

18 marzo 2025

SINDROME DI LYNCH

TAVOLO TECNICO INTERREGIONALE NORD ITALIA LOMBARDIA – VENETO – LIGURIA



Progetto di:



INTRODUZIONE

Il documento è stato redatto a seguito del tavolo tecnico interregionale organizzato in modalità virtuale il 18 marzo 2025 da Fondazione Onda ETS e patrocinato da AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica, Fondazione Mutagens e SIMG Società Italiana della Medicina generale e delle Cure primarie.

All'evento hanno partecipato:

- **Rosa Bellomo**, Responsabile Ufficio Biomedicina e Malattie a Bassa Prevalenza, Azienda Ligure Sanitaria
- **Bernardo Bonanni**, Direttore Divisione di Prevenzione e Genetica Oncologica, Istituto Europeo di Oncologia, Milano
- **Gino Crivellari**, Dirigente medico Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova
- **Erica Daina**, Referente Centro di Coordinamento della Rete regionale malattie rare della Lombardia, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Bergamo
- **Alessandra Fabi**, Membro Consiglio Direttivo AIOM
- **Paola Facchin**, Direttrice Coordinamento Regionale per le Malattie Rare AOU, Padova
- **Federica Grillo**, Professoressa Associata Dipartimento Scienze Chirurgiche e Diagnostiche Integrate, Università degli Studi di Genova
- **Sara Lonardi**, Direttrice UOC Oncologia 1, Istituto Oncologico Veneto, Padova
- **Pierangelo Lora Aprile**, Segretario Scientifico Nazionale e Responsabile Nazionale Macro-Area "Fragilità" SIMG
- **Francesca Merzagora**, Presidente Fondazione Onda ETS
- **Nicoletta Orthmann**, Direttrice medico-scientifica Fondazione Onda ETS
- **Paolo Pronzato**, Coordinatore Dipartimento Interaziendale Oncoematologico, Azienda Ligure Sanitaria
- **Alberto Puccini**, Coordinatore studio nazionale ItaLynch
- **Salvatore Testa**, Presidente Fondazione Mutagens
- **Marco Vitellaro**, Responsabile Struttura Semplice Tumori Ereditari dell'Apparato Digerente, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

L'incontro, che ha coinvolto Lombardia, Veneto e Liguria, si inserisce in un progetto più ampio volto a dare seguito a quanto emerso dal confronto tra Istituzioni, comunità scientifica, Associazioni pazienti e società civile, in occasione dell'incontro organizzato lo scorso anno¹. Seguirà un secondo tavolo tecnico interregionale (Campania, Toscana e Lazio) in data 22 maggio 2025 e una conferenza stampa in sede istituzionale a Roma, in programma il 24 giugno 2025, in cui verranno condivisi gli output emersi nel corso dei lavori con l'obiettivo di promuovere un accesso equo e omogeneo ai percorsi di screening e di presa in carico dei soggetti ad alto rischio eredo-familiare di Sindrome di Lynch.

[1] Programma, comunicato stampa e report dell'incontro consultabili alla pagina progetto "Sindrome di Lynch: un impegno condiviso per migliorare i percorsi di prevenzione, diagnosi e cura": <https://fondazioneonda.it/it/appuntamenti-onda/sindrome-di-lynch-un-impegno-condiviso-per-migliorare-i-percorsi-di-prevenzione-diagnosi-e-cura/>

SINDROME DI LYNCH: STATO DELL'ARTE

La Sindrome di Lynch (SL) pur rientrando nell'elenco delle malattie rare, colpisce **1 persona ogni 279**. Trattasi di condizione ereditaria associata a un aumentato rischio di sviluppare tumori a carico di diversi organi, in particolare colon-retto ed endometrio (il rischio stimato arriva, rispettivamente, fino all'80% e al 60%)².

I meccanismi di cancerogenesi sono diversi, distinguendosi **quattro sindromi** che corrispondono a quattro differenti varianti patogenetiche del sistema del *mismatch repair* (MMR), codificanti le proteine coinvolte nei processi di riparazione del DNA, in particolare MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2³.

