next Generation Sequencing nell'ambito del percorso di cura oncologico di pazienti con il carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio.

Decreto del Ministro della salute 7 agosto 2026.

Premessa generale

L'evoluzione dell'oncologia di precisione richiede l'adozione di strategie diagnostico-molecolari avanzate in grado di coniugare l'appropriatezza prescrittiva con la tempestività dell'accesso ai trattamenti a bersaglio molecolare. Il presente documento stabilisce le linee guida organizzative regionali in attuazione del Decreto del Ministero della salute 7 agosto 2026, recante la ripartizione del Fondo per i test di Next Generation Sequencing (NGS) rifinanziato dall'art. 1, comma 558 della Legge 31 dicembre 2023, n. 213 per complessivi 1.000.000,00 di euro.

Sulla scorta del parere espresso dal Consiglio Superiore di Sanità (CSS, Sezione I, 15 febbraio 2022) e in coerenza con le Raccomandazioni della European Society for Medical Oncology (ESMO), il carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio in stadio avanzato è individuato quale patologia guida per l'impiego clinico routinario della tecnologia NGS. Il sequenziamento genomico esteso consente la determinazione dello stato di Deficit di Ricombinazione Omologa (Homologous Recombination Deficiency - HRD), metrica complessa che integra l'analisi mutazionale dei geni BRCA1/BRCA2 con la quantificazione delle alterazioni genomiche strutturali (genomic scars).

Alla luce del summenzionato parere e visti i precedenti finanziamenti erogati per la profilazione genomica del carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone e del colangiocarcinoma non operabile o recidivato, si è identificato il carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio in stadio avanzato quale patologia oncologica per la quale avvalersi nell'immediato di tecnologia di sequenziamento genomico esteso (NGS) per la diagnosi molecolare, al fine di una appropriata scelta terapeutica per le pazienti che ne sono affette.

Quadro epidemiologico

In Italia nel 2024 sono state stimate circa 5.423 nuove diagnosi di carcinoma dell'ovaio e 3.600 decessi per questa patologia nel 2022. Il tumore ovarico è ancora oggi uno dei "big killers" tra le neoplasie ginecologiche (30%) ed occupa il decimo posto tra tutti i tumori femminili (3%). L'elevata mortalità associata a questo tumore è attribuibile a molti fattori tra cui: una sintomatologia aspecifica e tardiva e l'assenza di strategie di screening validate che consentano di effettuare una diagnosi precoce, eccetto per le donne con alterazioni dei geni BReast CAncer gene1 e 2 (BRCA1 e BRCA2). Circa il 75-80% delle pazienti presenta, infatti, al momento della diagnosi una malattia in fase avanzata e la sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è di circa il 43% (dati AIOM-AIRTUM).

I carcinomi sierosi di alto grado dell'ovaio rappresentano circa il 70% dei tumori dell'ovaio, e sono associati nel 50% dei casi a deficit genetici che alterano i meccanismi di riparazione del DNA. Quando il meccanismo della ricombinazione omologa non funziona (deficient), si determina una instabilità genetica che rappresenta una caratteristica biologica di queste neoplasie. Le cause di questa instabilità genetica sono rappresentate dalle alterazioni dei geni BRCA1 e BRCA2 e dalle mutazioni di altri geni coinvolti nella pathway della Homologous Recombination Repair (HRR). Sulla base di questi dati epidemiologici ed in considerazione dei livelli di evidenza clinica dei target molecolari e delle Raccomandazioni della European Society For Medical Oncology (ESMO) per l'impiego di tecnologia NGS nei pazienti con tumori in stadio avanzato, è individuato il carcinoma sieroso dell'ovaio ad alto

grado come la neoplasia per la quale ci si può avvalere nell'immediato di test in NGS per analisi multigeniche con ricadute terapeutiche.

Infatti, l'utilizzo della tecnologia NGS consente di eseguire il test per l'Homologus Recombination Deficiency (HRD), un esame complesso che tramite lo studio di un'ampia regione genomica fornisce una metrica dell'instabilità genetica accumulata nel tempo dalle cellule tumorali che riflette la complessità del deficit del sistema di riparazione del DNA. Il test NGS per l'HRD include anche l'analisi mutazionale dei geni BRCA1 e BRCA2.

