SINDROME DI LYNCH

Policy paper 2026



FONDAZIONE ONDA ETS

Appello alle Istituzioni per un accesso equo ai percorsi di diagnosi e prevenzione

Con il patrocinio di:

PATROCINIO AIFET ETS

AIOM ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

F.A.V.O. Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia

FISM Federazione delle Società Medico-Scientifiche Italiane

SIAPEC - IAP

SIMG SOCIETÀ ITALIANA DEI MEDICI DI MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE

Indice

Premesse e obiettivi 3

Gruppo di lavoro 5

1. Aspetti clinici e ruolo delle strategie di prevenzione 6

2. La sfida della sottodiagnosi: dai criteri clinici selettivi al test universale 7

3. Percorso diagnostico: dal test universale alla consulenza genetica 8

4. Percorso post-diagnosi: follow up, sorveglianza e prevenzione 9

5. Reti e PDTA: stato dell'arte ed esperienze virtuose 10

6. Questioni aperte e criticità 11

Call to action 13

Premesse e obiettivi

La sindrome di Lynch (SL) è una **condizione ereditaria**, causata da varianti patogenetiche in alcuni geni coinvolti nella riparazione del DNA ed associata a un aumentato rischio di sviluppare diversi tipi di neoplasie nell'arco della vita.
Sebbene il test universale su carcinomi colorettali ed endometriali sia stato riconosciuto come una strategia clinicamente valida, sostenuta da robuste evidenze scientifiche e raccomandata da AIOM dal 2022, in linea con gli obiettivi del Piano Oncologico Nazionale 2023-27, la SL è tuttora largamente sottodiagnosticata. Ne consegue una mancata o ritardata attivazione dei programmi di sorveglianza nei pazienti e nei familiari a rischio. Inoltre, si rileva una marcata disomogeneità dei percorsi diagnostico-terapeutici a livello regionale con conseguenti disparità sul territorio per l'identificazione e la presa in carico della SL.

Assicurare **equità e pari opportunità** a tutti i cittadini in tutte le Regioni è una sfida complessa, che richiede la collaborazione di tutti gli *stakeholder*. Fondazione Onda ETS si è pertanto fatta promotrice nel luglio 2024 di un tavolo tecnico che ha coinvolto Istituzioni, comunità scientifica, Associazioni pazienti e società civile, a seguito del quale sono stati organizzati due tavoli multiregionali a cui hanno preso parte Lombardia, Veneto, Liguria (marzo 2025) e Campania, Toscana, Lazio (maggio 2025), le cui risultanze sono state presentate in occasione di una conferenza stampa organizzata a Roma nel giugno 2025. L'impegno è proseguito con la realizzazione del Libro bianco "Sindrome di Lynch: stato dell'arte, criticità e prospettive future" che ha evidenziato i problemi ancora aperti sul fronte della diagnosi e della presa in carico di pazienti e familiari, proponendo traiettorie di intervento anche sulla base di esperienze e percorsi virtuosi messi in campo in alcune realtà.

NOTA

I materiali realizzati sono consultabili sul sito di Fondazione Onda ETS:

Tavolo istituzionale 11 luglio 2024, *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/

Tavoli tecnici interregionali 18 marzo e 22 maggio 2025
https://fondazioneonda.it/it/progetto/tavoli-interregionali-sulla-sindrome-di-lynch/

Conferenza stampa Roma 24 giugno 2025, Presentazione report tavoli interregionali
https://fondazioneonda.it/it/appuntamenti-onda/conferenza-stampa-sindrome-di-lynch-presentazione-report-tavoli-interregionali/

Libro bianco *Sindrome di Lynch: stato dell'arte, criticità e prospettive future*, AAVV, FrancoAngeli editore 2026
https://fondazioneonda.it/it/pubblicazione/sindrome-di-lynch-stato-dellarte-criticita-e-prospettive-future/

Evento presentazione Libro bianco 12 marzo 2026
https://fondazioneonda.it/it/appuntamenti-onda/libro-bianco-sindrome-di-lynch-stato-dellarte-criticita-e-prospettive-future/

Il presente documento ha l'obiettivo di portare all'attenzione delle Istituzioni **l'urgenza di intervenire con azioni concrete** su una condizione ancora oggi fortemente sottodiagnosticata e la cui diagnosi, pur avendo un impatto significativo sulla riduzione di incidenza e mortalità per cancro tra le persone coinvolte, oltre che sul sistema sanitario e sociale nel suo complesso, non risulta adeguatamente inclusa tra le priorità sanitarie e socioassistenziali.