Criteri clinici e istologici e/o algoritmi vengono utilizzati nella pratica clinica per identificare gli individui con sospetto di SL. La diagnosi definitiva viene posta se il test genetico, effettuato tramite prelievo ematico, identifica la presenza di varianti patogenetiche germinali a carico di tali geni.

Le evidenze scientifiche a supporto dell'efficacia delle strategie di prevenzione nei soggetti portatori di una di queste varianti sono molto robuste.

Si stima che i criteri clinici utilizzati per individuare soggetti da sottoporre a screening per sospetta SL non consentano di identificare efficacemente circa un terzo dei casi, per cui **oggi viene raccomandato lo screening universale** su campioni istologici di tutti i nuovi casi di tumori colon-rettali ed endometriali al fine di massimizzare l'individuazione della Sindrome e agevolare l'accesso alle cure con appropriate tempistiche.

Gli studi di **costo-efficacia** condotti in questo ambito relativamente all'identificazione e alla gestione non solo dei pazienti, ma anche all'impatto del *cascade screening* per la ricerca della mutazione nei familiari, hanno evidenziato un rapporto estremamente favorevole⁴.

L'identificazione dei soggetti portatori delle varianti patogenetiche consente di avviare un percorso di **sorveglianza attiva personalizzata**, definito sulla base del genotipo e del fenotipo familiare che ha come obiettivo la riduzione della mortalità. Tale percorso deve essere integrato con l'adozione di misure preventive di dimostrata efficacia (esercizio fisico, aspirina, vaccini, chirurgia di profilassi), volte alla riduzione del rischio di ammalarsi.

STUDIO ITALYNCH

Studio italiano di fattibilità, osservazionale, prospettico, multicentrico e multidisciplinare, avviato nel 2021 con l’obiettivo di valutare la frequenza della diagnosi di SL e la fattibilità del **mainstreaming come algoritmo diagnostico per la SL**, stimare la riduzione del carico di lavoro sui servizi specialistici di genetica medica in rapporto al modello tradizionale di consulenza genetica e il numero di parenti a rischio coinvolti in programmi di prevenzione ad hoc.

Ad oggi i centri attivi sono 23, distribuiti abbastanza equamente in tutta Italia, e il numero di pazienti arruolati inclusi circa 1223.

L’ampia implementazione dello screening universale per il dMMR, del reflex testing e del mainstreaming, una volta dimostrata la sua fattibilità attraverso questo studio, consentirà di **selezionare con la massima accuratezza i pazienti** con carcinoma del colon-retto e dMMR che necessitano di test germinali e consulenza genetica, determinando un cambio di paradigma nella diagnosi di SL (fig. 1).

