

SINDROME DI LYNCH

Stato dell'arte,
criticità
e prospettive future

Libro bianco



FrancoAngeli 



OPEN ACCESS la soluzione FrancoAngeli

Il presente volume è pubblicato in open access, ossia il file dell'intero lavoro è liberamente scaricabile dalla piattaforma **FrancoAngeli Open Access** (<http://bit.ly/francoangeli-oa>).

FrancoAngeli Open Access è la piattaforma per pubblicare articoli e monografie, rispettando gli standard etici e qualitativi e la messa a disposizione dei contenuti ad accesso aperto. Oltre a garantire il deposito nei maggiori archivi e repository internazionali OA, la sua integrazione con tutto il ricco catalogo di riviste e collane FrancoAngeli massimizza la visibilità, favorisce facilità di ricerca per l'utente e possibilità di impatto per l'autore.

Per saperne di più: [Pubblica con noi](#)

I lettori che desiderano informarsi sui libri e le riviste da noi pubblicati possono consultare il nostro sito Internet: www.francoangeli.it e iscriversi nella home page al servizio "[Informatemi](#)" per ricevere via e-mail le segnalazioni delle novità.



SINDROME DI LYNCH

**Stato dell'arte,
criticità
e prospettive future**

Libro bianco

FrancoAngeli®

Si ringrazia



per aver reso possibile la realizzazione del Libro bianco.

Per Fondazione Onda hanno curato il volume Nicoletta Orthmann, Direttrice medico-scientifica, e Marco Brugora, Coordinatore progetti editoriali ed eventi. Si ringrazia il professor Angelo Paolo Dei Tos per la supervisione scientifica.

Con il patrocinio di



Immagine di copertina realizzata con Google Gemini.

Copyright © 2026 by FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italy.

Pubblicato con licenza *Creative Commons
Attribuzione-Non Commerciale-Non opere derivate 4.0 Internazionale
(CC-BY-NC-ND 4.0)*.

Sono riservati i diritti per Text and Data Mining (TDM), AI training e tutte le tecnologie simili.

I link attivi presenti nel volume sono forniti dall'autore. L'editore non si assume alcuna responsabilità sui link ivi contenuti che rimandano a siti non appartenenti a FrancoAngeli.

*L'opera, comprese tutte le sue parti, è tutelata dalla legge sul diritto d'autore.
L'Utente nel momento in cui effettua il download dell'opera accetta tutte le condizioni
della licenza d'uso dell'opera previste e comunicate sul sito
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>*

Indice

Premessa , a cura di <i>Francesca Merzagora, Nicoletta Orthmann</i>	pag. 9
1. Inquadramento epidemiologico , di <i>Davide Ferrari, Marco Vitellaro</i>	» 13
1.1. Definizione e meccanismi patogenetici	» 13
1.2. Epidemiologia mondiale e variazioni geografiche	» 14
1.3. Il contesto italiano: dati dal Registro Tumori Ereditari	» 14
1.4. La sfida della sottodiagnosi	» 15
1.5. Strategie di gestione e medicina personalizzata	» 16
1.6. Prospettive future: biomarcatori innovativi	» 18
1.7. Conclusioni e implicazioni per la salute pubblica	» 19
2. Lo screening universale per la Sindrome di Lynch	» 21
2.1. Ruolo del test MMR/MSI, di <i>Matteo Fassan, Federica Grillo</i>	» 21
2.1.1. Razionale clinico allo screening universale	» 21
2.1.2. Immunoistochimica per proteine MMR: principi, limiti e raccomandazioni	» 22
2.1.3. Analisi molecolare dell'instabilità dei microsatelliti (MSI): metodiche a confronto e limiti operativi	» 24

2.1.4. Analisi di metilazione del promotore del gene MLH1 e valutazione della mutazione p.V600E del gene BRAF	pag. 25
2.1.5. Sfide attuali e prospettive future	» 26
2.1.6. Conclusioni	» 26
2.2. Il Ruolo della consulenza genetica, di <i>Maurizio Genuardi</i>	» 28
2.2.1. La consulenza genetica in oncologia	» 28
2.2.2. Aspetti genetici della Sindrome di Lynch	» 31
2.2.3. La consulenza genetica all'epoca del test universale per Sindrome di Lynch	» 33
3. La presa in carico dei soggetti con Sindrome di Lynch, di <i>Alberto Puccini, Stefania Sciallero</i>	» 41
3.1. Introduzione	» 41
3.2. Come implementare la diagnosi	» 43
3.3. Lo studio ItaLynch e l'approccio mainstreaming	» 46
3.4. Il percorso post-diagnosi tra follow-up e sorveglianza	» 50
4. La voce dei pazienti, di <i>Salvo Testa</i>	» 57
5. Analisi economica di una strategia di screening, di <i>Michele Basile, Debora Antonini, Eugenio Di Brino, Filippo Rumi</i>	» 65
5.1. Introduzione	» 65
5.2. Metodologia	» 66
5.3. Risultati	» 67
5.4. Discussione	» 68
5.5. Conclusioni	» 69
6. Centri, PDTA e reti dedicate: luci e ombre. Esperienze a confronto	» 73
6.1. IRCCS, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena-IFO, Roma, di <i>Vittoria Stigliano, Lupe Sanchez-Mete</i>	» 73

6.2. Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale, di <i>Sandro Pignata, Valentina D'Angelo, Jole Ventriglia</i>	pag. 80
6.3. Istituto Europeo di Oncologia - IEO, di <i>Bernardo Bonanni, Monica Marabelli, Davide Serrano, Cristina Trovato</i>	» 84
7. Criticità, proposte di miglioramento, raccomandazioni , di <i>Maurizio Genuardi</i>	» 93
Conclusioni , di <i>Angelo Paolo Dei Tos</i>	» 101

Premessa

a cura di *Francesca Merzagora**, *Nicoletta Orthmann***

Questo progetto editoriale si inserisce in un percorso di confronto e impegno promosso da Fondazione Onda ETS sulla Sindrome di Lynch, una condizione ereditaria che comporta una predisposizione multiorgano allo sviluppo di tumori, principalmente del colon-retto e dell'endometrio.

Sebbene siano disponibili robuste evidenze a supporto dell'efficacia delle strategie di prevenzione nei soggetti portatori delle varianti patogenetiche – siano essi affetti dalla Sindrome di Lynch o familiari ad alto rischio oncologico – in termini di maggior sopravvivenza e miglior qualità della vita, nonché di riduzione dei costi a carico del Sistema sanitario, in Italia si registra una marcata disomogeneità dei percorsi per l'identificazione della Sindrome di Lynch. A oggi solo due Regioni, Lombardia e Campania, hanno raccomandato, attraverso specifici decreti, l'uso dell'analisi immunoistochimica delle proteine MMR (*Mismatch Repair*) su tutti i nuovi casi di cancro colorettale ed endometriale come test universale.

Assicurare equità e pari opportunità a tutti i cittadini in tutte le Regioni è una sfida complessa e multidimensionale, non soltan-

* Presidente, Fondazione Onda, Osservatorio nazionale sulla salute della donna e di genere ETS.

** Direttrice medico-scientifica, Fondazione Onda, Osservatorio nazionale sulla salute della donna e di genere ETS.

to organizzativa e formativa ma anche culturale, per la quale è necessario un lavoro di squadra, attraverso la collaborazione di tutti gli stakeholder.

Nel solco di questa consapevolezza, Fondazione Onda ETS si è fatta promotrice nel luglio 2024 di un tavolo tecnico¹ che ha coinvolto Istituzioni, comunità scientifica, Associazioni pazienti e società civile, a seguito del quale sono stati organizzati due tavoli multiregionali² a cui hanno preso parte Lombardia, Veneto, Liguria (marzo 2025) e Campania, Toscana, Lazio (maggio 2025). La conferenza stampa organizzata a Roma nel giugno 2025³ è stata l'occasione per presentare quanto emerso ed evidenziare le principali criticità sul fronte della diagnosi e della presa in carico di pazienti e familiari.

Il Libro bianco si propone di offrire una panoramica sullo stato dell'arte della Sindrome di Lynch, dai dati epidemiologici al ruolo dei test genetici e della consulenza genetica nell'ambito di uno screening universale, dai modelli di presa in carico agli aspetti organizzativi che caratterizzano centri e PDTA dedicati. Il punto di vista della Fondazione Mutagens e l'analisi condotta da Altems Advisory, volta a valutare l'impatto economico di strategie di screening per la Sindrome di Lynch, forniscono ulteriori elementi utili per dare forma alle raccomandazioni e alle proposte operative presentate nella parte conclusiva.

Un sentito ringraziamento a tutti coloro che hanno contribuito alla realizzazione di questo progetto editoriale, portando in dote le proprie conoscenze, competenze ed esperienze con spirito di con-

1. <https://fondazioneonda.it/it/appuntamenti-onda/sindrome-di-lynch-un-impegno-condiviso-per-migliorare-i-percorsi-di-prevenzione-diagnosi-e-cura/>

2. <https://fondazioneonda.it/it/progetto/tavoli-interregionali-sulla-sindrome-di-lynch/>

3. <https://fondazioneonda.it/it/appuntamenti-onda/conferenza-stampa-sindrome-di-lynch-presentazione-report-tavoli-interregionali/>

divisione ma anche di confronto per evidenziare le best practice da esportare in altri contesti e le criticità da affrontare per garantire un accesso equo e omogeno ai percorsi dedicati alla valutazione del profilo di rischio genetico e ai centri di riferimento.

Per Fondazione Onda il Libro bianco non rappresenta un punto di arrivo, ma un punto di partenza per dare seguito al proprio impegno, insieme alla comunità scientifica, alle Associazioni pazienti e alle Istituzioni, nel segno della concretezza e del cambiamento.

1. Inquadramento epidemiologico

di *Davide Ferrari, Marco Vitellaro*

1.1. Definizione e meccanismi patogenetici

La Sindrome di Lynch (SL) rappresenta la più comune forma ereditaria di cancro colorettale, caratterizzata da una trasmissione autosomica dominante causata da varianti patogenetiche germlinali nei geni del sistema di riparazione del *DNA mismatch repair* (MMR): MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 e, più raramente, EPCAM. La deficienza del sistema MMR comporta l'accumulo di errori durante la replicazione del DNA, particolarmente nelle sequenze ripetitive chiamate microsatelliti, determinando il fenomeno dell'instabilità microsatellitare (MSI) che conferisce un fenotipo iperpermuto caratteristico dei tumori Lynch-correlati.

Il rischio cumulativo di cancro colorettale nei pazienti con SL può raggiungere il 68,7% negli uomini e il 52,2% nelle donne, con un'età media di insorgenza significativamente inferiore rispetto ai tumori sporadici (45-60 anni vs 69 anni). Oltre al cancro colorettale, la sindrome è associata a un aumentato rischio per tumori extracolici, principalmente endometriale (fino al 60% di rischio cumulativo), ma anche ovarico, gastrico, delle vie urinarie, del piccolo intestino e delle vie biliari.

* S.S Tumori Ereditari dell'Apparato Digerente, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italia.

1.2. Epidemiologia mondiale e variazioni geografiche

Le stime epidemiologiche globali sulla prevalenza della SL hanno mostrato una notevole consistenza tra diverse popolazioni e contesti geografici. Una recente meta-analisi condotta su 51 studi internazionali, includendo 49.557 pazienti con cancro colo-rettale, ha evidenziato una prevalenza complessiva del 2,2% (IC 95%: 1,8-2,5%), con variazioni che oscillano dallo 0,4% al 21,2% a seconda delle metodologie di screening utilizzate e delle popolazioni studiate.

L'analisi per aree geografiche ha mostrato prevalenze sostanzialmente omogenee: 2,7% nelle popolazioni multietniche, 1,9% nelle popolazioni dell'Asia orientale, 1,7% nelle popolazioni europee e 1,1% nelle popolazioni del Medio Oriente. Questa relativa uniformità suggerisce che la SL rappresenti un problema di salute pubblica globale, indipendentemente dall'etnia o dalla distribuzione geografica.

Particolarmente significativo è il dato che emerge dagli studi che hanno implementato lo screening genetico universale, i quali riportano una prevalenza del 5,1% (IC 95%: 3,6-6,6%), significativamente superiore rispetto agli studi basati su screening a due fasi con test tumorali preliminari (1,1-1,6%). Questo divario evidenzia il problema della sottodiagnosi quando si utilizzano approcci di screening tradizionali basati su criteri clinici o test preliminari sui tessuti tumorali.

1.3. Il contesto italiano: dati dal Registro Tumori Ereditari

L'esperienza italiana nella gestione della SL è rappresentata in modo emblematico dai dati del Registro Tumori Ereditari dell'Apparato Digerente della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, che rappresenta uno dei più ampi database europei dedicati a questa patologia. Il registro include attualmen-

te 1.326 pazienti con diagnosi confermata di SL (729 femmine, 55,0%; età media $57,1 \pm 16,9$ anni), con una distribuzione delle mutazioni genetiche che riflette quella osservata a livello internazionale: MLH1 33,9%, MSH2/EPCAM 38,5%, MSH6 19,1% e PMS2 8,5%.

Il profilo clinico della coorte italiana mostra caratteristiche peculiari: 370 pazienti (27,9%) presentano una storia di cancro colo-rettale, di cui 73 (5,5%) con tumori metacroni, mentre 375 pazienti (28,3%) hanno sviluppato neoplasie extracoliche. Particolarmente rilevante è la presenza di 763 pazienti (57,5%) senza storia di neoplasie al momento della diagnosi genetica, sottolineando l'importanza dello screening familiare e della medicina di precisione preventiva.

1.4. La sfida della sottodiagnosi

Nonostante le stime epidemiologiche consolidate, esiste un significativo gap tra la prevalenza teorica della SL e i casi effettivamente diagnosticati nella pratica clinica. Studi di popolazione indicano che solo una frazione dei casi attesi viene identificata attraverso i programmi di screening attuali, principalmente a causa di limitazioni nell'implementazione dello screening universale e difficoltà nello screening familiare a cascata.

Il fenomeno della sottodiagnosi è particolarmente evidente quando si considerano i criteri clinici tradizionali: solo il 50% dei pazienti con SL soddisfa i criteri di Amsterdam, mentre il 66,1% rispetta le linee guida Bethesda riviste. Questa discrepanza ha portato al progressivo abbandono dei criteri clinici in favore di approcci di screening universale basati su test molecolari.

L'analisi dell'aderenza ai programmi di sorveglianza rappresenta un ulteriore elemento critico. Uno studio retrospettivo su 397 pazienti con SL ha evidenziato che il 76,8% completa regolarmente la sorveglianza endoscopica, mentre il 23,2% viene

perso durante il follow-up. I fattori che influenzano positivamente l'aderenza includono la consulenza genetica (OR 2,401; IC 95%: 1,377-4,184) e un più alto livello di istruzione (OR 1,810; IC 95%: 1,131-2,897), mentre la distanza geografica dal centro di riferimento rappresenta un fattore limitante (OR 0,609; IC 95%: 0,373-0,993).

1.5. Strategie di gestione e medicina personalizzata

La gestione clinica dei pazienti con SL richiede un approccio multidisciplinare che integri sorveglianza, consulenza genetica e, quando appropriato, interventi di chirurgia profilattica. Per le donne con SL, la sorveglianza ginecologica presenta sfide significative, particolarmente per il cancro dell'endometrio, che rappresenta la seconda neoplasia più frequente associata alla sindrome.

Le linee guida internazionali raccomandano una sorveglianza annuale con ecografia transvaginale e biopsia endometriale a partire dai 30-35 anni. Tuttavia, l'efficacia di questa strategia rimane limitata, e la sensibilità della biopsia endometriale per la diagnosi precoce è subottimale. Per questo motivo, una volta completato il planning familiare, dovrebbe essere presa in seria considerazione la chirurgia profilattica ginecologica mediante isterectomia totale con annessiectomia bilaterale.