Gruppo di lavoro

Il documento è stato elaborato con il contributo di:

Bernardo Bonanni
Direttore Divisione di Prevenzione e Genetica Oncologica, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Angelo Dei Tos
Presidente SIAPEC. Società Italiana di Anatomia patologia e Citologica diagnostica

Massimo Di Maio
Presidente AIOM, Associazione Italiana di Oncologia Medica

Maurizio Genuardi
Presidente AIFET Associazione Italiana Familiarità ed Ereditarietà Tumori

Federica Grillo
Professoressa Associata in Anatomia Patologica, Dipartimento Scienze Chirurgiche e Diagnostiche Integrate, Università degli Studi di Genova, AOM-IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova - Tesoriera AIFET

Nicoletta Orthmann
Direttrice medico-scientifica Fondazione Onda ETS

Elisa Picardo
Presidente ACTO Piemonte - Consigliera FAVO, Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia

Gaetano Piccinocchi
Membro Giunta Esecutiva - Tesoriere nazionale SIMG, Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie

Sandro Pignata
Direttore Divisione di Oncologia medica Dipartimento Uro-ginecologia, Istituto Nazionale Tumori, Napoli - Coordinatore scientifico Rete Oncologica Campana (ROC)

Stefania Sciallero
Oncologa, Unità di Oncologia Medica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova - Principale Investigatore dello Studio Nazionale ItaLynch

1 Aspetti clinici e ruolo delle strategie di prevenzione

La SL rappresenta **la più comune forma ereditaria di cancro colorettale** con un rischio cumulativo nel corso della vita che può raggiungere circa il 70% negli uomini e il 50% nelle donne e con un'età media di insorgenza significativamente inferiore rispetto ai tumori sporadici (45-60 anni vs 70 anni). Oltre al cancro colorettale, la sindrome è associata a un aumentato rischio di **tumori dell'endometrio** (fino al 60% di rischio cumulativo), e, in misura minore, dell'ovaio, dello stomaco, delle vie urinarie, del piccolo intestino e delle vie biliari.
È causata da **varianti patogenetiche di alcuni geni** coinvolti nel sistema di riparazione del DNA, detti geni del *MisMatch Repair* (MMR). Tali varianti sono responsabili dell'accumulo di errori durante la replicazione del DNA e della conseguente predisposizione all'insorgenza di tumori tipici della SL.
Studi recentemente condotti su popolazioni non selezionate, mostrano una frequenza della SL nella popolazione generale con valori compresi tra 1:354 *(Park et al. 2025 Nature Communic. – studio All of Us*) e 1:550 (*Fummey et al J Med Genet 2025 dati UK Biobank*).
Recentemente si è avvalorata l'ipotesi che la SL non sia in realtà un'unica entità, ma che la SL comprenda quattro sottotipi, associati rispettivamente ai quattro principali geni del MMR (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*), ciascuno caratterizzato da differenti stime di rischio di cancro.

Numerose evidenze dimostrano l'efficacia dell'identificazione della SL e delle strategie di **prevenzione del cancro**, attraverso interventi medici (l'assunzione giornaliera di aspirina, anche a basso dosaggio, ha un documentato ruolo nella prevenzione dei tumori della SL, in particolare quelli colon-rettali), programmi di sorveglianza intensiva, interventi di chirurgia profilattica e implementazione di stili di vita salutari, nei soggetti portatori delle varianti patogenetiche, siano essi affetti da tumore o oncologicamente sani. L'impatto è rilevante in termini di riduzione di incidenza e mortalità per cancro e migliore qualità della vita, nonché di riduzione dei costi a carico dei Sistemi Sanitari.