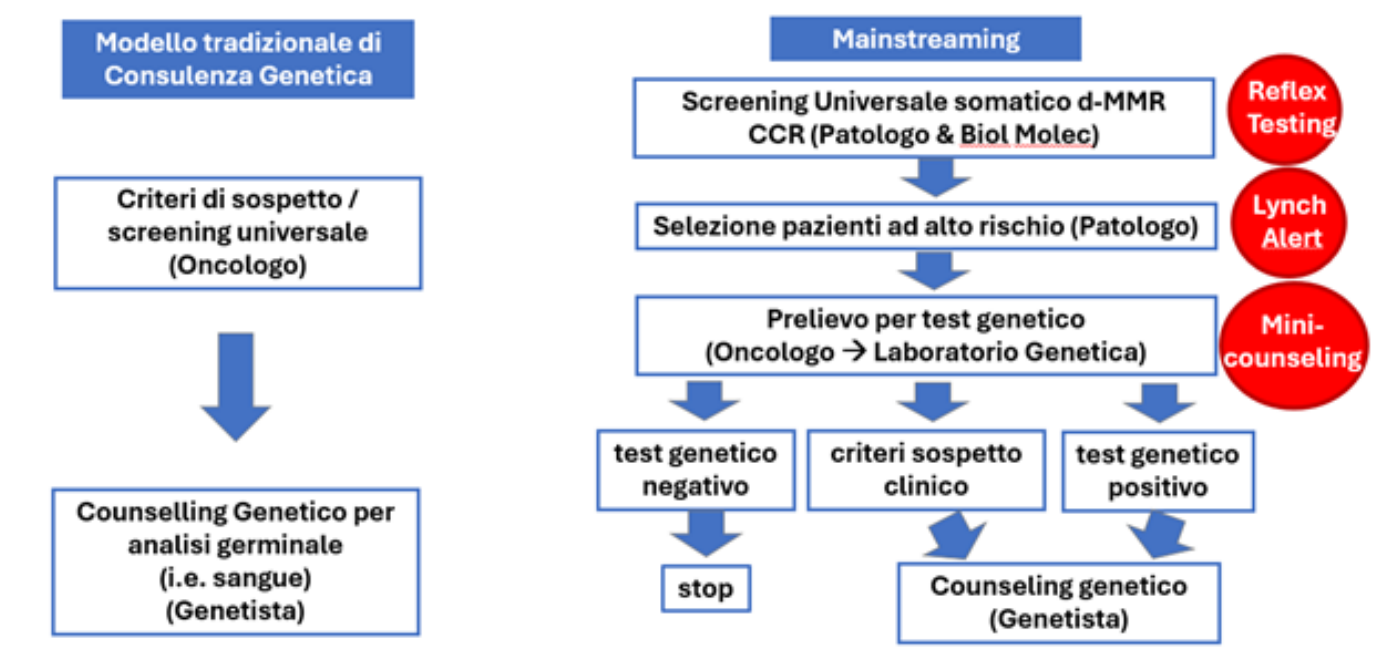


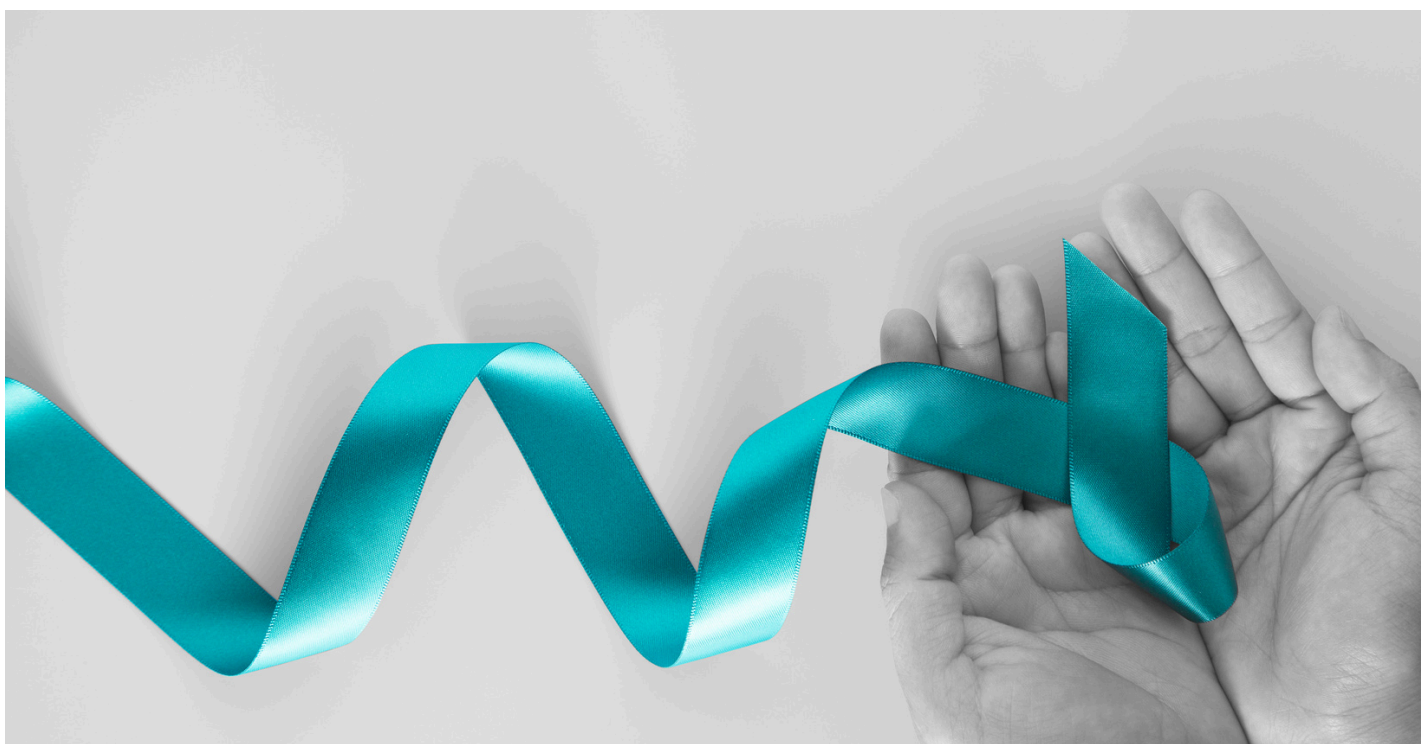
Fig. 1. Cambio di paradigma nella diagnosi di SL, A. Puccini