La chirurgia profilattica rappresenta l'intervento più efficace per la riduzione del rischio oncologico ginecologico nella SL, con una riduzione dell'80-90% del rischio di cancro endometriale e ovarico. Le linee di indirizzo AGENAS 2024 sottolineano l'importanza di valutare questa opzione nel contesto di un percorso multidisciplinare personalizzato, considerando l'età della paziente, il completamento del desiderio riproduttivo e la presenza di mutazioni ad alto rischio.

Un aspetto spesso trascurato nella gestione della SL riguarda le opzioni riproduttive per le coppie portatrici. Il test genetico preimpianto per malattie monogeniche (PGT-M) rappresenta una strategia preventiva che consente di evitare la trasmissione della mutazione alla prole. Nonostante la SL abbia una prevalenza simile alla sindrome del cancro ereditario mammario e ovarico (HBOC), l'utilizzo del PGT-M per la SL rimane significativamente inferiore.

Questa discrepanza può essere attribuita a diversi fattori: una minore consapevolezza dei professionisti sanitari riguardo alle opzioni riproduttive nella SL, una percezione differente del rischio oncologico da parte dei pazienti e una gestione clinica spesso affidata a specialisti non direttamente coinvolti nella medicina riproduttiva. È fondamentale che i centri di riferimento per i tumori ereditari integrino competenze in genetica medica e medicina riproduttiva per garantire una consulenza completa e personalizzata.

L'evoluzione delle strategie di identificazione della SL ha subito una trasformazione radicale nell'ultimo decennio. Nel 2009, l'Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) ha raccomandato lo screening universale di tutti i tumori colorettali attraverso test di instabilità microsatellitare o immunoistochimica per le proteine MMR. Questa raccomandazione è stata successivamente adottata da tutte le principali società scientifiche internazionali.

In Italia, la Regione Lombardia ha implementato dal 2017 un programma di screening universale per tutti i pazienti con diagnosi di cancro colorettale, anticipando di tre anni l'inserimento nelle linee guida nazionali AIOM del 2020. L'esperienza lombarda dimostra la fattibilità di implementare lo screening universale su scala regionale, con un significativo aumento dell'identificazione di casi di SL rispetto agli approcci basati sui soli criteri clinici.

Un importante passo verso l’armonizzazione nazionale è rappresentato dalle “Linee di indirizzo per la definizione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i Tumori su base ereditaria”, emanate da AGENAS nel dicembre 2024 per conto dell’Osservatorio per il Monitoraggio e la valutazione delle Reti Oncologiche. Queste linee di indirizzo hanno l’obiettivo di accelerare e armonizzare a livello nazionale l’attuazione dei PDTA regionali, aziendali e interaziendali, contribuendo a ridurre la persistente disomogeneità nella presa in carico dei soggetti ad alto rischio eredo-familiare.

L’implementazione dello screening universale presso la Cleveland Clinic ha mostrato risultati emblematici: il passaggio da un approccio passivo (risultati comunicati solo al chirurgo) a un approccio attivo (contatto diretto del paziente da parte del consulente genetico) ha aumentato il tasso di riferimento per consulenza genetica dal 55% al 100%, con un conseguente incremento dell’esecuzione di test genetici dal 26% al 66%.

1.6. Prospettive future: biomarcatori innovativi

Lo sviluppo di biomarcatori non invasivi rappresenta una frontiera promettente per migliorare l’identificazione precoce di lesioni precancerose e cancerose nei pazienti con SL. La ricerca ha recentemente focalizzato l’attenzione sulla biopsia liquida come strumento per il monitoraggio della MSI nel sangue periferico.

Un approccio innovativo sviluppato presso il nostro istituto utilizza la PCR digitale drop-off per analizzare l’instabilità di cinque microsatelliti (BAT26, BAT25, NR24, NR21 e Mono27) in campioni di plasma. Questo test ha dimostrato la capacità di discriminare pazienti portatori di lesioni colorettali con un’area sotto la curva ROC di 0,80 (IC 95%: 0,66-0,94), raggiungendo frequenze alleliche mutate fino allo 0,01%. La combinazione di tutti

i marcatori per determinare la MSI ematica ha mostrato una sensibilità del 75% e una specificità del 72%, con un valore predittivo negativo del 93%.

Questo approccio potrebbe rivoluzionare la sorveglianza dei pazienti con SL, permettendo un monitoraggio meno invasivo e potenzialmente più frequente, con la possibilità di personalizzare gli intervalli di sorveglianza endoscopica basandosi sui risultati della biopsia liquida.

1.7. Conclusioni e implicazioni per la salute pubblica

La SL rappresenta un paradigma della medicina di precisione in oncologia, dove l'identificazione precoce dei soggetti a rischio può tradursi in significative riduzioni della morbidità e mortalità oncologica. L'evidenza epidemiologica consolidata indica una prevalenza globale di circa il 2-3% tra i pazienti con cancro colorettale, con potenziali sottostime significative dovute a limitazioni dei programmi di screening attuali.

L'implementazione di strategie di screening universale, supportate da percorsi di consulenza genetica strutturati e integrazione multidisciplinare, rappresenta l'approccio più efficace per massimizzare l'identificazione di casi di SL. L'esperienza italiana, documentata attraverso registri specialistici e programmi regionali di screening, conferma la fattibilità e l'efficacia di questi approcci nel contesto del Sistema Sanitario Nazionale.

Le prospettive future vedono nell'integrazione di biomarcatori innovativi, come la biopsia liquida per la determinazione della MSI ematica, un'opportunità per personalizzare ulteriormente i percorsi di sorveglianza, riducendo il *burden* assistenziale e migliorando l'aderenza dei pazienti ai programmi di prevenzione.

La sfida principale rimane l'implementazione capillare di questi programmi, superando le barriere geografiche, educazionali e organizzative che limitano l'accesso equo alle strategie di prevenzione personalizzata per tutti i pazienti e le famiglie a rischio.

Riferimenti bibliografici

- Abu-Ghazaleh N., Kaushik V., Gorelik A., Jenkins M., Macrae F., “Worldwide prevalence of Lynch syndrome in patients with colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis”, *Genetics in Medicine*, 2022, 24: 971-985.
- Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali. Linee di indirizzo per la definizione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i Tumori su base ereditaria: colon, endometrio, mammella, ovaio, pancreas, prostata. Dicembre 2024.
- Boeri M., Signoroni S., Ciniselli C.M. *et al.*, “Detection of (pre) cancerous colorectal lesions in Lynch syndrome patients by microsatellite instability liquid biopsy”, *Cancer Gene Therapy*, 2024, 31: 842-850.
- Dallagiovanna C., Filippi F., Riccaboni A. *et al.*, “The neglected role of preimplantation genetic testing for Lynch syndrome”, *Reproductive BioMedicine Online*, 2023, 46(3): 421-423.
- Ferrari D., Rausa E., Lauricella S. *et al.*, “Factors influencing the colorectal surveillance adherence in Lynch Syndrome: A retrospective monocentric study”, *Tumori Journal*, 2024. doi: 10.1177/03008916241308119.
- Hampel H., Frankel W.L., Martin E. *et al.*, “Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer)”, *New England Journal of Medicine*, 2005, 352: 1851-1860.
- Heald B., Plesec T., Liu X. *et al.*, “Implementation of Universal Microsatellite Instability and Immunohistochemistry Screening for Diagnosing Lynch Syndrome in a Large Academic Medical Center”, *Journal of Clinical Oncology*, 2013, 31: 1336-1340.
- Sinicropi FA. Lynch Syndrome-Associated Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2018, 379: 764-773.

2. Lo screening universale per la Sindrome di Lynch

2.1. Ruolo del test MMR/MSI

di Matteo Fassan*, Federica Grillo**

2.1.1. *Razionale clinico allo screening universale*

L'identificazione dei pazienti affetti da Sindrome di Lynch (SL) si è basata storicamente sull'anamnesi personale e familiare, secondo criteri clinici (es. Amsterdam, Bethesda). Tali approcci, pur essendo molto specifici, risultavano affetti da una limitata sensibilità e dipendenti dalla qualità dell'anamnesi raccolta, identificando solo una parte dei casi reali di SL. Inoltre, questi approcci non rilevano i casi con mutazioni *de novo* o espressione clinica di malattia atipica.

Alla luce dei limiti sopra citati, si è affermata la strategia dello screening molecolare universale dei tumori del colon-retto e dell'endometrio per SL da parte dell'Anatomia Patologica, supportata da numerose Società scientifiche nazionali e internazionali (NCCN, CAP, ESMO, AIOM, AIFET).

Lo screening universale si basa sul testare ogni adenocarcinoma del colon-retto o dell'endometrio per le alterazioni del complesso delle proteine del *DNA mismatch repair* (MMR). Il sistema

* Università degli Studi di Padova, Padova - ULSS2 Marca Trevigiana, Treviso.

** Università di Genova.

MMR corregge gli errori di appaiamento del DNA durante la replicazione. La sua inattivazione porta a instabilità dei microsatelliti (MSI) e ad accumulo di mutazioni. Tali alterazioni vengono indagate con la metodica immunoistochimica (IHC) per le proteine MMR. In alcuni casi, se si rileva una perdita/alterazione proteica, il caso viene indirizzato a ulteriori analisi (es. metilazione del promotore del gene *MLH1*, analisi mutazionale del gene *BRAF*, test genetico germinale).

Il passaggio dallo screening clinico selettivo allo screening universale rappresenta una evoluzione paradigmatica della medicina di precisione: da una selezione basata su anamnesi soggettiva a un approccio oggettivo, molecolare e sistematico, in modo precoce ed efficace, a beneficio sia del paziente che dei familiari.

2.1.2. Immunoistochimica per proteine MMR: principi, limiti e raccomandazioni

La valutazione IHC delle 4 principali proteine MMR (i.e. *MLH1*, *PMS2*, *MSH2* e *MSH6*) rappresenta il primo livello diagnostico nello screening universale. La IHC consente di visualizzare direttamente la perdita di espressione nucleare di una o più proteine, evidenziando un fenotipo MMR-*deficient* (dMMR).

Le proteine *MLH1* e *PMS2*, così come *MSH2* e *MSH6*, formano eterodimeri funzionali: la perdita isolata di *PMS2* o *MSH6* è indicativa di mutazione a carico del singolo gene, mentre la perdita congiunta dei partner (*MLH1/PMS2* o *MSH2/MSH6*) suggerisce una mutazione a monte (rispettivamente *MLH1* o *MSH2*).

L'interpretazione del risultato del test IHC deve tener conto di diverse problematiche di tipo preanalitico, analitico e interpretativo: (i) variabilità preanalitica dovuta a differenze nei tempi di fissazione, tipo di fissativo e qualità/quantità del tessuto da analiz-

zare; (ii) **artefatti tecnici generati da** una fissazione inadeguata o da un clone anticorpale che può dare dei risultati falsi positivi; (iii) **eterogeneità intratumorale**, che nell'ambito dell'adenocarcinoma del colon-retto è limitata, mentre perdite subclonali (soprattutto a carico della proteina MSH6) possono essere viste con maggiore frequenza nei carcinomi dell'endometrio con mutazione del gene *POLE*; (iv) mancanza di controllo interno **positivo** (i.e. **cellule infiammatorie o stromali**).

Per affrontare queste criticità, il **Gruppo Italiano dei patologi dell'Apparato Digerente (GIPAD-SIAPeC)** ha pubblicato una serie di raccomandazioni, anche in collaborazione con le Associazioni cliniche (e.s. AIFET, AIOM) al fine di standardizzare l'esecuzione e la refertazione dell'IHC MMR.

Le linee guida sottolineano la necessità di: (i) validare gli anticorpi utilizzati e le piattaforme IHC; (ii) fornire una **valutazione binaria** (“conservata” vs “assente”) dell’espressione nucleare, evitando l’ambiguità dei pattern “deboli” o “eterogenei”; (iii) identificare adeguati controlli interni (linfociti, cellule stromali) come riferimento per la valutazione positiva; (iv) integrare il dato IHC con la **clinica**, l’anamnesi familiare e, ove necessario, test molecolari di supporto.

Infine, è importante ricordare che una IHC MMR “normale” (*proficient* MMRo pMMR) **non esclude completamente** la SL, poiché mutazioni germinali di tipo *missense* o con perdita funzionale ma conservazione dell’epitopo possono non comportare mancata espressione proteica. Per questo motivo, nei casi con forte sospetto clinico o familiare, pur nel contesto di un tumore pMMR, la visita genetica e l’eventuale test germinale devono essere comunque considerati.

2.1.3. *Analisi molecolare dell'instabilità dei microsatelliti (MSI): metodiche a confronto e limiti operativi*

L'analisi dell'instabilità dei microsatelliti (MSI) è un test molecolare fondamentale per la rilevazione indiretta di un difetto nel sistema di riparazione del DNA (MMR). Essa si basa sul confronto tra DNA tumorale e DNA normale del paziente (in genere su tessuto normale adiacente o su campione di sangue), per valutare la presenza di variazioni nella lunghezza di specifici loci microsatellitari.

Il pannello Bethesda/National Cancer Institute (NCI) è tra i primi pannelli identificati per lo studio della MSI e storicamente tra i più utilizzati nel contesto colorettale ed endometriale. Il pannello è composto da 5 loci (2 mononucleotidici e 3 dinucleotidici) e il tumore può essere classificato come: (i) MSI-H (High) quando si ha instabilità in ≥ 2 loci; (ii) MSI-L (Low) quando si ha instabilità in un solo locus microsatellitare; (iii) MSS (Stable) in assenza di instabilità microsatellitare. Il limite maggiore del pannello Bethesda è l'utilizzo di loci dinucleotidici, che sono loci più soggetti a variabilità germinale e potenzialmente meno coinvolti nel fenotipo MSI perché riparati anche da altre proteine effettive del complesso MMR.

Un secondo pannello è il test pentaplex con soli loci mononucleotidici (BAT25, BAT26, NR21, NR24, MONO-27) che ha dimostrato maggiore sensibilità e specificità diagnostica perché i loci mononucleotidici risultano più stabili e meno soggetti a polimorfismi costituzionali.

Le metodiche NGS, che sono sempre più parte integrante della diagnostica molecolare in anatomia patologica, consentono oggi di valutare simultaneamente MSI e mutazioni somatiche.

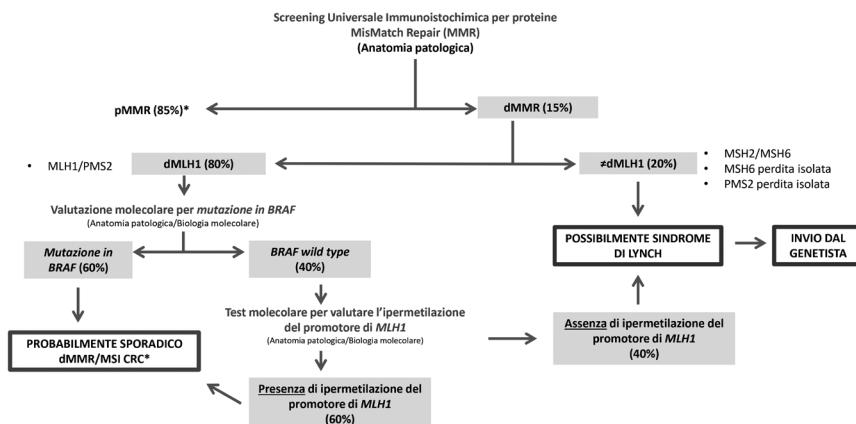
Nonostante l'elevata concordanza tra IHC e MSI ($>95\%$), esistono casi discordanti. Queste discrepanze impongono rivalutazione IHC, ripetizione MSI (magari con NGS) e, se clinicamente

indicato, test genetico germinale. Un approccio integrato e multidisciplinare è essenziale per evitare diagnosi errate.