La sfida della sottodiagnosi: dai criteri clinici selettivi al test universale

Nonostante le stime epidemiologiche consolidate, esiste un significativo **gap tra la prevalenza teorica della SL e i casi effettivamente diagnosticati** nella pratica clinica. Il fenomeno della sottodiagnosi è particolarmente evidente quando si considerano i criteri clinici tradizionali, basati sulla storia familiare e sulla precocità d'insorgenza dei tumori correlati. Tali approcci risultano avere limitata sensibilità e sono dipendenti dalla qualità dell'anamnesi raccolta, identificando solo una parte dei casi reali di SL. Inoltre, solo una parte dei soggetti con SL presentano criteri clinici di sospetto. Pertanto, si è affermata la strategia del **test universale basato sulla ricerca del deficit del MMR (d-MMR)** sui campioni istologici di tutti i nuovi casi di carcinomi colorettali e dell'endometrio. Tale strategia è supportata da numerose Società scientifiche nazionali e internazionali (NCCN-National Comprehensive Cancer Network; CAP-College of American Pathologis; ESMO-European Society For Medical Oncology; AIOM-Associazione Italiana di Oncologia Medica; AIFET-Associazione Italiana Familiarità ed Ereditarietà dei Tumori). Il passaggio dai criteri clinici selettivi al test universale rappresenta una evoluzione paradigmatica della medicina di precisione: da una selezione basata su anamnesi soggettiva a un approccio oggettivo, immunoistochimico o molecolare, e sistematico in modo precoce ed efficace, a beneficio sia del paziente che dei familiari.

Il test universale consente di superare i limiti dei criteri tradizionali e di indirizzare i soggetti a rischio ai percorsi di consulenza genetica per identificare quali siano i portatori di varianti patogenetiche della SL: un investimento nella fase diagnostica che ha il potenziale di tradursi in una riduzione significativa di morbilità, mortalità e costi sanitari nel medio-lungo periodo.

L'analisi svolta da Altems Advisory Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, ha evidenziato come una strategia di test universale per la SL in Italia rappresenti un **investimento sostenibile e ad alto valore clinico per il Servizio Sanitario Nazionale**. Dalla Cost-Utility Analysis svolta nell'indagine emerge, infatti, che il percorso diagnostico per la SL (test universale + algoritmo diagnostico + eventuale analisi genetica successiva), pur generando costi aggiuntivi per la procedura in sé, risulta nel complesso altamente costo-efficace. Infatti, la Cost-Of-Illness Analysis ha mostrato che l'incremento del costo per paziente è ampiamente giustificato dai benefici in termini di prevenzione e diagnosi precoce.

3 Percorso diagnostico: dal test universale alla consulenza genetica

Il percorso diagnostico per la SL si articola in un processo multifasico che parte dalla ricerca del dMMR (test somatico) su tutti i casi di cancro del colon-retto e dell'endometrio. Se la neoplasia risulta essere dMMR, dopo eventuali ulteriori approfondimenti molecolari, si procede al successivo test genetico su un campione, generalmente, di sangue periferico (test costituzionale per la ricerca di varianti patogenetiche).
I pazienti nei quali viene identificata una variante patogenetica costituzionale ricevono una consulenza genetica post-test dedicata, per definire il piano personalizzato di sorveglianza oncologica. In caso di test genetico non informativo, ma persistente sospetto clinico di sindrome ereditaria, potranno essere valutati ulteriori approfondimenti genetici.
Nell'ambito della consulenza post-test, il genetista invita il paziente con SL a consigliare ai propri familiari consanguinei di sottoporsi al **test genetico a cascata**, per verificare se abbiano ereditato la variante patogenetica, con l'obiettivo di inserire i soggetti che risultano positivi nei protocolli di prevenzione primaria e secondaria. Secondo la normativa specifica vigente nel nostro Paese per la tutela della privacy, non è possibile infatti un contatto diretto con i familiari da parte del personale sanitario, ma solo mediato dal "caso indice" testato.

Lo studio prospettico e multicentrico **ItaLynch** sta contribuendo alla standardizzazione di un percorso diagnostico con l'obiettivo di verificare la fattibilità dell'approccio cosiddetto *mainstreaming* che prevede la proposta del test genetico da parte dell'oncologo o di altro specialista di riferimento (es. gastroenterologo per i tumori del colon retto) e l'esecuzione, previo consenso informato, del prelievo per il test nello stesso ambulatorio, da inviare al Laboratorio di Genetica.
In tal modo si prevede di eseguire il test in tempi brevi, con una buona compliance dei soggetti all'esecuzione del test, riducendo il sovraccarico dei genetisti nella fase iniziale di identificazione dei pazienti oncologici con SL. Soltanto in caso di riscontro di una variante patogenetica costituzionale o di una variante di significato clinico sconosciuto (VUS) o di persistenza di sospetto clinico di sindrome ereditaria di predisposizione al cancro, il paziente viene inviato a consulenza genetica.