Il test HRD rappresenta un'importante evoluzione del test BRCA in quanto consente di definire in maniera più appropriata la terapia in base alle caratteristiche di ogni singola paziente. Questo test è rilevante ai fini della scelta della terapia con i farmaci PARP-inibitori, che consentono di contrastare con maggiore efficacia i tumori che presentano un difetto nel processo di ricombinazione omologa. Inoltre, permette di studiare la familiarità nelle pazienti portatrici di mutazioni BRCA e di individuare altri familiari che presentano la mutazione, e quindi un alto rischio di sviluppare un tumore correlato a tale mutazione nel corso della vita. Sulla base di questa considerazione e indipendentemente dalle implicazioni terapeutiche, tutti i carcinomi sierosi ad alto grado dell'ovaio, anche in stadio iniziale, richiedono di essere testati per individuare eventuali mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2.

Indicazione

La prescrizione del test HRD è indicata nelle pazienti con carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio in stadio avanzato (Stadio FIGO III-IV) suscettibili di un trattamento antitumorale, tenuto conto delle preferenze espresse dalla paziente opportunamente informata sia del significato del test nella scelta del trattamento antitumorale che delle implicazioni genomiche in termini di rischio familiare e di prevenzione.

Si prevede l'utilizzo della tecnologia NGS e di pannelli genomici al fine di analizzare le alterazioni geniche implicate nell'ottimizzazione di un intervento terapeutico o nella definizione di scelte terapeutiche, con beneficio clinico della terapia prescritta sulla base della profilazione molecolare in termini di efficacia, tossicità e impatto sulla qualità di vita della paziente.

I test NGS utilizzati devono permettere di valutare, tramite soluzioni certificate come specificato nel paragrafo "Esecuzione", il deficit di ricombinazione omologa (homologous recombination deficiency, HRD), attraverso la dimostrazione di una mutazione BRCA1/2 e/o di instabilità genomica.

I test genomici non possono essere eseguiti nei casi in cui la paziente correttamente informata abbia negato il consenso al trattamento. Non sono altresì indicati quando, a giudizio clinico dell'oncologo, le caratteristiche e le condizioni cliniche della paziente facciano escludere la possibilità di ulteriori interventi terapeutici indicati dai risultati del test. È necessario richiedere un ulteriore consenso per le implicazioni oncogenetiche.

Prescrizione

La prescrizione del test HRD viene effettuata dal centro di oncologia, pubblico o privato accreditato, che ha in carico la paziente, in seguito a valutazione multidisciplinare refertata dal Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) e nel contesto del percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) dei tumori dell'ovaio.

Al centro di oncologia che ha in carico la paziente compete altresì la verifica della disponibilità di un campione biologico adeguato da indirizzare a un laboratorio di anatomia patologica/patologia molecolare tra quelli identificati.

Con riferimento all'individuazione dei laboratori di anatomia patologica/patologia molecolare che eseguiranno i test NGS si richiama quanto previsto dalla Deliberazione della Giunta regionale n. 655 del 2018.

Nel dettaglio, i centri di riferimento di diagnostica molecolare su cellule e tessuti sono individuati nelle strutture Hub di seguito elencate, per l'area oncologica:

- UOC di Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedaliera di Padova;

- UOC di Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona;

- UOC di Anatomia Patologica di Treviso.

Per quanto riguarda la diagnostica molecolare germinale in oncologia (tumori ereditari) e quella connessa ai trials clinici sperimentali si concentra l'attività presso l'Istituto Oncologico Veneto (IOV).

Infatti, i laboratori di anatomia patologica/patologia molecolare sopra individuati hanno un'esperienza consolidata (superiore ai due anni) di profilazione genomica mediante NGS su campioni di tessuto.

Nell'adempimento delle funzioni di competenza, i centri di oncologia prescrittori sono tenuti al rispetto delle disposizioni europee e nazionali in materia di protezione dei dati relativi alla salute e dei dati genetici, quali dati personali appartenenti alle categorie particolari di cui all'art. 9 del regolamento UE 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016, nonché del Decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196 ss.mm.ii.

Esecuzione

L'esecuzione e la conseguente interpretazione del test non devono comportare un ritardo nell'inizio della terapia tale da compromettere potenzialmente l'efficacia del trattamento.