2.1.4. Analisi di metilazione del promotore del gene *MLH1* e valutazione della mutazione p.V600E del gene *BRAF*

Nei tumori del colon con perdita di *MLH1/PMS2*, è essenziale distinguere tra SL e perdita MMR sporadica (che costituisce la maggior parte dei casi). La metilazione del promotore del gene *MLH1*, rilevabile tramite PCR metilazione-specifica, suggerisce una causa epigenetica acquisita. In caso di dubbio, la ricerca della mutazione *BRAF* p.V600E aiuta a escludere SL, in quanto la sua presenza è praticamente assente nei pazienti con mutazione germinale di *MLH1*. Pertanto, un adenocarcinoma colico *BRAF wild type* e con promotore di *MLH1* non metilato deve essere inviato a consulenza genetica, seguendo un algoritmo come quello proposto nella Figura 1. Nei carcinomi di altri distretti, l'analisi mutazionale di *BRAF* non ha nessun valore diagnostico e viene richiesta la sola analisi di metilazione del promotore di *MLH1*.

Fig. 1 - Algoritmo valutazione genetica per l'identificazione della Sindrome di Lynch



2.1.5. Sfide attuali e prospettive future

Nonostante l'efficacia dimostrata dallo screening universale per identificare i pazienti affetti da SL, vi sono alcune barriere nella sua introduzione su tutto il territorio nazionale. Difatti, esiste una importante disomogeneità regionale nell'adozione del test IHC universale. Un altro problema rilevato è ancora la limitata integrazione tra patologi e genetisti, con tassi ancora troppo bassi di consulenza genetica attivata nel contesto dello screening universale.

Tra le varie azioni attuate al fine di migliorare l'introduzione dello screening universale in Italia, il progetto nazionale ItaLynch ha l'obiettivo di uniformare lo screening della SL in Italia, promuovendo l'adozione di protocolli diagnostici condivisi. Attraverso una rete di centri specialistici, il progetto integra IHC, MSI, genetica e counseling familiare per migliorare la diagnosi precoce e la gestione dei soggetti affetti o a rischio.

Altro importante fattore nella integrazione dello screening universale nella pratica routinaria, è stata la introduzione delle linee guida AIFET.

2.1.6. Conclusioni

Lo screening universale per la SL rappresenta oggi uno standard irrinunciabile per la corretta gestione del carcinoma del colon-retto e dell'endometrio. L'integrazione tra IHC, MSI, test molecolari e genetica consente un'identificazione efficace dei pazienti e dei familiari a rischio, con importanti implicazioni in termini di prevenzione, terapia e sorveglianza clinica.

Riferimenti bibliografici

- Hampel H. *et al.*, “Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer)”, *New England Journal of Medicine*, 2005, 352(18): 1851-60.
- Istituto Superiore Sanità, comunicato stampa n. 30/2024 (pubblicato il 30 maggio).
- Istituto Superiore Sanità, Sorveglianza PASSI e PASSI D'ARGENTO, dati biennio 2022-23.
- Parente P. *et al.*, “The Day-To-Day Practice of MMR and MSI Assessment in Colorectal Adenocarcinoma: What We Know and What We Still Need to Explore”, *Digestive Diseases and Sciences*, 2023, 41(5): 746-756.
- Progetto Italynch: www.italynch.it/ (consultato nel 2025).
- Sinicrope F.A., “Lynch Syndrome-Associated Colorectal Cancer”, *New England Journal of Medicine*, 2018, 379(8): 764-773.
- Tibiletti M.G. *et al.*, “Universal testing for MSI/MMR status in colorectal and endometrial cancers to identify Lynch syndrome cases: state of the art in Italy and consensus recommendations from the Italian Association for the Study of Familial Gastrointestinal Tumors (AIFEG)”, *European Journal of Cancer Prevention*, 2022 Jan 1, 31(1): 44-49.
- Zannoni G.F. *et al.*, “Current Prognostic and Predictive Biomarkers for Endometrial Cancer in Clinical Practice: Recommendations/Proposal from the Italian Study Group”, *Frontiers in Oncology*, 2022 Apr 8, 12: 805613.

2.2. Il Ruolo della consulenza genetica

di Maurizio Genuardi*

2.2.1. *La consulenza genetica in oncologia*

Analogamente a tutte le altre patologie ereditarie, il percorso clinico delle persone affette da – o a rischio di avere – una sindrome da predisposizione ereditaria allo sviluppo di tumori, come la Sindrome di Lynch, dovrebbe prevedere un contatto con lo specialista in genetica medica. Questo avviene nell’ambito della consulenza genetica, un processo complesso, che viene svolto da figure professionali con specifiche competenze nel campo delle patologie genetiche.

In linea generale, la consulenza genetica consiste in un processo comunicativo finalizzato ad aiutare le persone a comprendere e gestire le implicazioni genetiche di una patologia. La consulenza genetica in ambito oncologico viene effettuata in caso di sospetta o accertata presenza di una condizione che determina un aumento del rischio di sviluppare tumori di entità tale da modificare le indicazioni di prevenzione primaria e secondaria stabilite per la popolazione generale. La Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) e l’Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) hanno stilato nel 2022 un documento riguardante le finalità e le modalità di applicazione della consulenza genetica in oncologia (si veda il Box a fine capitolo).

Un passaggio fondamentale del percorso è rappresentato dalla definizione del rischio, che avviene inizialmente attraverso la raccolta della storia familiare e di documentazione clinica del/della

* Presidente, Associazione Italiana Familiarità ed Ereditarietà Tumori (AIFET); Professore Ordinario di Genetica Medica, Dipartimento di Scienze della Vita e Salute Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore; Direttore, UOC Genetica Medica, Fondazione Policlinico Universitario “A. Gemelli” IRCCS, Roma.

probando/a per avere una stima preliminare della probabilità che sia presente una condizione ereditaria. La raccolta della storia familiare va estesa almeno fino ai parenti di terzo grado (es. cugini di primo grado). La stima del rischio si può avvalere dell'ausilio di software dedicati, che tengono conto sia delle caratteristiche cliniche dei tumori registrati in famiglia sia di fattori ambientali e personali. Questi consentono anche di stabilire la probabilità che, in base alle suddette caratteristiche, sia presente una variante patogenetica (VP)¹ e che quindi il test genetico evidenzi la presenza di una predisposizione ereditaria (riscontro di una VP), elemento decisionale importante per stabilire l'opportunità di eseguire o meno l'esame genetico. Anche per la Sindrome di Lynch sono stati sviluppati algoritmi specifici. La maggior parte delle linee guida e raccomandazioni delle principali Società Scientifiche e organismi politici sanitari pongono come limite all'esecuzione di un test genetico per predisposizione a neoplasie un valore di probabilità pari al 5% o 10% di esito positivo dell'esame^{2,3}.

L'utilizzo di una soglia di accesso è dettato da un lato dalla capacità limitata, in termini di risorse umane ed economiche, di effettuare test da parte dei servizi sanitari, e dall'altro dal diverso significato che l'esito del test potrebbe avere di fronte a situazioni

1. Il termine *variante patogenetica* (VP) indica le variazioni genetiche responsabili di patologie genetiche ereditarie legate prevalentemente o esclusivamente all'azione di un singolo gene e trasmesse secondo le leggi dell'ereditarietà stabilite da Mendel. Questa dizione va preferita al termine *mutazione*, che ha implicazioni potenzialmente stigmatizzanti e discriminatorie e non è propriamente corretto in questo contesto dal punto di vista scientifico. Le VP vanno distinte dai fattori di rischio o di suscettibilità implicati nelle malattie comuni multifattoriali, determinate da complesse interazioni tra molteplici fattori ambientali e genetici, questi ultimi con effetti generalmente molto lievi sulla probabilità di ammalarsi, nel cui ambito si annoverano la maggior parte dei tumori (tumori multifattoriali, non ereditari).

2. www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/01/2021.12_Doc_AIOM_SIGU_Consulenza.pdf

3. www.regione.lazio.it/sites/default/files/documentazione/2024/DE%20G16239%20del%202024.12.2020%20Rete%20e%20PDTA%20Mammella.pdf

apparentemente di “basso rischio”, come, per esempio, in caso di un tumore del colon o della mammella sporadico insorto in età avanzata e in assenza di storia familiare di neoplasia. In questi casi è infatti possibile che il rischio legato alla presenza della VP sia ridotto dalla presenza di fattori protettivi, genetici e/o ambientali, a oggi sconosciuti, in famiglia. Tuttavia, è ormai ben documentato che VP in geni di predisposizione a neoplasie possono essere riscontrate anche in assenza delle tradizionali caratteristiche cliniche di sospetto di sindrome tumorale ereditaria.

Nel corso della consulenza, in base all’entità stimata del rischio tumorale, vengono illustrate da un lato le raccomandazioni di gruppi di esperti/Associazioni professionali/Società scientifiche riguardo alle strategie preventive, e dall’altro la persona a rischio opera le proprie scelte in merito al percorso da intraprendere. Le decisioni devono essere prese a seguito di spiegazioni accurate e di eventuali approfondimenti e discussioni tra il medico o altro professionista che effettua la consulenza e il/la consultando/a, tenendo conto del vissuto personale e familiare di quest’ultimo/a. Per tale motivo non è generalmente indicato effettuare test genetici per patologie a esordio in età adulta, come la Sindrome di Lynch, prima del compimento della maggiore età, al fine di consentire all’individuo di operare scelte autonome e consapevoli.

Nel caso delle sindromi tumorali ereditarie, chi svolge la consulenza, oltre alle specifiche competenze nel campo della genetica medica, deve anche avere padronanza di nozioni basilari di oncologia. In particolare, sono necessarie conoscenze in ambito di epidemiologia, meccanismi molecolari della cancerogenesi, eziologia e fattori di rischio, istopatologia, classificazione/stadiazione, strumenti diagnostici e terapie disponibili e misure preventive.

2.2.2. Aspetti genetici della Sindrome di Lynch

La Sindrome di Lynch è una condizione di predisposizione ereditaria allo sviluppo di neoplasie, trasmessa con meccanismo autosomico dominante. Ciascuno di noi possiede due copie di ognuno dei geni implicati nella Sindrome di Lynch e le persone affette dalla condizione hanno una copia normale e una difettosa, potendo quindi trasmettere con uguale probabilità l'una o l'altra a un figlio. Pertanto, la probabilità che il figlio di una persona affetta da Sindrome di Lynch abbia a sua volta questa condizione è pari al 50%.

I geni implicati nella Sindrome di Lynch sono essenzialmente quattro – *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2* – e appartengono tutti a un complesso apparato cellulare (*Mismatch Repair*; MMR) che è deputato a individuare e riparare eventuali errori (*mutazioni*) che avvengono nel corso della duplicazione del DNA necessaria per procedere alla generazione di due cellule figlie. In una piccola parte dei casi è coinvolto un quinto gene, *EPCAM*, non implicato direttamente nell'apparato MMR, ma le cui alterazioni hanno ripercussioni sulla funzione del gene *MSH2* situato nelle sue immediate vicinanze sul cromosoma 2. Quando viene inattivato il sistema MMR si determina un aumento del tasso di mutazioni nella cellula. Queste possono interessare geni coinvolti nel controllo della proliferazione e del differenziamento cellulari e dar luogo allo sviluppo di un tumore. L'inattivazione del MMR è una caratteristica dei tumori causati da alterazioni a carico dei geni sopra menzionati. Queste possono svilupparsi nel corso della vita di un individuo (*mutazioni somatiche, non ereditarie*), oppure possono essere presenti anche nel patrimonio genetico normale dell'individuo (*varianti genetiche costituzionali*), determinando l'aumento del rischio di neoplasia. Per tale motivo, la determinazione dello stato MMR (*dMMR*: MMR-deficiente; o *pMMR*: MMR-proficiente), che può essere eseguita con test immunoistochimico o molecolare (test dell'instabilità dei microsatelliti, MSI - si veda il

capitolo precedente) è da tempo una componente importante del percorso diagnostico della Sindrome di Lynch.

Così come i geni implicati nella Sindrome di Lynch sono diversi, anche le alterazioni a loro carico sono diversissime. Oggi si conoscono migliaia di diverse varianti dei geni MMR, le quali sono classificate in base agli effetti clinici previsti (patogenetiche, benigne o di significato incerto) utilizzando dei criteri di classificazione standardizzati e condivisi dal mondo scientifico. È essenziale che chi effettua la consulenza abbia familiarità con il processo di classificazione, per fornire indicazioni corrette ai soggetti presenti in consulenza. Quando il referto evidenzia una VP devono essere fornite stime di rischio di sviluppare neoplasie e le indicazioni di sorveglianza/prevenzione a queste associate. È ormai ben noto che i rischi variano a seconda dei geni interessati, tanto che oggi si parla di *sindromi di Lynch*, riferendosi a 4 condizioni diverse, con probabilità di ammalarsi che raggiungono i valori massimi per i geni *MLH1* e *MSH2* e sono inferiori per *MSH6* e ancor più per *PMS2*. Inoltre, le VP di *MSH2* e *MLH1* si manifestano con tumori mediamente in età più precoce rispetto a quelle di *MSH6* e *PMS2*. Di conseguenza, le strategie di prevenzione sono più intensive e vengono intraprese in età più precoce nelle persone con VP di *MLH1* o *MSH2*. I valori di rischio per diversi tipi di neoplasie associate alla Sindrome di Lynch sono ricavabili dal Prospective Lynch Syndrome Database, i cui dati vengono periodicamente aggiornati e sono disponibili online⁴.

I tumori legati alle sindromi di alto rischio genetico vengono diagnosticati nella media in epoca significativamente inferiore rispetto alla popolazione generale. Ciò implica che non raramente la diagnosi della sindrome viene effettuata in età riproduttiva, sollevando quesiti riguardo alle possibilità di trasmissione alla prole e alle eventuali opzioni disponibili per l'identificazione

4. <https://plsd.eu/>

dell’alterazione genetica in epoca prenatale. Gli aspetti riguardanti il rischio riproduttivo devono essere trattati in maniera opportuna nell’ambito della consulenza genetica, in base all’età e al personale interesse dei probandi.

2.2.3. La consulenza genetica all’epoca del test universale per Sindrome di Lynch

Come sopra menzionato, la consulenza genetica dovrebbe essere parte integrante di ogni test genetico. Tuttavia, questa esigenza si scontra con le limitate risorse di personale adeguatamente formato a oggi disponibili. Sono pertanto stati sviluppati altri modelli di consulenza genetica, oltre a quello tradizionale illustrato sopra. Le differenze tra i diversi modelli riguardano sostanzialmente le figure professionali coinvolte (genetisti, medici e non medici, o altre tipologie di medico specialista) e l’organizzazione e lo sviluppo del percorso di consulenza. Questo può essere di tipo *mainstream*, inserito nella pratica medica routinaria, consentendo di superare la barriera della carenza di servizi dedicati, oppure esclusivamente incardinato in servizi dedicati all’alto rischio genetico (*cancer family clinics*). Inoltre, è sempre più comune che sindromi tumorali ereditarie siano identificate grazie ai risultati dell’analisi di test somatici eseguiti con la finalità primaria di individuare terapie personalizzate in base ai difetti molecolari individuati.

La Sindrome di Lynch rappresenta un esempio emblematico del cambio di paradigma nell’approccio diagnostico e di consulenza genetica. La capacità di individuare pazienti oncologici con questa condizione è considerevolmente aumentata a seguito dell’introduzione del test di screening universale per la funzione del sistema MMR sul tessuto tumorale (test somatico; *si veda il capitolo precedente*), che ha migliorato la sensibilità diagnostica. Infatti, si è visto sempre più che una parte dei casi di Sindrome di Lynch non rientra nei criteri di accesso al test genetico stabiliti

sulla base della storia personale/familiare, mentre il test somatico consente di individuare le neoplasie *dMMR* da prendere in considerazione per l'esame genetico. In questo caso, l'avvio del test genetico vero e proprio su tessuto non neoplastico (generalmente sangue periferico) anche da parte dell'oncologo in presenza di test MMR indicativo di sospetta Sindrome di Lynch consente di velocizzare l'iter diagnostico. Il test genetico ha in questa fase una finalità diagnostica. Il genetista viene successivamente coinvolto in caso di esito positivo del test genetico, ovvero nei casi in cui è stata formulata diagnosi di Sindrome di Lynch. A volte, l'oncologo può inviare a consulenza genetica anche pazienti in cui il test genetico ha evidenziato la presenza di una variante genetica di significato incerto (*variant of uncertain significance*; VUS).