4 Percorso post-diagnosi: follow up, sorveglianza e prevenzione

Dopo la diagnosi di SL si avvia la **prevenzione di precisione**, basata prevalentemente sulla variante patogenetica individuata e sulla storia oncologica personale e familiare.
Lo scopo di implementare un follow-up personalizzato per i pazienti e strategie di prevenzione mirate per i parenti a rischio, è quello di **ridurre l'incidenza e la mortalità per cancro nelle famiglie con SL**. Tali strategie si basano prevalentemente su: protocolli di follow-up/sorveglianza; eventuale chirurgia profilattica in casi selezionati; valutazione dell'utilizzo di aspirina a basso dosaggio; implementazione di stili di vita salutari.
La sorveglianza endoscopica del colon-retto (attraverso colonscopie di alta qualità) è l'esame di prevenzione più importante, poiché induce una riduzione della mortalità per cancro colorettale di circa il 60% in chi la esegue regolarmente. Nelle donne è da considerare anche la sorveglianza ginecologica e la possibilità di discutere, al momento opportuno, le opzioni di chirurgia profilattica. Oltre alla proposta di assunzione di aspirina a basso dosaggio, sono attualmente in fase di studio diversi vaccini che in futuro potrebbero offrire nuove opzioni nella prevenzione dei tumori correlati alla SL.

Sulla base dell'esperienza anglosassone delle ***Cancer Family Clinics***, sono state attivate in alcuni ospedali specializzati – come l'Istituto Europeo di Oncologia – strutture multi- e interdisciplinari dedicate alle persone ad alto rischio di ammalarsi di tumore nell'ambito di sindromi eredo-familiari, in cui collaborano tutti gli specialisti coinvolti (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.

3 Reti e PDTA: stato dell'arte ed esperienze virtuose

Il panorama attuale è caratterizzato da una **marcata eterogeneità regionale** nell'accesso al test universale e dall'assenza di Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA) armonizzati su scala nazionale, con conseguenti disuguaglianze nella presa in carico. Oggi solo Lombardia e Campania hanno raccomandato l'uso dell'analisi immunoistochimica delle proteine codificate dai geni del MMR *(Mismatch Repair)* su tutti i nuovi casi di cancro colorettale ed endometriale come test universale. Altre Regioni suggeriscono (esplicitamente o rimandando alle linee guida nazionali) l'uso del test universale, ma non lo formalizzano, con il conseguente impiego in modo spontaneo e in assenza di un coordinamento con il percorso di Consulenza genetica oncologica.

Ad esempio, il modello strutturato dalla **Rete Oncologica Campana** (ROC) rappresenta una best practice: l'accesso diretto alla Rete attraverso una piattaforma dedicata, integrata con Medicina Generale, consente un migliore efficientamento delle modalità e tempistiche di presa in carico dei pazienti con marcata contrazione dei tempi di attesa. L'Istituto Tumori di Napoli svolge il ruolo di coordinamento della Rete e, a partire dal 2019, è disponibile un PDTA regionale per i tumori ereditari che definisce le modalità di gestione della prevenzione ereditaria anche per la SL. Attraverso la piattaforma della ROC, qualsiasi gruppo oncologico multidisciplinare dei tumori del colon-retto o dell'endometrio o di altra patologia dello spettro Lynch può segnalare e inviare pazienti a uno dei GOM (Gruppi Oncologici Multidisciplinari) dedicati alle sindromi ereditarie per le successive valutazioni. La medesima possibilità di invio è stata fornita ai medici di Medicina Generale accreditati nella ROC.

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 incarico dei soggetti ad alto rischio eredo-familiare.

Questioni aperte e criticità

Nonostante la SL rientri tra le Sindromi responsabili di tumori eredo familiari a maggiore impatto sociale e complessità clinica, è ancora ampiamente sotto-diagnosticata.

A livello territoriale i **PDTA sono disomogenei** e solo poche Regioni ne hanno messi a punto specifici per la SL. Sebbene il test universale per la SL abbia dimostrato la sua efficacia nell'identificare i pazienti portatori di SL, non rientra nei Livelli Essenziali di Assistenza con conseguenti marcate disomogeneità regionali nell'accesso. Parimenti non risulta inserito nei LEA il test genetico a cascata.

Vi sono inoltre **difficoltà nell'estensione del test a cascata ai familiari consanguinei**. Il paziente che riceve la consulenza genetica ha la responsabilità di comunicare la diagnosi e la possibilità di effettuare il test, tuttavia, difficoltà logistiche o nei rapporti familiari o timore di discriminazione possono ostacolare questa comunicazione. Altre opzioni, che prevedono un intervento attivo del professionista sanitario, sono difficilmente praticabili per motivi di privacy, oltre che per carenza di personale dedicato.
Sul fronte della presa in carico dei familiari, sono necessarie 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 soggetti sani portatori di SL, mancano dei percorsi nei LEA che consentano di fare su questi individui la sorveglianza finalizzata alla diagnosi precoce o la prevenzione chirurgica, nei casi in cui è consigliata.