All'anatomo-patologo compete la valutazione della idoneità del campione tissutale (tumore primitivo metastasi) sul quale dovrà essere eseguito il test, nonché della dissezione del tessuto necessaria per ottimizzare i risultati del test.

L'unità operativa di anatomia patologica/laboratorio di patologia molecolare in cui sarà eseguito il test NGS utilizza la dicitura identificativa «Test HRD per carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio in stadio avanzato istologicamente diagnosticato» per la registrazione sul sistema operativo locale (SIL). Ad esclusivi fini di tracciabilità, l'unità operativa di anatomia patologica/laboratorio di patologia molecolare che invia il campione per l'esecuzione del test in altra sede registra l'invio con la voce "Invio di campione per Test HRD per carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio in stadio avanzato istologicamente diagnosticato".

Per quanto concerne i pannelli genici, sono disponibili test commerciali riconosciuti per evidenza e appropriatezza. È necessario l'utilizzo di test marcati CE-IVD o CE-IVDR.

Ai fini dell'omogeneità prescrittiva e del tracciamento dei flussi informativi regionali all'interno del Catalogo Veneto Prescrivibile (CVP), la prestazione diagnostica HRD nel carcinoma ovarico è identificata dal codice G8.04_3 *«Determinazione dello stato di deficit di ricombinazione omologa* (HRD) nel carcinoma ovarico», con tariffa fissata a euro 1.350,00.

Monitoraggio

Il monitoraggio dell'attività diagnostica per i test HRD è affidato ad Azienda Zero in collaborazione con il Coordinamento Regionale per le Attività Oncologiche (CRAO), per la verifica dell'appropriatezza prescrittiva, per l'analisi sull'impatto degli interventi e per il tempestivo riscontro al Ministero della salute sull'utilizzo delle risorse.

Azienda Zero, decorso un periodo di 6 mesi dall'adozione del presente atto, effettuerà il primo monitoraggio dell'utilizzo dei test attraverso un'estrazione del codice di prestazione dedicato G8.04_3 (*«Determinazione dello stato di deficit di ricombinazione omologa (HRD) nel carcinoma ovarico»*), relazionando il CRAO. Successivamente, Azienda Zero condurrà entro il 15 ottobre 2027 il monitoraggio finale e la rendicontazione, in collaborazione con il CRAO, sull'attività svolta, sull'impiego delle risorse assegnate e sulle misure adottate.

Si precisa che considerata l'entità dei fondi di cui al Decreto ministeriale 7 agosto 2026, si ritiene opportuno destinare la totalità delle risorse all'Azienda Ospedale-Università di Padova, individuata quale struttura referente per la gestione delle attività in esame, nonché del relativo flusso ai fini della successiva rendicontazione al Ministero.

Utilizzo

Sulla base dei flussi regionali e dell'analisi tecnica relativa al volume di attività prodotta, le principali strutture che erogano test NGS per HRD risultano essere l'Azienda Ospedale-Università di Padova, l'Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana e IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria. Tra queste,

l'Azienda ospedaliera presenta la produzione maggiore con 153 test erogati nel 2025 e con una stima di 120 test da erogarsi nel corso del corrente anno.

Considerata la necessità di bilanciare l'esigenza di potenziare la diagnostica NGS per soddisfare il reale fabbisogno regionale con l'ammontare del finanziamento ministeriale stanziato, pari ad euro 81.825,00, si ritiene opportuno procedere a una gestione centralizzata delle risorse per garantirne un uso più efficace e ottimizzare gli outputs.

Pertanto, nelle more dell'aggiornamento dell'assetto organizzativo della Rete Regionale delle Anatomie Patologiche — e della contestuale definizione delle linee guida omogenee per la corretta gestione preanalitica e il trasporto dei campioni tra i presidi della rete — si individua l'Azienda Ospedale-Università di Padova quale ente di riferimento, così da potenziare la capacità regionale di esecuzione dei test di profilazione genomica mediante tecnologia NGS. Sulla base dei dati e delle stime sopra riportate, infatti, l'Azienda potrà erogare 60 test, incrementando l'attività erogativa e utilizzando pienamente il finanziamento ministeriale previsto.