[2] Koornstra et al. Lancet Oncol 2009
[3] Dominantly inherited micro-satellite instable cancer - the four Lynch syndromes - an EHTG, PLSD position statement, Pal Møller, DOI: 10.1186/s13053-023-00263-3
[4] Kastrinos F. Clin Gastroenterol Hepatol 2025

La selezione dei pazienti ad alto rischio è funzionale in particolare per i pazienti con un deficit all'immunoistochimica del MLH1, la cui maggior parte è anche dovuta a una ipermetilazione sporadica che tecnicamente non necessiterebbe di test e visita genetici.

Come schematizzato nella fig. 1, l'anatomopatologo è la figura di riferimento per lo **screening universale** e il **reflex testing**; in caso di difetto del sistema MMR, il paziente esegue in maniera sequenziale prima il BRAF e, nel caso di *wild type*, anche l'ipermetilazione del MLH1, giungendo quindi all'attenzione dell'oncologo come portatore di mutazione sporadica o di verosimile mutazione germinale, dunque con indicazione a eseguire il test genetico.

Nel nuovo approccio *mainstreaming*, il test non è più eseguito dal genetista dopo una visita genetica pre-test ma da oncologi/gastroenterologi adeguatamente formati e istruiti per effettuare direttamente il prelievo nell'ambito dell'attività clinica e previo adeguato counselling. Pazienti con test genetico positivo o con criteri di sospetto clinico sono inviati a consulenza genetica per un adeguato counselling post test.



RUOLO DELL'ANATOMO PATOLOGO NEL TUMORE DEL COLON-RETTO

Lo screening universale si basa sulla valutazione **immunoistochimica** dei prodotti di espressione del sistema del *mismatch repair* (MMR) sul materiale biotico o chirurgico. Tale analisi ha il vantaggio di essere veloce e a basso costo, mentre l'analisi molecolare per instabilità dei microsatelliti (MSI) è generalmente riservata a casi specifici di inadeguatezza del campione o di espressione dubbia (fenotipo indeterminato).

La valutazione immunoistochimica della perdita di espressione delle proteine MMR permette anche di selezionare pazienti potenzialmente affetti da SL (perdita isolata di PMS2, perdita di MSH2/MSH6 o perdita isolata MSH6) da pazienti con perdita di MLH1/PMS2 che possono essere sia ereditari (80%) sia sporadici (20%) e che quindi necessitano prosecuzione dell'algoritmo diagnostico.

Per meglio selezionare i pazienti da inviare alla consulenza genetica, si eseguono ulteriori valutazioni sul tessuto. La presenza di mutazioni di BRAF (in molecolare o immunoistochimica) esclude, come noto, la SL. Nel caso di BRAF *wild type*, viene effettuato il test di ipermetilazione del promotore di MLH1: se si osserva l'ipermetilazione, trattasi di caso sporadico, mentre in assenza vi è indicazione alla Consulenza genetica.