Manca, inoltre, una conoscenza sistematica delle realtà dedicate alla SL: conoscerne distribuzione, articolazione, composizione e modalità operative potrebbe evidenziare le esigenze in specifiche zone, contribuendo ad un'assistenza più efficace ed omogenea. Per quanto riguarda in particolare i **laboratori di genetica**, sarebbe utile l'identificazione delle strutture che hanno **competenza specifica nella diagnosi di SL**.
Sarebbe altresì raccomandata l'introduzione di un sistema valutativo che porti ad una **certificazione dei Centri Tumori Ereditari** (o *Cancer Family Clinics*) sulla base di indicatori di qualità condivisi, al fine di garantire standard appropriati ed omogenei di assistenza. Tale iniziativa si inserisce nel solco del lavoro sviluppato dal network europeo GENTURIS per la definizione di criteri di qualità dei centri dedicati alle Sindromi ereditarie predisponenti al cancro e si integra con l'attività che AIFET sta conducendo per adattare e implementare tali standard nel contesto italiano.

La **carenza di personale sanitario** spesso comporta tempi di attesa lunghi per la consulenza genetica, aggravati dalla tempistica di refertazione degli esami genetici, a sua volta legata all'imponente carico cui sono sottoposti i laboratori. A fine di rendere più efficienti i percorsi e ridurre il carico sui servizi di genetica medica, sarebbe importante il riconoscimento della figura professionale del genetic counselor, diffusa in particolare nei Paesi di cultura anglosassone, ma che è pochissimo rappresentata in Italia.

Call to action

La Sindrome di Lynch (SL) rappresenta la più frequente sindrome ereditaria predisponente al carcinoma colorettale e dell'endometrio nonché ad altri tumori correlati.
Nonostante il test universale (su tutti i nuovi casi di carcinoma del coloretto/endometrio) sia stato da tempo riconosciuto uno strumento valido e costo-efficace nell'identificare i soggetti portatori delle varianti patogenetiche responsabili, **si stima che il 95% dei pazienti con SL rimangano ancora non identificati**, con conseguente **perdita di opportunità preventive** per loro stessi e i familiari a rischio.
Investire nella diagnosi precoce della SL significa ridurre mortalità, costi sanitari e impatto sociale dei tumori prevenibili, contribuendo alla definizione di un modello virtuoso di medicina predittiva, preventiva e personalizzata ('prevenzione di precisione', in analogia alla 'oncologia di precisione').

Le attuali criticità sono rappresentate principalmente da:

- scarsa consapevolezza a livello sociale e sanitario;
- disomogeneità regionale nell'accesso all'esecuzione del test universale;
- percorso non sufficientemente definito tra il test universale e la consulenza genetica;
- presa in carico di pazienti e familiari una volta confermata la SL.