Nel corso della consulenza genetica il genetista provvederà a espandere la raccolta dei dati riguardanti la storia familiare, se opportuno, in base anche alle informazioni ricavate nelle fasi precedenti. L'allargamento del pedigree può essere utile per farsi una migliore idea delle caratteristiche cliniche associate alla VP presente in famiglia, come per esempio il grado di penetranza (ovvero l'entità del rischio), l'età alla diagnosi e la tipologia di tumori. Queste informazioni possono essere a loro volta utili per definire meglio i consigli per la sorveglianza per i familiari ad alto rischio che risultano positivi al test. Per esempio, in caso di età particolarmente giovane alla diagnosi di carcinoma colorettale può essere indicato scendere sotto la soglia dei 20-25 anni (geni *MSH2* e *MLH1*) o 30-35 anni (*MSH6* e *PMS2*) ordinariamente raccomandata per l'inizio dei controlli colonoscopici (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). Oppure, in caso di storia familiare positiva per carcinoma pancreatico, si può considerare una sorveglianza specifica, normalmente non prevista per il rischio relativamente basso e per la complessità delle tipologie di accertamenti disponibili (risonanza magnetica con contrasto, eco-endoscopia). Per i pazienti con VUS in un gene MMR il genetista potrà valutare se, in casi altamente selezionati, sia opportuno effettuare

altre indagini, come l'analisi dell'RNA per verificare l'effetto funzionale della variazione oppure lo studio della segregazione della variante in altri membri della famiglia.

Uno dei compiti fondamentali del genetista è rappresentato dall'individuazione dei parenti a rischio di aver ereditato la VP responsabile di Sindrome di Lynch presente in famiglia (*VP familiare*) e dall'invito a informare i familiari a considerare il test, chiamato in questo caso *test a cascata* per la ricerca della variante familiare nota, per verificare se l'hanno ereditata o meno. Chi non l'avesse ereditata può essere tranquillizzato sull'assenza di un alto rischio, anche se va comunque informato che persistono i rischi della popolazione generale e dell'importanza di seguire le indicazioni di screening generali. Il coinvolgimento dei familiari può essere a volte facilitato dalla consegna al probando di una lettera a essi rivolta nella quale vengono spiegate le motivazioni dell'invito e le modalità di contatto del servizio di genetica medica.

Le persone che risultano positive al test vanno informate sulle modalità di prevenzione primaria e secondaria disponibili e, laddove opportuno, sugli aspetti riproduttivi. Per quanto riguarda questi ultimi, va considerato che è possibile, anche se non frequente, che il partner di una persona con Sindrome di Lynch abbia a sua volta la Sindrome di Lynch, anche misconosciuta. In questo caso, se il gene coinvolto nelle due famiglie è lo stesso, vi è una probabilità di 1 su 4 (25%) che un figlio erediti o abbia ereditato l'alterazione da entrambi i genitori; la presenza di VP in entrambe le copie di un gene del sistema MMR è associata a una condizione chiamata *sindrome da deficit costituzionale del mismatch repair*, con caratteristiche più gravi della Sindrome di Lynch, in particolare comparsa di tumori in età pediatrica con alto rischio di altri tipi di neoplasia, come tumori del sistema nervoso centrale ed ematologici.

Infine, il percorso del test universale prevede anche l'invio alla consulenza genetica di un'altra tipologia di pazienti, risultati *pMMR*, ma che presentano alcune caratteristiche suggestive di una predisposizione ereditaria, tra cui età precoce alla diagnosi, sviluppo di tumori primitivi multipli (es. carcinoma del colon e dell'endometrio), forte storia familiare di neoplasie e/o sviluppo di numerosi polipi intestinali. Benché poco probabile, è possibile che in alcuni casi sia presente la Sindrome di Lynch nonostante l'esito dello screening sul campione tumorale, dovuto a incompleta sensibilità del test. È anche possibile che sia presente un'altra forma di predisposizione ereditaria a tumori. In queste condizioni, la consulenza genetica ha lo scopo di verificare se vi siano indicazioni a procedere comunque al test genetico per Sindrome di Lynch oppure a un test che indaghi altri geni di predisposizione a neoplasie.

Nel complesso, è atteso che il percorso di screening universale, a fronte di un minor coinvolgimento dei genetisti nelle fasi iniziali, veda invece un maggior carico di lavoro dei servizi di genetica come conseguenza dell'incremento di famiglie con Sindrome di Lynch che vengono identificate effettuando il test a tappeto su tutti i pazienti affetti da neoplasie associate a questa condizione, in particolare carcinomi colorettali e dell'endometrio.

Obiettivi della consulenza genetica⁵

1. Valutare il rischio genetico individuale di tumore sulla base delle conoscenze disponibili, compresi i test genetici, quando disponibili.
2. Aiutare la persona che la richiede a comprendere le basi scientifiche su cui si fondano il calcolo del rischio e le misure di
5. Dal documento SIGU-AIOM “Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte di AIOM-SIGU” (www.aiom.it/consulenza-genetica-e-test-genetici-in-oncologia-aspetti-critici-e-proposte-di-aiom-sigu-2021/).

sorveglianza proposte e a integrare, nel modo migliore possibile, queste informazioni nell'anamnesi personale e familiare della malattia e nelle scelte individuali.

3. Programmare le eventuali misure di sorveglianza clinica e strumentale (secondo le linee guida nazionali o internazionali o programmi locali di ricerca formalizzati e approvati).

Riferimenti bibliografici

Determinazione Regione Lazio n. G16239 del 24/12/2020. www.regione.lazio.it/sites/default/files/documentazione/2024/DE%20G16239%20del%202024.12.2020%20Rete%20e%20PDTA%20Mammella.pdf

Dominguez-Valentin M., Haupt S., Seppälä TT., Sampson J.R., Sunde L., Bernstein I., Jenkins M.A., Engel C., Aretz S., Nielsen M., Capella G., Balaguer F., Evans D.G., Burn J., Holinski-Feder E., Bertario L., Bonanni B., Lindblom A., Levi Z., Macrae F., Winship I., Plazzer J.P., Sijmons R., Laghi L., Della Valle A., Heinemann K., Dębniak T., Fruscia R., Lopez-Koestner F., Alvarez-Valenzuela K., Katz L.H., Laish I., Vainer E., Vaccaro C., Carraro D.M., Monahan K., Half E., Stakelum A., Winter D., Kennelly R., Gluck N., Sheth H., Abu-Freha N., Greenblatt M., Rossi B.M., Bohorquez M., Cavestro G.M., Lino-Silva L.S., Horisberger K., Tibiletti M.G., Nascimento I.D., Thomas H., Rossi N.T., Apolinário da Silva L., Zaránd A., Ruiz-Baño J., Heuveline V., Mecklin J.P., Pylvänäinen K., Renkonen-Sinisalo L., Lepistö A., Peltomäki P., Therkildsen C., Madsen M.G., Burgdorf S.K., Hopper J.L., Win A.K., Haile R.W., Lindor N., Gallinger S., Le Marchand L., Newcomb P.A., Figueiredo J., Buchanan D.D., Thibodeau S.N., von Knebel Doeberitz M., Loeffler M., Rahner N., Schröck E., Steinke-Lange V., Schmiegel W., Vangala D., Perne C., Hüneburg R., Redler S., Büttner R., Weitz J., Pineda M., Duenas N., Vidal J.B., Moreira L., Sánchez A., Hovig E., Nakken S., Green K., Laloo F., Hill J., Crosbie E., Mints M., Goldberg Y., Tjandra D., Ten Broeke S.W., Kariv R., Rosner G., Advani S.H., Thomas L., Shah P., Shah M., Neffa F., Esperon P., Pavicic W., Torrezan G.T.,

- Bassaneze T., Martin C.A., Moslein G., Moller P., “Mortality by age, gene and gender in carriers of pathogenic mismatch repair gene variants receiving surveillance for early cancer diagnosis and treatment: a report from the prospective Lynch syndrome database”, *EClinicalMedicine*, 2023 Mar 20, 58: 101909. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101909. PMID: 37181409; PMCID: PMC10166779.
- Marchetti P., Varesco L., Capalbo C., Cortesi L., Cucinotto I., Genuardi M., Gori S., Oliani C., Pasini B., Pensabene M., Radice P., Resta N., Tibiletti M.G., *Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte di AIOM-SIGU*. www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/01/2021.12_Doc_AIOM_SIGU_Consulenza.pdf
- McEwen A., Ormond K.E., Cathcart-King Y., “HUGO Genetic Counselling Education Sub-Committee; Paneque M. Developing global consensus about core knowledge and skills for genetic counselor education”, *Journal of Genetic Counseling*, 2025 Oct, 34(5): e70116. doi: 10.1002/jgc4.70116. PMID: 40966188; PMCID: PMC12445634.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]): *Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric*. Version 1.2025. www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_ceg.pdf. All rights reserved. Accessed [October 13, 2025].
- Samadder N.J., Riegert-Johnson D., Boardman L., Rhodes D., Wick M., Okuno S., Kunze K.L., Golafshar M., Uson P.L.S. Jr, Mountjoy L., Ertz-Archambault N., Patel N., Rodriguez E.A., Lizaola-Mayo B., Lehrer M., Thorpe C.S., Yu N.Y., Esplin E.D., Nussbaum R.L., Sharp R.R., Azevedo C., Klint M., Hager M., Macklin-Mantia S., Bryce A.H., Bekaii-Saab T.S., Sekulic A., Stewart A.K., “Comparison of Universal Genetic Testing vs Guideline-Directed Targeted Testing for Patients With Hereditary Cancer Syndrome”, *JAMA Oncology*, 2021 Feb 1, 7(2): 230-237. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.6252.
- Shyr C., Blackford A.L., Huang T., Ke J., Ouardaoui N., Trippa L., Syngal S., Ukaegbu C., Uno H., Nafa K., Stadler Z.K., Offit K., Amos C.I., Lynch P.M., Chen S., Giardiello F.M., Buchanan D.D., Hopper J.L., Jenkins M.A., Southey M.C., Win A.K., Figueiredo J.C., Braun D., Parmigiani G., “A validation of models for prediction of pathogenic variants in mismatch repair genes”,

Genetics in Medicine, 2022 Oct, 24(10): 2155-2166. doi: 10.1016/j.gim.2022.07.004. Epub 2022 Aug 23. PMID: 35997715; PMCID: PMC10312204.

Thompson B.A., Spurdle A.B., Plazzer J.P., Greenblatt M.S., Akagi K., Al-Mulla F., Bapat B., Bernstein I., Capellá G., den Dunnen J.T., du Sart D., Fabre A., Farrell M.P., Farrington S.M., Frayling I.M., Frebourg T., Goldgar D.E., Heinen C.D., Holinski-Feder E., Kohonen-Corish M., Robinson K.L., Leung S.Y., Martins A., Moller P., Morak M., Nystrom M., Peltomaki P., Pineda M., Qi M., Ramesar R., Rasmussen L.J., Royer-Pokora B., Scott R.J., Sijmons R., Tavtigian S.V., Tops C.M., Weber T., Wijnen J., Woods M.O., Macrae F., Genuardi M., “Application of a 5-tiered scheme for standardized classification of 2,360 unique mismatch repair gene variants in the InSiGHT locus-specific database”, *Nature Genetics*, 2014 Feb, 46(2): 107-115. doi: 10.1038/ng.2854. Epub 2013 Dec 22. PMID: 24362816; PMCID: PMC4294709.

3. La presa in carico dei soggetti con Sindrome di Lynch

di *Alberto Puccini**, *Stefania Sciallero***

3.1. Introduzione

La Sindrome di Lynch (SL) è la più comune condizione di predisposizione ereditaria ai tumori colorettali e dell'endometrio, oltre ad altri tumori più rari. Nonostante la sua incidenza sia di circa 1 caso ogni 300 persone, è considerata una sindrome rara ed è ampiamente sotto-diagnosticata. A livello internazionale si stima che solo il 5% dei soggetti affetti da SL nel mondo sappia di averla.

La SL è dovuta a Varianti Patogenetiche (VP) germinali a carico dei geni del *Mismatch Repair* (MMR) MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 e talora a delezioni di EPCAM con silenziamento di MSH2.

Il conseguente difetto di riparo del DNA associato a un'elevata instabilità dei microsatelliti (MSI) e accumulo di errori replicativi, è responsabile dell'aumento di rischio di neoplasie.

I pazienti affetti da neoplasia e SL richiedono trattamenti personalizzati e traggono beneficio dall'inserimento in protocolli di

* Dipartimento di Scienze Biomediche, Humanitas University, via Rita Levi Montalcini 4, 20072 Pieve Emanuele, Milano, Italia; IRCCS Humanitas Research Hospital, Unità di Oncologia Medica ed Ematologia, Humanitas Cancer Center, via Manzoni 56, 20089 Rozzano, Milano, Italia.

** Unità di Oncologia Medica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, 16132 Genova, Italia.

sorveglianza, mirati a prevenire o intercettare precocemente altre neoplasie, sincrone o metacrone. L'identificazione dei familiari a rischio e il loro arruolamento in programmi di sorveglianza consentono una riduzione di incidenza e/o una diagnosi precoce dei tumori correlati alla SL, con una riduzione della mortalità, almeno per il cancro colorettale, di circa il 60%.

La presa in carico dei soggetti con SL deve collocarsi in un percorso strutturato, multidisciplinare e multiprofessionale, che accompagni i pazienti affetti da neoplasia e i loro familiari a rischio dalla fase diagnostica alla prevenzione a lungo termine.

I criteri di sospetto di SL sono familiarità oncologica (prevalentemente con casi di tumore lungo lo stesso ramo parentale, materno o paterno, soprattutto se con età inferiore ai 50 anni), neoplasie in età giovane, neoplasie multiple (sincrone o metacrone) e neoplasie del colon-retto associate a polipi multipli. Tuttavia, considerando solo questi criteri, vi è la possibilità di non individuare una frazione importante di casi di SL, che non presentano questi criteri di sospetto.

Pertanto, è stato approvato da linee guida nazionali e internazionali lo *screening universale* per la SL basato sulla ricerca del deficit del MMR (dMMR) in tutti i tumori del colon retto e dell'endometrio, cui segue il *reflex testing* per discriminare le forme non ereditarie da quelle su base ereditaria. Individuati i pazienti a rischio aumentato di SL, si procede quindi alla consulenza genetica e al test genetico germinale, così da definire con precisione la diagnosi e il profilo di rischio di neoplasie conseguente al tipo di VP identificata.

Sulla base degli esiti, si imposta un programma di sorveglianza personalizzato per il probando (primo soggetto identificato della famiglia) e si attivano il *cascade testing* e la sorveglianza dei familiari a rischio.

L'intero processo avviene coordinando e integrando le competenze di numerose figure professionali, tra cui oncologi, anatomo-

patologi, biologi molecolari, genetisti, gastroenterologi, ginecologi, chirurghi e case manager.

3.2. Come implementare la diagnosi

Il percorso diagnostico della SL inizia a livello istologico. Come già illustrato nel capitolo 2.1, dedicato allo screening universale, su ogni nuovo carcinoma colorettale e dell'endometrio l'anatomopatologo esegue una valutazione del sistema del MMR mediante analisi immunoistochimica (IHC) di quattro marcatori (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) e, quando necessario, un test di instabilità dei microsatelliti (MSI) con metodologia validata. Nel complesso, l'IHC è preferibile al test MSI perché più economica, ampiamente disponibile e non necessita delle eventuali competenze di un biologo molecolare; inoltre, è sufficiente per predire la risposta agli inibitori dei checkpoint immunitari in pazienti con malattia neoplastica avanzata. Infine, risulta più informativa del test MSI poiché permette di identificare quale delle quattro proteine del MMR sia coinvolta, guidando così il *reflex testing*, la consulenza genetica e il test germinale.