L'algoritmo è riferito al colon-retto, per l'endometrio è simile con la sola differenza che non c'è il BRAF test, passando direttamente alla valutazione dell'ipermetilazione.

La **refertazione anatomopatologica** deve essere formulata in modo semplice e facilmente comprensibile. Non si tratta di una diagnosi genetica (quindi non necessita consenso informato), ma di una indicazione in termini di:

Lynch Alert positivo	Perdita isolata MSH2/MSH6 Perdita isolata MSH6 Perdita isolata PMS2 Perdita MLH1/PMS2+assenza mutazione BRAF+ assenza ipermetilazione promotore MLH1	presumibile variante costituzionale ➔ invio al genetista
Lynch Alert negativo	Perdita MLH1/PMS2+mutazione BRAF Perdita MLH1/PMS2+assenza mutazione BRAF+ ipermetilazione promotore MLH1	presumibile variante somatica

La presenza di alcuni elementi anamnestici rilevanti – età inferiore ai 50 anni, anamnesi familiare fortemente suggestiva, anamnesi patologica positiva per neoplasie multiple – non preclude ovviamente l'invio al counselling genetico pur in presenza di un Lynch Alert negativo. Un aspetto di rilievo è rappresentato dalle variabili preanalitiche (es. tempi e modalità di fissazione e preservazione dei campioni di tessuto) che possono influenzare l'immunoistochimica e la biologia molecolare e dunque la capacità di formulare una diagnosi corretta. L'incremento delle richieste da parte degli oncologi ai fini della valutazione terapeutica ha contribuito nel tempo a sviluppare una maggior attenzione alla fase preanalitica e ai suoi singoli passaggi ai fini di una corretta diagnosi.

PERCORSI DI DIAGNOSI E PRESA IN CARICO

Nonostante l'indicazione specifica presente nel Piano Oncologico Nazionale 2023-27 per l'implementazione di PDTA dedicati, i percorsi multidisciplinari strutturati e formalizzati per la SL sono ancora molto pochi e c'è un grave ritardo rispetto ai PDTA HBOC-BRCA con conseguente inequità di presa in carico dei pazienti affetti e dei familiari sani a rischio. Le differenze si rilevano non solo tra una regione e l'altra, ma anche all'interno dello stesso territorio.

Attualmente solo tre Regioni – **Campania, Lombardia e Toscana** – hanno strutturato e codificato **PDTA dedicati alla SL**; in **Liguria** è attivo il Dipartimento Oncoematologico regionale su modello “*Hub and Comprehensive Cancer Centers Network*”, strumento di *Governance* di presa in carico e di continuità assistenziale.

Fondazione Mutagens, insieme ad altre organizzazioni di pazienti affiliati a FAVO, ha elaborato una proposta per un intervento organico e sistematico di approccio alle sindromi ereditarie rivolto sia ai soggetti affetti sia ai familiari sani portatori delle mutazioni ad alto rischio oncologico, che è stata presentata al Ministero della Salute (l'interlocuzione è in corso). Il piano presentato da Mutagens, denominato PREVEN-ERE (PREVENzione e Medicina di Precisione nei Portatori di Sindromi EREditarie) si prefigge di partire dalla presa in carico dei soggetti affetti per trasferirsi sui soggetti sani ad alto rischio, a cui offrire programmi di sorveglianza anticipati e personalizzati, in considerazione del fatto che nel caso dei portatori di sindromi ereditarie la prevenzione è un'attività fattibile che può produrre risultati efficaci e vantaggiosi non soltanto sul piano della salute, ma anche in termini di rapporto costi-benefici.

Nel dicembre 2024 Agenas ha inviato, per conto dell'Osservatorio per il Monitoraggio e la valutazione delle Reti Oncologiche, alle Direzioni Salute e alle Reti Oncologiche Regionali le “Linee di indirizzo per la definizione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i Tumori su base ereditaria: colon, endometrio, mammella, ovaio, pancreas, prostata” con l'obiettivo di accelerare e armonizzare a livello nazionale l'attuazione dei PDTA regionali, aziendali e interaziendali e di contribuire a ridurre la persistente disomogeneità nella presa in carico dei soggetti ad alto rischio eredo-familiare.

RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

Il MMG è una figura strategica sia nella identificazione precoce degli assistiti non ancora malati ma candidati alla consulenza del genetista sulla base dei dati anamnestici suggestivi, sia nel percorso di sorveglianza e prevenzione.

Il modello che è stato messo a terra in Regione Campania, identificando sei Centri che si occupano di consulenze genetiche in raccordo con i medici della Medicina generale, rappresenta un'esperienza virtuosa che dimostra come la valorizzazione del ruolo del MMG possa contribuire a **contrastare i ritardi diagnostici e a garantire un'appropriata e tempestiva presa in carico dei familiari.**

HIGH RISK CENTER: MODELLO DI PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE E MULTIPROFESSIONALE

Sulla base dell'esperienza anglosassone delle *High Risk Clinics*, sono state attivate in alcuni ospedali specializzati, strutture **multi- e interdisciplinari** dedicate alle persone ad alto rischio di ammalarsi di tumore per caratteristiche personali, genetiche o familiari, in cui collaborano tutti gli specialisti (oncologi dedicati alla prevenzione, genetisti, genetic counselor, patologi, radiologi, chirurghi, endoscopisti, ginecologi, endocrinologi, nutrizionisti, psicologi...): nei casi accertati di aumentato rischio, viene avviato un percorso di prevenzione personalizzata, dagli stili di vita ai programmi diagnostici speciali, alla farmacoprevenzione fino alla chirurgia profilattica, attivando tutte le competenze necessarie.

DALLE CRITICITÀ ALLE PROPOSTE DI INTERVENTO

Lo studio **ItaLynch** sta contribuendo in modo importante alla **standardizzazione di un percorso diagnostico che deve diventare parte integrante della pratica clinica**, consentendo una selezione più accurata dei pazienti da inviare alla consulenza genetica e dunque un maggior efficientamento del sistema con riduzione del sovraccarico dei genetisti. Già in occasione dell'incontro del 2024 era stata evidenziata, tra le criticità, la carenza di genetisti – in generale e ancor più specializzati in ambito oncologico – aggravata dalla ancora mancata diffusione della figura del genetic counselor che ha un ruolo strategico all'interno del gruppo multidisciplinare, a supporto in particolare del genetista. Presso l'Università di Siena è stato attivato il primo corso di Laurea magistrale.

In alcune regioni, come il Veneto, è prassi pressoché consolidata l'inserimento dei risultati dell'immunoistochimica nei referti anatomopatologici di adenocarcinoma del colon. Ciò è stato ottenuto attraverso l'attivazione di tutte le Anatomie patologiche della Regione, dando tale indicazione come integrazione LEA regionale.

Tuttavia, il reflex test come parte integrante della diagnosi di adenocarcinoma del colon non è omogeneamente diffuso a livello nazionale, per ostacoli organizzativi, amministrativi ed economici e anche perché fino a poco tempo fa l'analisi immunoistochimica non era esplicitata tra le prestazioni comprese nei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza). Un primo punto importante da evidenziare è che **l'analisi immunoistochimica delle proteine del mismatch repair costituisce parte integrante della refertazione di adenocarcinoma del colon e dunque deve essere tariffabile a livello nazionale all'interno della stessa**. Non deve essere una richiesta successiva alla refertazione anatomopatologica, poiché comporta inevitabilmente la "perdita" di alcuni pazienti.

L'inserimento nei LEA dell'esame immunoistochimico su biopsia è avvenuto nel gennaio 2025 ed è un passaggio indispensabile per garantire un accesso omogeneo alla prestazione, che altrimenti non potrebbe essere integrata nelle regioni in piano di rientro.

È necessaria la **formazione** su questi aspetti degli specialisti che effettuano le biopsie, gastroenterologi, endoscopisti e ginecologi affinché diventi prassi l'inserimento del codice corretto per la prestazione in tutti i casi di quadro endoscopico caratteristico di neoplasia invasiva.