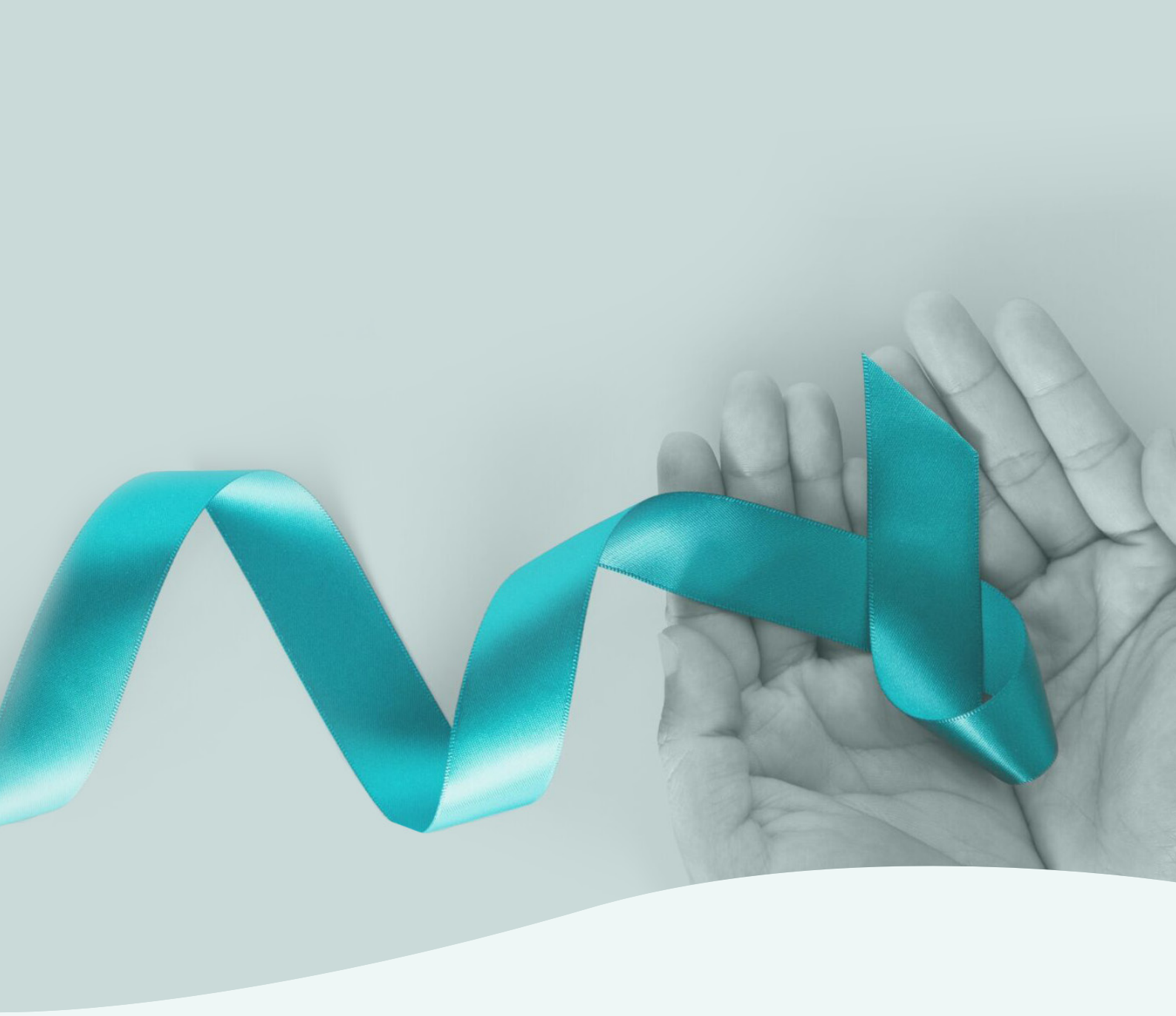
Note barriere, anche a livello internazionale, sono i limiti di tempo degli operatori sanitari e la mancanza di fondi per l'implementazione della diagnosi e gestione dei soggetti affetti da SL.

Chiediamo alle Istituzioni, come azione prioritaria, di **includere il test universale per l'identificazione della SL nei Livelli Essenziali di Assistenza** (LEA), affinché ogni persona eleggibile possa accedere, indipendentemente dalla Regione di residenza, a un percorso diagnostico tempestivo, alla presa in carico appropriata e alla prevenzione per sé e per i propri familiari.

L'inserimento del test universale per la SL nei LEA dovrà essere accompagnato dalla **definizione di percorsi strutturati e omogenei di raccordo con i servizi di consulenza genetica**, così da ottimizzare i tempi di accesso agli approfondimenti diagnostici e ridurre i ritardi nell'identificazione delle persone e delle famiglie a rischio.

Per rendere realmente efficace ed equo il percorso di prevenzione, diagnosi e presa in carico della SL, è inoltre necessario affiancare a tali misure ulteriori interventi strategici, quali:

- **Identificazione di Centri Tumori Ereditari (o *Cancer Family Clinics*) di riferimento** a livello regionale, in possesso di specifici indicatori di qualità.
- **Potenziamento dell'identificazione dei familiari consanguinei a rischio** attraverso un approccio più organizzato, uniforme e proattivo, anche richiamando alla corretta interpretazione della legge sulla privacy in nome del beneficio dei soggetti a rischio.
- **Creazione di un registro nazionale** dedicato, nel rispetto della normativa sulla privacy.
- **Promozione di iniziative di informazione** rivolte alla popolazione per aumentare la consapevolezza e **potenziamento delle attività di formazione** dedicate ai professionisti sanitari.



Progetto realizzato con il contributo di GSK che non ha avuto alcun ruolo nella review dei contenuti, redatti autonomamente ed integralmente da Fondazione Onda ETS e dai propri collaboratori, che se ne assumono l'esclusiva responsabilità.