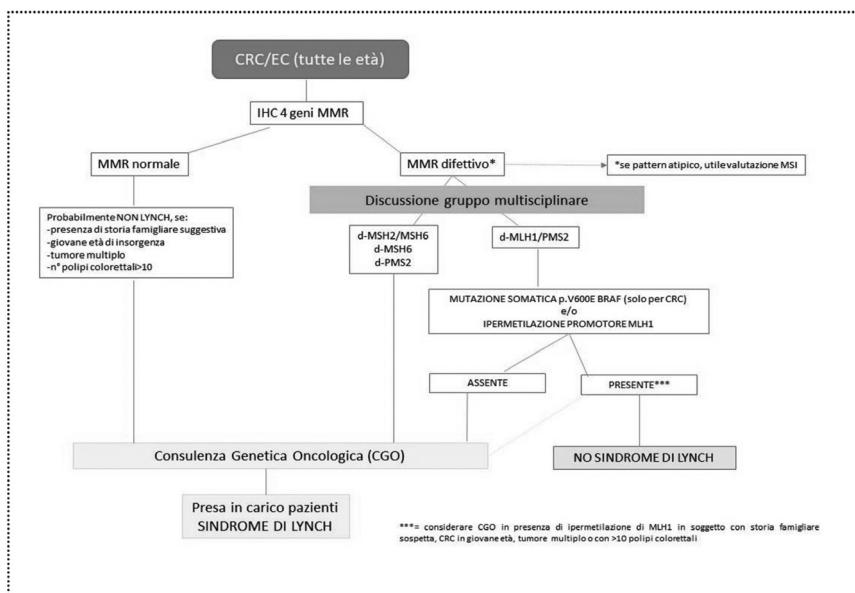
I tumori colorettali con perdita di espressione della proteina codificata dal gene MLH1 – che rappresentano la maggioranza dei casi con deficit del MMR – sono più spesso non ereditari, per inattivazione epigenetica somatica del gene MLH1. Poiché la presenza della mutazione somatica di BRAFV600E e/o dell'ipermetilazione del promotore di MLH1 escludono ragionevolmente una SL, è stato introdotto il *reflex testing*.

In base a questo test si selezionano in automatico, tra i casi con perdita di MLH1, i pazienti con BRAFV600E *wild type* e senza ipermetilazione del promotore di MLH1, che sono a rischio aumentato di SL e pertanto sono da avviare a consulenza genetica e test germinale.

Quando invece la perdita di espressione di proteine interessa MSH2, MSH6 o PMS2, è indicato l'invio a consulenza genetica direttamente (per maggiori dettagli si veda il capitolo 2.2).

Per i tumori dell'endometrio valgono le stesse indicazioni, escludendo il test per BRAFV600E, che non è coinvolto in queste neoplasie (Figura 1).

Fig. 1 - Algoritmo diagnostico dalle linee guida AIOM gennaio 2022: Raccomandazioni per l'implementazione del test universale su carcinomi colorettali ed endometriali per l'identificazione della Sindrome di Lynch



Il referto anatomicopatologico non dovrebbe limitarsi a elenare i risultati dell'IHC e dell'eventuale *reflex testing*, ma dovrebbe offrire una chiave interpretativa per il clinico: la presenza di un *Lynch Alert* nel referto anatomicopatologico ha lo scopo di indirizzare il clinico all'azione successiva e di ridurre il rischio di interruzioni del percorso.

La consulenza genetica deve precedere e seguire il test genetico, chiarendo scopi, limiti, possibili esiti e implicazioni per il paziente e per i suoi parenti. Il pannello genetico germinale minimo comprende MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2, con estensione a EPCAM quando indicato.

La consulenza genetica post-test non si esaurisce con la consegna al paziente del risultato riguardo al tipo di variante eventualmente riscontrata (patogenetica, probabilmente patogenetica, variante di incerto significato - VUS), ma si traduce in un piano di azioni concrete: in caso di diagnosi di SL, si procede con l'attivazione della sorveglianza per il paziente, e con l'implementazione del cosiddetto *cascade genetic testing* (CGT).

Questo prevede di fornire ai parenti a rischio, per tramite del probando, una serie di informazioni circa la SL e la possibilità di accedere alla consulenza genetica ed eventualmente al test. A questo scopo può essere utile la consegna al paziente di materiale informativo che faciliti la comunicazione e la condivisione dell'informazione di rischio genetico nella famiglia.

La successiva presa in carico di coloro che abbiano scelto di accedere alla consulenza e quindi al test e risultino affetti dalla SL consentirà di proporre programmi di prevenzione personalizzati in base alla VP identificata, che prevedono esami di sorveglianza, eventuali interventi di chirurgia profilattica e l'uso di aspirina a basso dosaggio. Lo scopo ultimo di tutto il percorso finora descritto è infatti la riduzione di incidenza e di mortalità per cancro nei soggetti con SL.

Nonostante il suo indiscutibile valore clinico, il CGT nelle sindromi ereditarie di predisposizione al cancro rimane sottoutilizzato per vari motivi, tra cui un'inefficace comunicazione intrafamiliare del rischio genetico. Per migliorarne i tassi di adesione si stanno dunque esplorando strategie alternative; una di queste è il contatto diretto, da parte dei professionisti sanitari, con i familiari a rischio previo consenso del probando. Rimane tuttavia incerto

come il quadro normativo italiano vada interpretato e applicato nel contesto di tali strategie, in particolare per quello che riguarda aspetti legati alla privacy, al consenso informato e al diritto di non sapere.

3.3. Lo studio ItaLynch e l'approccio mainstreaming

Riconoscere che un tumore abbia una base ereditaria migliora la comprensione e la gestione del rischio futuro oncologico del paziente e dei suoi familiari e, con crescente frequenza, impatta anche sulle scelte terapeutiche. Garantire un accesso appropriato ed equo alla consulenza e al test genetico rimane però una sfida: l'aumento delle richieste ha sovraccaricato i servizi di genetica, con conseguenti lunghi tempi di attesa.

Inoltre, le linee guida nazionali e internazionali spesso indicano che cosa debba essere fatto, ma non quale figura professionale lo debba fare. Questo ha portato molti clinici a considerare che l'implementazione della diagnosi e della presa in carico dei soggetti affetti da SL sia compito di altri. Per questo motivo a oggi la SL è ampiamente sottodiagnosticata in tutto il mondo.

Per rispondere a queste criticità è stato sviluppato e sperimentato con successo, per alcune sindromi, il modello di *mainstreaming*. Questo sposta la fase di consulenza pre-test genetico per i pazienti affetti da cancro, dalle strutture di genetica clinica agli ambulatori clinici. Dopo opportuna formazione, gli specialisti che hanno in carico il paziente a rischio di sindrome ereditaria sono abilitati a discutere i pro e contro dell'esecuzione del test genetico e, previo consenso informato, ad avviare direttamente il prelievo per il test genetico germinale al laboratorio di genetica. Una recente revisione sistematica ha mostrato come il *mainstreaming* genetico sia verosimilmente fattibile nella pratica quotidiana,

senza barriere insormontabili; è pertanto auspicabile un percorso strutturato con adeguata formazione e una stretta collaborazione tra genetisti e clinici che hanno in carico il paziente.

A questo scopo, è stato disegnato ed è attualmente in corso lo studio ItaLynch.

Si tratta di uno studio prospettico, osservazionale, multicentrico italiano su pazienti con cancro colorettale e deficit del MMR a rischio di SL. L'obiettivo è valutare la fattibilità e l'efficacia di un algoritmo diagnostico per SL guidato dal clinico che ha in carico il paziente (*mainstreaming*). Per massimizzare disponibilità, utilità ed equità di accesso al test genetico per SL, in questo studio viene offerto il prelievo per test genetico direttamente da oncologi o gastroenterologi a tutti i pazienti con CCR risultati a rischio per SL attraverso il test somatico in IHC e l'eventuale successivo *reflex testing*.

Il progetto è multidisciplinare e coinvolge oncologi, anatomo-patologi, biologi molecolari, gastroenterologi e genetisti clinici e di laboratorio.

Il percorso diagnostico ItaLynch si articola in tre passaggi chiave che definiscono con precisione il ruolo di ogni figura professionale (Figura 2).

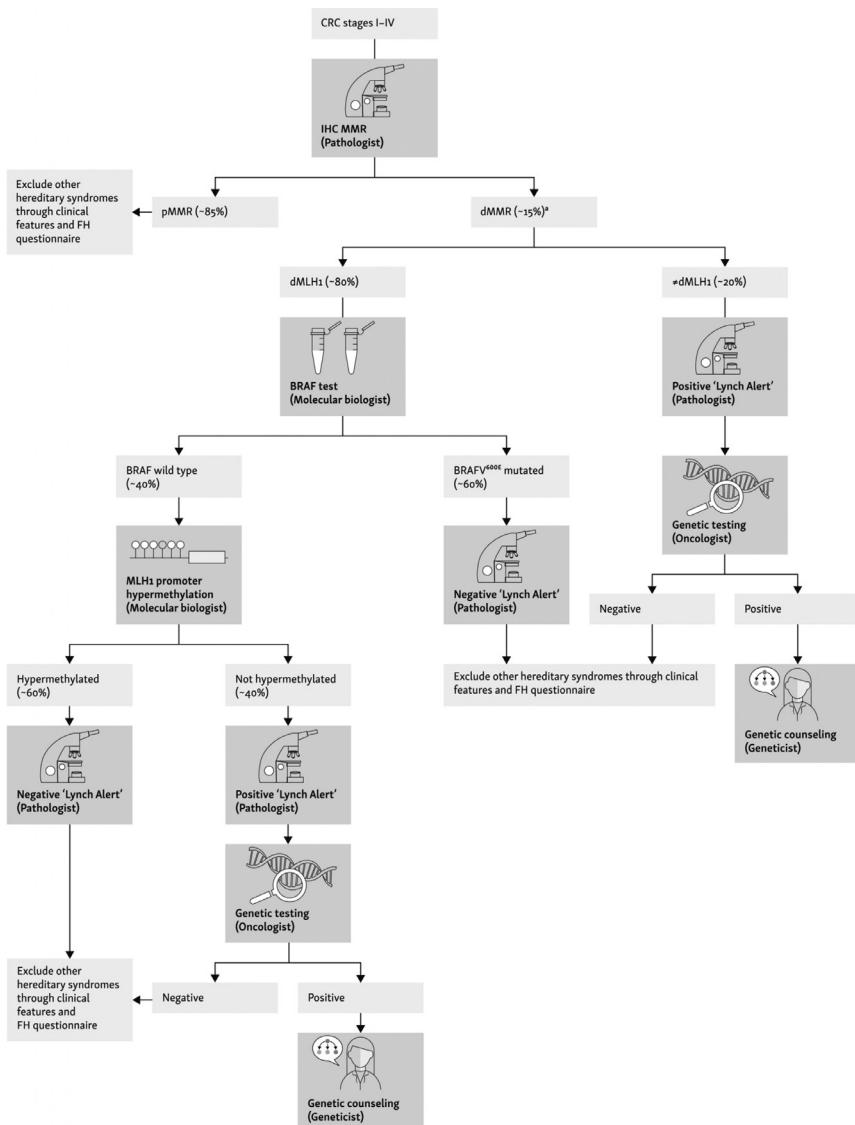
1. Innanzitutto, si applica lo *screening universale*: in tutti i pazienti con cancro colorettale l'anatomopatologo valuta il deficit del MMR mediante immunoistochimica delle quattro proteine codificate dai geni del MMR.
2. Il passaggio seguente integra *reflex testing* e *Lynch Alert*. Nei tumori con perdita di MLH1 (dMLH1) l'anatomopatologo e il biologo molecolare collaborano per la ricerca della mutazione BRAFV600E e, in caso di assenza di mutazione (wild type), per la valutazione della metilazione del promotore di MLH1.

Per tutti i CCR con dMMR il referto anatomicopatologico riporta un *Lynch Alert*, che sintetizza il rischio di sindrome di Lynch: l'*Alert* è positivo quando i risultati del *reflex testing* o la perdita di proteine del MMR diverse da MLH1 indicano alto rischio; è negativo quando il quadro è verosimilmente non ereditario (per esempio dMLH1 con BRAFV600E mutato o con ipermetilazione del promotore di MLH1).

3. Il terzo, e più innovativo, passaggio è il *mainstreaming* del test germinale guidato dall'oncologo o gastroenterologo che ha in carico i pazienti con *Lynch Alert* positivo. Il prelievo per il test genetico viene eseguito, previa consulenza genetica breve, direttamente nell'ambulatorio durante la visita specialistica e inviato al laboratorio di genetica. I soggetti nei quali venga identificata una variante patogenetica germinale, così come i casi con esito non informativo ma sospetto clinico persistente, vengono quindi inviati a consulenza genetica post-test per definire il piano di presa in carico personale e familiare da parte del genetista. Questo percorso evita l'invio di tutti i pazienti con dMMR alla consulenza genetica pre-test.

Attualmente lo studio è attivo in 23 centri italiani e sono stati arruolati circa 1400 pazienti con cancro colorettale e dMMR: i risultati verranno presentati nel 2026 per verificare la validità e l'utilità clinica del nuovo algoritmo diagnostico.

Fig. 2 - Algoritmo diagnostico dello studio ItaLynch (da Puccini et al., 2024)



3.4. Il percorso post-diagnosi tra follow-up e sorveglianza

Dopo la diagnosi, la gestione dei soggetti con SL implica l'avvio della prevenzione di precisione, basata prevalentemente sulla VP diagnosticata, sulla storia personale e sui tipi di tumori ricorrenti in famiglia.

Abbiamo detto infatti che i pazienti affetti da SL sono predisposti prevalentemente a neoplasie del colon retto e dell'endometrio, ma la sindrome predispone più raramente anche a tumori in molte altre sedi, come esofago, stomaco, ovaio, vie urinarie, pancreas, cute, encefalo e prostata.

Lo scopo di implementare un follow-up personalizzato per i pazienti e strategie di prevenzione mirata 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 è l'esame di prevenzione più importante poiché induce una riduzione di mortalità per cancro colorettale di circa il 60% in chi la segua regolarmente: nelle portatrici e nei portatori di varianti in MLH1 o MSH2 l'avvio è generalmente tra i 20 e i 25 anni, mentre per MSH6 e PMS2 l'inizio può essere posticipato ai 30-35 anni. L'intervallo tra le procedure è in genere annuale o biennale, da modulare in base alla VP diagnosticata, ai riscontri endoscopici e alla storia familiare. La qualità della colonscopia è cruciale: preparazione intestinale adeguata, raggiungimento del cieco, documentazione fotografica e rimozione completa delle lesioni sono elementi che riducono in modo significativo l'incidenza dei tumori di intervallo.

La gestione ginecologica merita una riflessione a parte. Non esistono prove definitive che lo screening endometriale sistematico riduca la mortalità. Inoltre, le pazienti con SL e storia familiare per neoplasia ovarica possono essere a rischio anche per tumore dell'ovaio, per il quale, in analogia al tumore dell'endometrio, non abbiamo prove di efficacia della sorveglianza. La chirurgia profilattica – isterectomia con o senza salpingo-ooforectomia – va discussa in modo personalizzato dopo il completamento del desiderio riproduttivo, con priorità nelle portatrici di varianti in MLH1 o MSH2 e valutazione più selettiva per MSH6 e PMS2. Il confronto multidisciplinare dovrebbe includere gli aspetti endocrini, la qualità di vita, le comorbilità e le preferenze della paziente, così da arrivare a una decisione pienamente condivisa.

Più raramente i pazienti sono predisposti ad altre neoplasie e i programmi di prevenzione sono più selettivi e consigliati in casi particolari, non avendo prove di efficacia in termini di riduzione di mortalità.

Per il tratto digerente alto, una gastroduodenoscopia con biopsie mirate può essere considerata dai 30-35 anni in presenza di fattori clinici o familiari specifici; l'eradicazione di Helicobacter pylori, quando presente, rientra tra gli interventi utili.