Un punto che è stato discusso riguarda la possibilità di estendere l'analisi immunoistochimica anche alle biopsie degli adenomi, in modo da intercettare soggetti sani con lesioni "iniziali" che potrebbero poi non giungere all'osservazione dell'oncologo. Oltre alle considerazioni relative alla sostenibilità, è necessario sottolineare che in un terzo dei casi le lesioni non sono associate a instabilità genomica e che non sempre la componente pre-invasiva ha lo stesso difetto della componente invasiva. Ciò posto, potrebbe essere utile valutare di estendere l'immunoistochimica agli adenomi G3 di alto grado, ma prima di affrontare questa discussione è necessario che la procedura sulle forme invasive diventi strutturalmente ubiquitaria.

Un'altra questione sollevata è relativa alla chirurgia che nella SL può avere duplice finalità, curativa e anche preventiva. Quindi in alcuni casi si profila la necessità di valutare, nell'ambito di un counselling dedicato, rischi e benefici di una chirurgia preventiva basata sull'ampliamento della resezione del colon e/o, nei soggetti di sesso femminile dopo i 40 anni, sull'isterectomia.

Sul fronte della **presa in carico dei familiari**, è necessaria maggior proattività, maggior organizzazione e maggiori risorse. Lo screening a cascata richiede in teoria, per ogni familiare, due consulenze genetiche, una pre e una post-test. Inoltre, una volta identificati questi soggetti sani, mancano dei percorsi nei LEA che consentano di fare su questi soggetti sani la sorveglianza finalizzata alla diagnosi precoce o la prevenzione chirurgica, nei pochi casi in cui è consentita. Anche su questo fronte è dunque necessario un adeguamento dei LEA a livello regionale e nazionale sulla base della definizione delle priorità e di standard minimi comuni. I vincoli per la tutela della privacy rappresentano un ulteriore ostacolo per il *cascade screening*. La normativa specifica vigente nel nostro Paese limita, infatti, la possibilità di comunicazione: non è possibile un contatto diretto con il familiare, ma mediato dal caso indice testato. Il ruolo della Rete regionale delle Malattie rare, con i Centri che vi afferiscono, e dei MMG è fondamentale nel promuovere e attuare tale approccio per raggiungere, screenare e monitorare i familiari.

La gestione della presa in carico dei soggetti sottoposti a sorveglianza è dettata dalla pratica clinica e dalle linee guida, ma deve essere anche personalizzata rispetto alla variante identificata mediante analisi genetica.

È molto importante anche la comunicazione per sensibilizzare i pazienti in follow up sulla necessità di ampliare il test genetico ad altri soggetti a rischio della famiglia che non siano stati coinvolti.

L'oncologia di precisione ha contribuito a rendere i test genomici sempre più diffusi alla ricerca di biomarcatori per terapie sempre più personalizzate, ma è necessario e urgente uno "sforzo" culturale per promuovere la **prevenzione di precisione**, secondo la quale il percorso di follow up è modulato in base all'alterazione genetica.

DALLA SL ALLE ALTRE SINDROMI TUMORALI RARE: RUOLO STRATEGICO DELLA “RETE”

Le criticità emerse relativamente alla SL sono comuni a molte altre patologie eredo-familiari, come ad esempio le sindromi da neoplasia endocrina multipla (MEN). Pertanto, la messa a terra degli interventi che rispondono a tali criticità consente di definire un modello “virtuoso” da esportare e applicare anche negli altri casi, giungendo così a garantire appropriatezza ed equità degli interventi a beneficio di molti altri soggetti ad alto rischio.

Per poter portare avanti con concretezza l’impegno è necessario collaborare tutti insieme, mettendo a sistema conoscenze, competenze e dati: professionisti dei centri ospedalieri, delle reti oncologiche e delle malattie rare, Società scientifiche, Associazioni pazienti e Istituzioni regionali e centrali.



**Con il contributo
incondizionato di:**