Per le vie urinarie, soprattutto nei portatori di varianti in MSH2, si può considerare un monitoraggio mirato in presenza di storia familiare o sintomi.

Non sono invece raccomandati programmi di sorveglianza per pancreas, prostata, cute e sistema nervoso centrale al di fuori di casi con familiarità per queste neoplasie.

Recenti risultati dello studio CAPP3, presentati a congressi internazionali ma non ancora pubblicati, hanno dimostrato che basse dosi di aspirina (75-100 mg/die) riducono l'incidenza di cancro colorettale in soggetti portatori di SL. Pertanto, l'assunzione di aspirina a basso dosaggio può essere presa in considerazione in base a età, assenza di controindicazioni emorragiche e all'interno

di una decisione condivisa, con rivalutazioni periodiche in attesa della pubblicazione dei risultati dello studio CAPP3 e di ulteriori dati sulla durata del trattamento.

Consigli sugli stili di vita salutari completano la presa in carico. Attività fisica regolare, controllo del peso, dieta mediterranea, astensione dal fumo e dal consumo di alcol sono indicazioni che ogni medico che ha in carico pazienti o familiari con SL dovrebbe ricordare a ogni visita, poiché concorrono alla provata riduzione del rischio complessivo.

Per quanto riguarda l'organizzazione necessaria per la presa in carico dei soggetti a rischio si rimanda al capitolo sui PDTA.

In generale la sorveglianza dei pazienti sopravviventi al primo tumore è a carico dell'oncologo o del gastroenterologo o ginecologo che segue il paziente, mentre la sorveglianza dei soggetti a rischio è a carico del genetista.

L'analisi di barriere che ostacolano l'implementazione della diagnosi e presa in carico delle famiglie con SL deve essere approfondita per poter individuare facilitatori da inserire nell'organizzazione della nostra attività clinica.

Confidiamo che l'analisi dei risultati dello studio ItaLynch possa contribuire a uniformare l'approccio alla SL su tutto il territorio nazionale. Questo è ancora eterogeneo, non solo in Italia ma anche nel resto del mondo.

Nel frattempo, sono molti gli aspetti che possono essere implementati sul nostro territorio, in particolare:

- educazione dei medici dal corso di laurea a tutte le scuole di specialità (non solo di genetica);
- avvio di studi clinici (come il recente avvio dello studio ItaLynch Endometrio, disegnato a partire da tutti i casi di neoplasia dell'endometrio con dMMR);

- sensibilizzazione delle Società scientifiche italiane; in particolare sono molto attive AIOM (Oncologia), SIGU (Genetica), SIAPEC (Anatomia Patologica) e AIFET (multidisciplinare), ma altre potrebbero essere coinvolte;
- collaborazione con i Medici di Famiglia che hanno una posizione privilegiata per poter individuare le famiglie a rischio e sono attivi con la loro Società (SIMG);
- collaborazione con Associazioni di pazienti che possano sensibilizzare le Istituzioni e supportare le famiglie (come la Fondazione Mutagens);
- organizzazione di tavoli di lavoro interregionali e multidisciplinari per promuovere un confronto su diversi aspetti organizzativi.

Si sottolinea comunque come, per aumentare l'aderenza ai protocolli e ai percorsi condivisi, sia fondamentale l'individuazione all'interno di ogni centro di un *champion*, come suggerito da lavori europei e americani, che assicuri che il percorso di diagnosi e sorveglianza sia seguito in tutte le sue fasi. Il *champion* può essere qualsiasi figura, dal case manager al clinico dedicato. L'esperienza dello studio Italynch ci ha insegnato che in ogni centro si possono sviluppare competenze da diverse specialità, e non è necessario implementare un modello unico, ma quello fattibile nella propria realtà.

Infine, il percorso di diagnosi e sorveglianza delle sindromi ereditarie è dinamico e le indicazioni potrebbero cambiare nel tempo con l'insorgere di nuovi casi in famiglia o con la pubblicazione di nuovi dati in letteratura. Pertanto, sottolineiamo come la raccolta della storia personale e familiare vada rinnovata alle visite di controllo e, in caso di forte sospetto clinico con test negativo o co-occorrenza di altre sindromi, è utile prevedere una rivalutazione multidisciplinare e, quando necessario, la reinterpretazione periodica dei dati genetici.

Riferimenti bibliografici

- AGENAS - Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, “Linee di indirizzo per la definizione del PDTA per i tumori su base ereditaria: colon, endometrio, mammella, ovaio, pancreas, prostata”, Documento istituzionale, 16 dicembre 2024.
- AIOM - Associazione Italiana di Oncologia Medica, “Raccomandazioni per l’implementazione del test universale su carcinomi colorettali ed endometriali per l’identificazione della Sindrome di Lynch”, AIOM, 14 gennaio 2022.
- AIOM-SIGU, “Consulenza genetica e test genetici in oncologia”, Documento congiunto, 15 novembre 2021.
- Battistuzzi L., “Barriers and Facilitators in Diagnostic Pathways That Align Universal Tumor Screening and Mainstream Genetic Testing for Lynch Syndrome in Colorectal Cancer: Protocol for a Scoping Review With a Narrative Synthesis”, *JMIR Research Protocols*, 10 giugno 2025.
- Crosbie E.J., “The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome”, *Genetics in Medicine*, 28 marzo 2019.
- ERN GENTURIS - European Reference Network for Genetic Tumour Risk Syndromes, “Lynch syndrome”, Sito ERN GENTURIS, s.d. (consultato il 21 settembre 2025).
- Monahan K.J., “Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG)”, *Gut*, 28 novembre 2019.
- Monahan K.J., “The English National Lynch Syndrome transformation project: an NHS Genomic Medicine Service Alliance (GMSA) programme”, *BMJ Oncology*, 2023 Oct 30.
- NCCN - National Comprehensive Cancer Network, “Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric”, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*, Versione 1.2025.
- NICE - National Institute for Health and Care Excellence, “Molecular testing strategies for Lynch syndrome in people with colorectal cancer (DG27)”, *Diagnostics Guidance*, 22 febbraio 2017.
- Puccini A., “ItaLynch: an ongoing Italian study to evaluate the feasibility of mainstreaming the diagnosis of Lynch syndrome

- in colorectal cancer patients”, *ESMO Gastrointestinal Oncology*, marzo 2024.
- Seppälä T.T., “European guidelines from the EHTG and ESCP for Lynch syndrome: an updated third edition of the Mallorca guidelines based on gene and gender”, *British Journal of Surgery*, 26 maggio 2021.
- Stjepanovic N., “Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”, *Annals of Oncology*, 1 ottobre 2019.
- Stoffel E.M., “Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology clinical practice guidelines”, *Journal of Clinical Oncology*, 10 gennaio 2015.
- Stoffel E.M., “Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology clinical practice guidelines”, *Journal of Oncology Practice*, 31 marzo 2015.
- van Leerdam M.E., “Endoscopic management of Lynch syndrome and of familial risk of colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline”, *Endoscopy*, 9 ottobre 2019.
- Varesco L., “Cascade genetic testing in hereditary cancer: exploring the boundaries of the Italian legal framework”, *Familial Cancer*, 20 November 2024.

4. La voce dei pazienti

di *Salvo Testa**

Gli enormi progressi in atto nella ricerca scientifica e nelle terapie oncologiche meritano di essere accompagnati da maggiori sforzi dei sistemi sanitari nella prevenzione e nella diagnosi precoce dei tumori, come indicano da tempo l'Organizzazione Mondiale della Sanità e la Commissione Europea, per le quali tra il 30% e il 50% dei tumori sarebbero prevenibili e curabili in modo più efficace.

I soggetti con sindromi ereditarie di predisposizione ai tumori costituiscono un sottogruppo specifico ad alto rischio genetico, per il quale esistono già le condizioni per l'attuazione di una politica sanitaria in grado di perseguire, allo stesso tempo, un forte miglioramento della salute dei portatori e una sensibile riduzione dei costi per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Le due sindromi ereditarie di predisposizione ai tumori maggiormente prevalenti nella popolazione generale sono la Sindrome HBOC (cancro ereditario alla mammella, all'ovaio, alla prostata e al pancreas, correlata a varianti patogenetiche di BRCA e di altri geni del sistema di ricombinazione omologa con minore prevalenza e/o penetranza) e la Sindrome di Lynch (cancro ereditario al colon-retto, all'endometrio e ad altri organi gastrointestinali e uro-genitali, correlata a varianti patogenetiche dei geni del riparo dei difetti di appaiamento del DNA, il c.d. *DNA Mismatch Repair*).

* Presidente Fondazione Mutagens ETS.

Mentre la prima, grazie all'effetto “Angelina Jolie” che ha fatto seguito alla copertina di *Time* nel 2013, è ampiamente conosciuta nel mondo clinico e nella pubblica opinione, la seconda lo è molto meno e manifesta un notevole ritardo, rispetto alla prima, nella approvazione e attuazione di linee guida e PDTA (Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali) per la presa in carico dei portatori.

Il presente capitolo intende illustrare la proposta di un'iniziativa organica di sanità pubblica di Prevenzione e di Cura di Precisione a favore dei portatori della Sindrome di Lynch – oggetto di un'interlocuzione in corso con le Istituzioni sanitarie nazionali e regionali – al fine di colmare tale ritardo, non giustificabile sul piano della prevalenza, della rilevanza e delle conoscenze scientifiche e cliniche oggi esistenti.

Nel 1966 il chirurgo americano Henry Thompson Lynch, studiando un paio di famiglie del Nebraska e del Michigan affette da una serie di tumori del colon retto, ipotizzò per primo la presenza di una suscettibilità eredo-familiare in tali neoplasie. Solo tra il 1993 e il 1997 furono identificate le alterazioni nel DNA responsabili della Sindrome di Lynch (Cancro ereditario del colon-retto, dell'endometrio, dell'ovaio, dello stomaco e altre sedi): varianti patogenetiche nei geni del *mismatch repair* (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM), parte del sistema di riparazione del DNA.

La Sindrome di Lynch, con una prevalenza di 1 caso ogni 279 individui nelle popolazioni caucasiche (Europa Occidentale e Americhe), totalizza un numero complessivo di circa 215.000 portatori in Italia: si stima che a oggi ne siano stati identificati tramite test genetico meno del 5%, cioè poco più di 10.000 individui, maschi e femmine.

I rischi di tumore, nell'arco della vita, sono rappresentati nella Tabella 1, relativamente agli organi coinvolti, alle varianti dei

singoli geni e al genere (femmine e maschi). Un dato rilevante, in termini clinici e di impatto sociale, è l'età media di insorgenza delle malattie, che è molto inferiore rispetto a quella della popolazione normale (10-20 anni a seconda dell'organo).

Tab. 1 - Rischi Sindrome di Lynch per sede di organo e varianti geni del MMR¹

Organi a maggior rischio	Rischi popolazione generale	Rischi per portatori nei singoli geni Lynch							
		MLH1		MSH2		MSH6		PMS2	EPCAM
		F	M	F	M	F	M	F e M	F e M
Colon-retto	2%	44%	53%	42%	46%	20%	12%	3%	75%
Endometrio	1%	35%		46%		41%		13%	12%
Ovaio	1%	11%		17%		11%		3%	
Stomaco/ Intestino tenue	1%	8%	16%	10%	16%	2%	4%	4%	
Uretebre/Reni	1%	3%	4%	13%	16%	6%	2%		
Vescica urinaria	1%	3%	4%	13%	16%	6%	2%		
Prostata	4%		7%		16%		5%	5%	
Cervello	1%	2%	1%	2%	4%	1%	2%		
Mammella	8%	11%		13%		11%		8%	

Dalla Tabella 1 si evince quanto segue:

- i rischi più elevati, indipendentemente dai geni coinvolti, sono per il colon-retto e per l'endometrio: nel caso del colon-retto non ci sono differenze significative tra femmine e maschi;
- per l'endometrio i rischi maggiori sono relativi alle varianti MSH2, MSH6 e MLH1;
- per l'ovaio il rischio maggiore è relativo alle varianti MSH2, seguono MLH1 e MSH6;

1. Fondazione Mutagens, elaborazioni e adattamenti della letteratura scientifica più aggiornata.

2. www.favo.it/gruppi-lavoro-tematici.html

- negli altri organi i rischi maggiori sono relativi alle varianti MSH2, sia per stomaco/intestino tenue, sia per l'apparato uro-genitale;
- il rischio sulla mammella è leggermente superiore rispetto a quello della popolazione normale: sono tuttora in corso studi volti a stabilire una correlazione certa tra tale organo (il più colpito nella popolazione generale femminile) e la Sindrome di Lynch.

Per affrontare le criticità esistenti e promuovere l'attuazione di un'iniziativa organica di sanità pubblica per la prevenzione e la cura nei portatori affetti e sani della Sindrome di Lynch, la Fondazione Mutagens ha identificato i seguenti dieci pilastri:

1. Inserire nei LEA il Test universale Reflex sui soggetti affetti a colon-retto ed endometrio

Il test universale Reflex, oggetto di una raccomandazione AIOM 2022, è il metodo più efficace, semplice ed economico per l'identificazione dei portatori della Sindrome di Lynch con tumore al colon-retto e all'endometrio. La sua adozione è però ancora limitata in quanto le diverse fasi che lo compongono non rientrano ancora nei LEA e quindi non vincolano le strutture ospedaliere ad attuarlo in toto e a ottenerne la rimborsabilità.

2. Inserire nei LEA lo screening genetico a cascata sui familiari sani

Dopo la scoperta di un primo caso indice (sia esso un soggetto affetto o un individuo sano con casistica familiare suggestiva) è necessario estendere il test genetico mirato a tutti i familiari, per la identificazione dei portatori, in modo da indirizzarli ai percorsi di prevenzione primaria e secondaria. Anche in tal caso solo l'inserimento nei LEA può garantire la realizzabilità di tale procedura, che spesso comporta un percorso complesso, a maggior ragione se i familiari risiedono in località diverse, sia a livello nazionale sia internazionale.

3. Armonizzare e formalizzare i PDTA Regionali (Reti Oncologiche)

Si tratta di dare piena attuazione alle recenti linee di indirizzo AGENAS sui PDTA Regionali Eredo-Familiari. Sarebbe opportuna una cabina di regia nazionale, in capo al Ministero della Salute (Coordinamento Reti Oncologiche) per monitorare tale processo e renderlo esecutivo.

4. Formalizzare ed estendere l'attuazione dei PDTA Ospedalieri/Territoriali

È in parte dipendente dal punto precedente ma chiama in causa anche la responsabilità diretta delle strutture ospedaliere con portatori della Sindrome (affetti e sani a rischio), che devono dotarsi di percorsi dedicati a tale popolazione. Solo la formalizzazione estesa dei PDTA a livello aziendale può garantire una presa in carico adeguata e coerente con le linee guida nazionali e internazionali più aggiornate.

5. Favorire la costituzione dei GOM (Gruppi Oncologici Multidisciplinari) dedicati

L'attuazione efficace ed efficiente dei PDTA Ospedalieri è resa possibile dalla presenza di GOM dedicati per la Sindrome di Lynch, con tutte le professionalità previste e la presenza di un/una case manager con un ruolo di coordinamento e di interfaccia tra pazienti e operatori sanitari.

6. Estendere l'accesso ai test immunoistochimici e molecolari a fini terapeutici

Le opportunità crescenti delle terapie personalizzate, in particolare dell'immunoterapia in presenza di difetti del MMR e instabilità dei microsatelliti, sono possibili solo ai pazienti a cui è garantito l'accesso ai test previsti. Anche per i portatori della Sindrome di Lynch, come più in generale per i pazienti con tumori con poten-

ziali opportunità terapeutiche innovative, vi è l'esigenza di accrescere e migliorare l'accesso ai test somatici a fini terapeutici.

7. Estendere l'accesso alle terapie personalizzate (immunoterapia in primis)

A oggi sono molto limitate le strutture ospedaliere in grado di offrire le terapie personalizzate più avanzate, sia quelle già approvate da AIFA sia quelle ancora in fase di sperimentazione (off-label). È auspicabile che si crei una rete di centri relativamente diffusa sul territorio nazionale, per garantire l'accesso equo alle cure migliori, evitando o riducendo il fenomeno del pendolarismo sanitario.

8. Inserire nei LEA la chirurgia profilattica di riduzione del rischio (utero e ovaie)

La chirurgia profilattica di riduzione del rischio, pur essendo stata oggetto di una specifica comunicazione INPS, non è ancora stata inserita nei LEA e ciò spesso comporta una non omogenea offerta di prevenzione sul territorio nazionale e tra le diverse strutture.

9. Inserire nei LEA i percorsi di sorveglianza per i portatori sani asintomatici

La realizzazione sistematica di efficaci percorsi di prevenzione sui portatori sani comporta un modello organizzativo e gestionale ad hoc (simile a quello in atto negli screening di popolazione generale), senza il quale tali individui continuerebbero a non avere alcun punto di riferimento, a differenza dei soggetti affetti per i quali una presa in carico viene comunque garantita dalle strutture ospedaliere.

10. Promuovere i percorsi di prevenzione su alimentazione e stili di vita per i portatori

La riduzione del livello di rischio dei portatori della Sindrome di Lynch dipende in buona misura anche dai comportamenti di

tali soggetti, sia nella adesione ai percorsi di prevenzione e sorveglianza, sia nella attuazione di adeguati stili di vita, come una sana alimentazione, una moderata attività fisica, la rinuncia ad alcol, fumo e sostanze nocive. Occorre creare una cultura della prevenzione, a partire dai soggetti a maggiore rischio, anche per contenere l'impatto sul sistema sanitario nel suo complesso.

Riferimenti bibliografici

- AGENAS, *Linee di Indirizzo per la definizione dei PDTA per i tumori su base ereditaria: colon, endometrio, mammella, ovaio, pancreas, prostata*, 2024.
- AIOM, *Raccomandazioni per l'implementazione del test universale su carcinomi colorettali ed endometriali per l'identificazione della Sindrome di Lynch*, 2022.
- Bonanni B. et al., *Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale Sindrome di Lynch*, Regione Lombardia, 2025.
- European Commission, *Europe's Beating Cancer Plan*, 2021.
- Puccini A. et al., “ItaLynch: an ongoing Italian study to evaluate the feasibility of mainstreaming the diagnosis of Lynch syndrome in colorectal cancer patients”, *Esmo Gastrointestinal Oncology*, 2024.
- WHO, *Preventing cancer*, www.who.int

5. Analisi economica di una strategia di screening

di *Michele Basile**, *Debora Antonini**, *Eugenio Di Brino**,
*Filippo Rumi**

5.1. Introduzione

L'impatto complessivo della Sindrome di Lynch è significativo non solo sul piano clinico ma anche su quello economico e sociale: la diagnosi tardiva porta a trattamenti più invasivi, ospedalizzazioni ripetute e costi più elevati per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Studi internazionali e linee guida, tra cui quelle dell'*American College of Gastroenterology* e dell'*European Society for Medical Oncology* (ESMO), suggeriscono che l'identificazione precoce dei portatori della mutazione tramite programmi di screening può ridurre l'incidenza e la mortalità del CRC.

In questo contesto, l'analisi qui presentata confronta due strategie alternative:

1. *Gestione tradizionale senza screening sistematico (Strategia I)*, che prevede il ricorso ai test genetici solo nei casi selezionati sulla base della storia clinica e familiare.
2. *Screening universale (Strategia II)*, che introduce un percorso diagnostico strutturato per tutti i pazienti con diagnosi recente di CRC, basato sull'impiego di immunoistochimica (IHC), BRAF test, metilazione MLH1 e sequenziamento dei geni *Mismatch Repair* (MMR).

* Altems Advisory - Università Cattolica del Sacro Cuore.

L'obiettivo è stimare il rapporto costo-efficacia e l'impatto economico complessivo delle due strategie, considerando sia i pazienti con CRC sia i loro familiari di primo grado, e offrire indicazioni di *policy* per una possibile implementazione nazionale.

5.2. Metodologia

L'analisi economica è stata realizzata adottando la prospettiva del SSN e utilizzando due approcci complementari:

- *Analisi di costo-utilità* (CUA): valuta i costi per QALY guadagnato delle due strategie considerando un orizzonte temporale *lifetime*;
- *Analisi di cost-of-illness* (COI): quantifica l'impatto economico complessivo degli approcci in comparazione, includendo scenari che considerano i soli pazienti o anche i loro familiari a rischio.

Per la valutazione dei risultati, è stata adottata una soglia di accettabilità di 30.000 €/QALY, in linea con la letteratura italiana e le politiche sanitarie correnti.

Struttura del modello decisionale

Per stimare gli esiti a lungo termine delle due strategie, è stato sviluppato un modello decisionale ibrido composto da:

- un albero decisionale per rappresentare le opzioni iniziali di test e diagnosi;
- un modello di Markov con cinque stati di salute: benessere, diagnosi di CRC, post-trattamento, recidiva e morte.

Il modello integra dati provenienti da studi clinici, registri epidemiologici nazionali e linee guida internazionali. La probabilità

di transizione tra stati di salute è stata stimata sulla base di evidenze consolidate, mentre i costi associati ai trattamenti derivano da database ministeriali e tariffari DRG.

Percorso diagnostico con screening universale

La strategia di screening universale prevede:

- test IHC su tutti i pazienti con CRC per valutare l'espressione delle proteine MMR;
- nei casi di perdita di espressione di MLH1, esecuzione del BRAF test e metilazione MLH1 per discriminare mutazioni somatiche da ereditarie;
- nei pazienti con perdita di espressione di MSH2, MSH6, PMS2, e con assenza di ipermetilazione del promotore MLH1, viene eseguito il sequenziamento completo dei geni MMR.

La sensibilità e specificità dei test sono state integrate per stimare l'accuratezza diagnostica complessiva.

5.3. Risultati

1. Analisi di Costo-Utilità (CUA)

I risultati indicano che lo *screening* universale comporta un aumento contenuto dei costi medi per paziente rispetto alla gestione tradizionale, ma consente un guadagno in termini di QALY.

Tab. 1 - Risultati Analisi di Costo-Utilità - Strategia I vs Strategia II

Parametro	Strategia I	Strategia II	Δ Strategia II vs I
Costo totale (per paziente)	€4.225,82	€4.359,17	+€133,35
QALY	18,75	19,03	+0,28
ICER	–	€478/QALY	–

L'ICER pari a €478/QALY colloca la strategia di *screening* universale ben al di sotto della soglia di accettabilità (€30.000), confermando la costo-efficacia elevata. Questo risultato implica che un modesto investimento aggiuntivo permette di ottenere guadagni significativi in termini di sopravvivenza e qualità di vita.

2. Analisi di Cost-of-Illness (COI)

L'adozione dello *screening* universale genera un aumento dei costi complessivi, soprattutto quando vengono inclusi anche i familiari a rischio, ma tale incremento è giustificato dai benefici derivanti dalla prevenzione delle diagnosi tardive.

Tab. 2 - Risultati Analisi di Cost-of-Illness – Strategia I vs Strategia II

Pazienti con diagnosi di CRC			
Parametro	Strategia I	Strategia II	Δ Costi
Costi totali (campione totale)	€216.214.268	€219.435.542	+€3.221.274
Costo medio per paziente	€4.281,47	€4.345,26	+€63,79
Pazienti + familiari a rischio			
Parametro		Strategia II	Δ Costi
Costi totali (campione totale)		€658.306.626	+€9.663.821
Costo medio per paziente	€4.281,47	€4.345,26	+€63,79

5.4. Discussione

L'analisi dimostra che lo *screening* universale per la Sindrome di Lynch è una strategia clinicamente valida ed economicamente sostenibile. Il modesto incremento dei costi iniziali è compensato dal guadagno in termini di QALY e dalla riduzione dei trattamenti complessi derivanti da diagnosi tardive.

Un aspetto rilevante riguarda i familiari a rischio: la diagnosi precoce dei portatori consente l'attivazione di programmi di sorveglianza personalizzati, con un potenziale impatto positivo sulla mortalità complessiva. Inoltre, la standardizzazione dei percorsi diagnostici può contribuire a ridurre le disuguaglianze territoriali e a migliorare l'efficienza complessiva del sistema sanitario.

Implicazioni di policy

L'inclusione dello *screening* universale nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) rappresenta un passaggio cruciale per garantire un'implementazione omogenea sul territorio nazionale. Per farlo, sarà necessario:

- definire percorsi diagnostici nazionali uniformi;
- potenziare le risorse dedicate alla diagnostica molecolare;
- sviluppare programmi di formazione clinica per aumentare l'appropriatezza prescrittiva;
- integrare ospedali, laboratori di genetica e servizi territoriali per garantire un accesso equo e tempestivo.

5.5. Conclusioni

L'analisi evidenzia che lo *screening* universale per la Sindrome di Lynch, pur comportando un incremento dei costi diretti, rappresenta un investimento sostenibile per il SSN. Con un ICER pari a €478/QALY, i benefici in termini di salute pubblica, riduzione delle disuguaglianze e migliore allocazione delle risorse giustificano pienamente l'adozione della strategia.

L'implementazione di un programma nazionale strutturato consentirebbe di migliorare significativamente l'efficienza complessiva del sistema, riducendo al contempo la mortalità e aumentando la qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari.

Riferimenti bibliografici

- AIES - Associazione Italiana di Economia Sanitaria (2009). Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. Politiche Sanitarie. Disponibile online: www.politichesanitarie.it/archivio/441/articoli/5195/?utm_source=chatgpt.com
- AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco (2025). Elenchi aggiornati dei farmaci di classe A e H per prescrizione per principio attivo. Disponibile online: www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h
- Engel C., Rahner N., Schulmann K., Holinski-Feder E., Goecke T. O., Schackert H.K. & German HNPCC Consortium, “Efficacy of annual colonoscopic surveillance in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer”, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2010, 8(2): 174-182.
- Jo C., “Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods”, *Clinical and Molecular Hepatology*, 2014, 20(4): 327.
- Ministero della Salute (2012). Definizione delle tariffe DRG per l'assistenza ospedaliera per acuti e riabilitazione. Decreto del 18 ottobre 2012. Ministero della Salute. Disponibile online: www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=28/01/2013&redaz=13A00528&artp=1&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001
- Palomaki G.E., McClain M.R., Melillo S., Hampel H.L., Thibodeau S.N., “EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome”, *Genetics in Medicine Off American College of Medical Genetics*, 2009 Jan, 11(1): 42-65.
- Puccini A., Grillo F., Fassan M., Lonardi S., Genuardi M., Cannizzaro R. & ItaLynch Working Group, “ItaLynch: an ongoing Italian study to evaluate the feasibility of mainstreaming the diagnosis of Lynch syndrome in colorectal cancer patients”, *ESMO Gastrointestinal Oncology*, 2024, 3: 100044.
- Robinson R., “Cost-utility analysis”, *British Medical Journal*, 1993, 307(6908): 859-862.
- Shimozaki K., Hayashi H., Tanishima S., et al., “Concordance analysis of microsatellite instability status between polymerase chain reaction based testing and next generation sequencing for solid tumors”, *Scientific reports*, 2021, 11(1): 20003. doi: 10.1038/s41598-021-99364-z.

- Snowsill T., Huxley N., Hoyle M., Jones-Hughes T., Coelho H., Cooper C., Hyde C., “A systematic review and economic evaluation of diagnostic strategies for Lynch syndrome”, *Health technology assessment (Winchester, England)*, 2014, 18(58): 1.
- Stjepanovic N., Moreira L., Carneiro F., Balaguer F., Cervantes A., Balmaña J. & ESMO Guidelines Committee, “Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”, *Annals of Oncology*, 2019, 30(10): 1558-1571.
- Stoffel E., Mukherjee B., Raymond V.M., Tayob N., Kastrinos F., Sparr J., Gruber S.B., “Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome”, *Gastroenterology*, 2009, 137(5): 1621-1627.
- Xiao B., Luo J., Xie E. *et al.*, “Comparisons of screening strategies for identifying Lynch syndrome among patients with MLH1-deficient colorectal cancer”, *European Journal of Human Genetics*, 2020, 28(11): 1555-1562. doi: 10.1038/s41431-020-0687-8.

6. Centri, PDTA e reti dedicate: luci e ombre. Esperienze a confronto

6.1. IRCCS, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena-IFO, Roma

di *Vittoria Stigliano, Lupe Sanchez-Mete*

La rete delle Malattie Rare nel Lazio è stata istituita nel 2002 ed è attualmente costituita da 22 Centri Ospedalieri Malattie Rare (COMR), centri di Riferimento per le malattie rare incluse nei LEA, tra cui l'UOSD di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva dell'IFO, dal 2017 Centro di Riferimento della Regione Lazio per la Sindrome di Lynch, riconosciuta malattia rara nello stesso anno (DCA 413 del 15/09/2017).

Nella Regione Lazio, il Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) regionale per la Sindrome di Lynch è inserito nel PDTA del Cancro del Colon-retto ed è in fase di pubblicazione. I soggetti/pazienti selezionati in tale percorso verranno indirizzati ai Centri di Riferimento Regionali (Tabella 1) e quindi nei PDTA Aziendali per la Sindrome di Lynch.

Con Determinazione 17 luglio 2025, n. G09208, è stato approvato il documento “Linee di indirizzo organizzative e operative per la Rete regionale delle Malattie Rare” che prevedono di implementare un sistema di integrazione tra centri Hub e Spoke, le ASL

* UOSD Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena, IFO, Roma.

e le Reti Territoriali, utilizzando la figura del case manager e un sistema informatico per facilitare l'accesso e la condivisione delle informazioni e coordinare la presa in carico del paziente.

Nel maggio 2022, la Direzione Strategica degli IFO, ha approvato la procedura che definisce le modalità, i criteri e gli standard di progettazione e implementazione di un percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) (Deliberazione n. 592 del 28/07/2022). I PDTA sono strumenti che permettono alla struttura sanitaria di definire e ottimizzare il miglior percorso, all'interno della propria azienda, per una determinata patologia, tenute presenti le risorse disponibili, e consentono un'analisi degli scostamenti tra la situazione attesa e quella osservata in funzione del miglioramento della qualità. Tale strumento nasce dall'esigenza di ridurre il rischio di errore in un sistema complesso, interdisciplinare e multidisciplinare, caratterizzato da elevata variabilità, da difetti di congruità e possibilità di discontinuità di cura e costituisce un elemento fondamentale di *governance* delle reti oncologiche.

La definizione del PDTA garantisce anche una corretta allocazione di risorse, indispensabile per rendere oggi governabile il sistema. Consente, inoltre, di monitorare i risultati raggiunti, identificare potenziali errori e correggerli. È un processo dinamico, in continuo aggiornamento e miglioramento, in relazione al progresso delle evidenze scientifiche e sulla base dei risultati del monitoraggio degli indicatori e degli errori.

Da qui, nel nostro Istituto, è nata l'esigenza di realizzare un PDTA aziendale per i Tumori Eredo Familiari a maggiore impatto sociale e complessità clinica, tra cui la Sindrome di Lynch e la Sindrome dei tumori eredo-familiari mammella/ovaio.

È stato pertanto costituito un gruppo di lavoro con *expertise* adeguata che ha stilato il documento che è stato deliberato il 27/05/2024 (Del 421). Riporteremo di seguito solo quanto inerente alla Sindrome di Lynch.

Dal 1983 nell'UOSD di Gastroenterologia dell'IFO-IRCCS Istituto Nazionale Tumori Regina Elena (IRE) è attivo un ambulatorio dedicato ai Tumori eredo-familiari gastrointestinali, riconosciuto Centro di Riferimento oltre che per la Sindrome di Lynch anche per altre sindromi di tumori eredo-familiari gastrointestinali.

Il percorso si articola in 4 macrofasi: 1) presa in carico del paziente (accesso al percorso); 2) definizione del piano diagnostico (consulenza genetica pre-test); 3) diagnosi e stratificazione del rischio personale e familiare (consulenza genetica post-test); 4) sorveglianza oncologica (presa in carico e programmazione dei controlli da effettuare).

1. Il soggetto che richiede la valutazione per sospetta sindrome eredo-familiare può essere riferito dal Medico di Medicina Generale o altro specialista interno o esterno alla struttura, in quanto paziente oncologico con screening universale su neoplasia risultato *Mismatch Repair deficient* (dMMR) e/o anamnesi personale oppure soggetto con anamnesi familiare di neoplasie nello spettro della sindrome oppure soggetto *carrier* o paziente già affetto da Sindrome di Lynch. L'accesso al percorso avviene tramite sportello delle malattie rare per via telematica (e-mail dedicata), telefonica o attraverso il CUP a vista e il paziente viene indirizzato all'ambulatorio dei tumori eredo-familiari gastrointestinali per appuntamento per visita pre-test o post-test.
2. Nell'ambulatorio dedicato il paziente viene valutato da un'equipe multidisciplinare con modalità integrata (genetista medico, biologo-genetista, gastroenterologo e psico-oncologo). Nel caso di visita pre-test, viene effettuata la consulenza dal genetista medico/biologo genetista e valutata l'indicazione a effettuare il test genetico germinale. Lo psico-oncologo affianca lo specialista già da questa fase. Ai pazienti è richiesto, inoltre, il consenso per la raccolta, conservazione e trattamento dei

materiali biologici nella Biobanca dell'IRE e viene offerta la possibilità di partecipare a studi clinici.

3. La terza fase prevede la consegna del referto del test genetico e di una relazione dettagliata da parte del genetista medico affiancato dallo psico-oncologo. Se è stata identificata una variante probabilmente patogenetica o patogenetica, viene posta diagnosi di Sindrome di Lynch, il soggetto carrier/affetto è preso in carico dallo specialista gastroenterologo del Centro di Riferimento e viene registrato nella piattaforma SiMa-Ral (Sistema Informativo Malattie Rare Lazio) e rilasciato il certificato di esenzione RBG021. Viene inoltre raccomandata l'estensione del test genetico ai familiari del probando e sono affrontati il tema della chirurgia profilattica, ove indicato, della chemioprevenzione e, con il genetista medico, della diagnosi prenatale. È offerta, inoltre, la possibilità di partecipare a studi clinici.
4. Se il soggetto/paziente desidera essere seguito presso il nostro Centro viene inserito in percorsi dedicati e personalizzati di sorveglianza endoscopica, ginecologica, urologica, radiologica e dermatologica, definiti in base al gene mutato secondo le linee guida internazionali sull'argomento. A ogni controllo verrà rilasciato l'appuntamento successivo. I casi più complessi vengono discussi in ambito multidisciplinare onco-genetico e/o nell'ambito delle riunioni collegiali per patologia d'organo (Disease Management Team) presenti nel nostro Istituto.

La Sindrome di Lynch è una sindrome complessa in cui si prospettano principalmente due scenari: soggetti *carrier* di variante patogenetica, che necessitano di sorveglianza multi-organo e possibile chirurgia profilattica di riduzione del rischio, ma comunque “sani” e pazienti, portatori di variante patogenetica anch'essi, affetti da neoplasia a carico di uno o più organi che necessitano di terapie specifiche e che devono proseguire la sorveglianza multi-organo. In relazione al gene mutato, possiamo

poi definire percentuali di rischio e quindi sorveglianza oncologica differente. La gestione clinica comprende spesso intere famiglie e richiede la gestione coordinata di più figure specialistiche (genetista, gastroenterologo, ginecologo, chirurgo digestivo/epato-biliare, oncologo, urologo, ecc.) e professionali (infermieri, psico-oncologi, ecc.) dedicate e non e la presa in carico globale con percorsi dedicati. Negli ultimi anni, si è inoltre consolidata l'evidenza che lo stato mutazionale delle neoplasie condiziona significativamente la scelta delle opzioni terapeutiche. Pertanto, l'identificazione del deficit molecolare diventa mandatoria nel percorso di cura di queste patologie. L'obiettivo finale è di garantire a tutti i pazienti affetti una medicina personalizzata, che tenga conto delle caratteristiche biologiche del tumore e dei bisogni del singolo individuo/famiglia, per migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita.

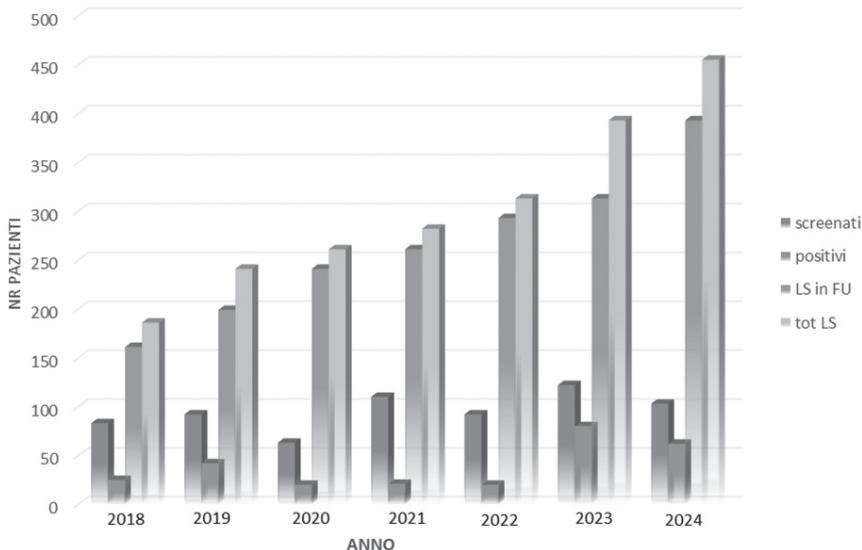
Nel corso dei 20 anni di attività del Centro di Riferimento sono stati valutati complessivamente 6952 soggetti con familiarità per cancro colorettale o sospetta sindrome ereditaria e sono stati sottoposti ad analisi molecolare per sospetta sindrome di suscettibilità al cancro 2269 pazienti. Sono stati diagnosticati e inseriti nel Registro per le Malattie Rare 455 pazienti con Sindrome di Lynch (Figura 1).

Tab. 1 - Elenco dei Centri di riferimento Malattie Rare della Regione Lazio, Sindrome di Lynch (RBG021)

Centro di riferimento	Provincia
AO San Camillo Forlanini	RM
ASL Viterbo/Spoke San Camillo Forlanini	VT
Fondazione A. Policlinico Gemelli	RM
IRCCS-IFO	RM

Aggiornamento della Rete regionale delle Malattie Rare Determinazione 24 gennaio 2025, n. G00910 in sostituzione della Determinazione del 19 febbraio 2023, n. G02070.

Fig. 1 - Soggetti/pazienti valutati/screenati e presi in carico per anno dalla pubblicazione DCA 413 del 15/09/2017 presso il Centro di Riferimento per la Sindrome di Lynch (SL) dell'IFO



FU = Follow-up.

Riferimenti bibliografici

- Abu-Freha N., Hozaeel W., Weissmann S., Lerner Z., Ben-Shoshan L., Ganayem R., Katz L.H., “Lynch Syndrome: Similarities and Differences of Recommendations in Published Guidelines”, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2025, 40: 564-573. doi: 10.1111/jgh.16881.
- Burn J., Borthwick G., Elliott F., Macrae F., Mecklin J.-P., Arber N., Alonso Sanchez A., Armstrong R., Barwell J., Berg J., Cleaver R., Cook J., Davidson R., Donaldson A., Halliday D., Harrison R., Hart R., Kemp Z., Kraus A., Kumar A., Miedzybrodzka Z., Murray A.J., Murray J., Morrison P., Ong K.R., Pottinger C., Shaw A., Side L., Snape K., Thomas H., Woodward E., Gallon R., Hayes C., Job D., Longstaff L., Reed L., Wake R., Mathers J., Bishop D.T., “First results of the CaPP3 randomised dose non-inferiority trial of cancer prevention with aspirin in Lynch syndrome [abstract]”,

European Human Genetics Conference, 2025 May 24-27, Milan, Italy, Abstract C34.02.

Burn J., Gerdes A.M., Macrae F., Mecklin J.P., Moeslein G., Olschwang S., Eccles D., Evans D.G., Maher E.R., Bertario L., Bisgaard M.L., Dunlop M.G., Ho J.W., Hodgson S.V., Lindblom A., Lubinski J., Morrison P.J., Murday V., Ramesar R., Side L., Scott R.J., Thomas H.J., Vasen H.F., Barker G., Crawford G., Elliott F., Movahedi M., Pylvanainen K., Wijnen J.T., Fodde R., Lynch H.T., Mathers J.C., Bishop D.T., CAPP2 Investigators, “Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial”, *Lancet*, 2011, 378: 2081-2087. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61049-0.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric. Version 1.2025, June 13, 2025. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2025. Disponibile su: www.nccn.org

Raccomandazioni AIOM I tumori ereditari dello stomaco e del colon-retto. Edizione gennaio 2022. www.aiom.it

van Leerdaam M.E., Roos V.H., van Hooft J.E., Balaguer F., Dekker E., Kaminski M.F., Latchford A., Neumann H., Ricciardiello L., Rupińska M., Saurin J.C., Tanis P.J., Wagner A., Jover R., Pellisé M., “Endoscopic management of Lynch syndrome and of familial risk of colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline”, *Endoscopy*, 2019 Nov, 51(11): 1082-1093. doi: 10.1055/a-1016-4977. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31597170.

6.2. Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale

di *Sandro Pignata**, *Valentina D'Angelo***, *Jole Ventriglia****

L'Istituto Tumori di Napoli svolge il ruolo di coordinamento della Rete Oncologica Campana (ROC). 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 Sindrome di Lynch così come di altre sindromi ereditarie. Il PDTA regionale e la legge regionale che ne è conseguita (Decreto 100 del 2019), hanno stabilito la gratuità dei test e degli esami di follow-up previsti nel PDTA. Da allora il PDTA viene rieditato ogni anno con nuovo decreto regionale, ultimo il decreto 19 del gennaio 2025.

Il PDTA prevede l'istituzione di gruppi multidisciplinari per i tumori ereditari di cui ne sono stati attivati sei in regione Campania: Pascale, Università Federico II, Università Vanvitelli, Ospedale Cardarelli di Napoli, Ospedale Ruggi di Salerno, Ospedale Moscati di Avellino.

Il sistema regionale registra le valutazioni multidisciplinari per tutti i gruppi (GOM) di patologia e anche per il GOM Tumori-ereditari, e pertanto l'attività svolta dai sei centri viene regolarmente rendicontata.

Attraverso la piattaforma della Rete Oncologica (piattaforma ROC-Sinfonia) qualsiasi GOM dei tumori del colon-retto o

* Direttore U.O.C. Uro-ginecologia, S.C. Oncologia Clinica Sperimentale Uro-Ginecologica, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori “Fondazione Giovanni Pascale”.

** Dirigente medico, S.S.D. Gastroenterologia ed endoscopia digestiva, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori “Fondazione Giovanni Pascale”.

*** Dirigente medico, S.C. Oncologia Clinica Sperimentale Uro-Ginecologica, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori “Fondazione Giovanni Pascale”.

dell'endometrio o di altra patologia dello spettro Lynch può segnalare e inviare pazienti a uno dei sei GOM ereditari per le successive valutazioni. La medesima possibilità di invio è stata fornita, attraverso lo stesso mezzo, ai medici di Medicina generale che sono accreditati nella ROC. Al momento 1600 dei 3000 medici di Medicina generale hanno le credenziali per l'invio dei pazienti ai GOM, incluso il GOM eredo-familiare.

Nel nostro Istituto, è attivo uno dei sei GOM ereditari suddiviso in 3 articolazioni: tumori mammari, tumori uro-ginecologici, tumori intestinali, ciascuna con un coordinatore e un case manager di riferimento.

Nell'ambito dell'identificazione della S. di Lynch, accedono all'ambulatorio i pazienti che presentano un'instabilità dei microsatelliti al test universale, test oggi obbligatorio, per norma regionale, in tutti i pazienti operati per un tumore del colon-retto o per un tumore dell'endometrio oppure pazienti con familiarità sospetta o pazienti con diagnosi di una neoplasia appartenente allo spettro Lynch in giovane età. Afferiscono, inoltre, familiari sani di pazienti affetti da S. di Lynch e per la diagnosi e per il follow-up (FUP).

Negli ambulatori del nostro istituto, afferiscono ogni anno circa 300 soggetti tra pazienti e familiari per sospetta S. di Lynch; ciò ci consente di identificare annualmente circa 45 nuove diagnosi di S. di Lynch. I soggetti vengono, poi, avviati al FUP intensivo (soggetti a rischio in attuale FUP circa 250).

Grazie a questa organizzazione centinaia di pazienti in regione vengono valutati per tumori ereditari.

La Tabella 1 riporta il numero totale di pazienti valutati nei sei GOM regionali, aggiornamento che viene effettuato bimestralmente.

Tab. 1 - Casi valutati per patologia ereditaria in Campania nei sei GOM tumori ereditari di qualsiasi sindrome e sede neoplastica

Centro	Totale 9 marzo 2025	Totale 9 maggio 2025	Totale 9 luglio 2025
A.O. Cardarelli	430	485	+43 528
A.O. Moscati	844	844	+67 911
I.N.T. Pascale	2.955	3.094	+153 3.247
Federico II	1.558	1.560	+25 1585
A.O.U. Ruggi	178	188	+16 204
A.O.U. Luigi Vanvitelli	1.055	1.168	+59 1.227
Totale	6.809	7.128	+363 7.491

Riferimenti bibliografici

Abu-Freha N., Hozaeel W., Weissmann S., Lerner Z., Ben-Shoshan L., Ganayem R., Katz L.H., “Lynch Syndrome: Similarities and Differences of Recommendations in Published Guidelines”, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2025, 40: 564-573. doi: 10.1111/jgh.16881.

Burn J., Gerdes A.M., Macrae F., Mecklin J.P., Moeslein G., Olschwang S., Eccles D., Evans D.G., Maher E.R., Bertario L., Bisgaard M.L., Dunlop M.G., Ho J.W., Hodgson S.V., Lindblom A., Lubinski J., Morrison P.J., Murday V., Ramesar R., Side L., Scott R.J., Thomas H.J., Vasen H.F., Barker G., Crawford G., Elliott F., Movahedi M., Pylvanainen K., Wijnen J.T., Fodde R., Lynch H.T., Mathers J.C., Bishop D.T.; CAPP2 Investigators, “Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial”, *Lancet*, 2011, 378: 2081-2087. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61049-0.

Burn J., Borthwick G., Elliott F., Macrae F., Mecklin J.-P., Arber N., Alonso Sanchez A., Armstrong R., Barwell J., Berg J., Cleaver R.,

Cook J., Davidson R., Donaldson A., Halliday D., Harrison R., Hart R., Kemp Z., Kraus A., Kumar A., Miedzybrodzka Z., Murray A.J., Murray J., Morrison P., Ong K.R., Pottinger C., Shaw A., Side L., Snape K., Thomas H., Woodward E., Gallon R., Hayes C., Job D., Longstaff L., Reed L., Wake R., Mathers J., Bishop D.T., “First results of the CaPP3 randomised dose non-inferiority trial of cancer prevention with aspirin in Lynch syndrome [abstract]”, *European Human Genetics Conference*, 2025 May 24-27, Milan, Italy, Abstract C34.02.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric. Version 1.2025, June 13, 2025. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2025. Disponibile su: www.nccn.org

6.3. Istituto Europeo di Oncologia - IEO

di *Bernardo Bonanni**, *Monica Marabelli**, *Davide Serrano**,
*Cristina Trovato***

Come già illustrato nei capitoli precedenti, la Sindrome di Lynch si distingue per una marcata eterogeneità nelle manifestazioni neoplastiche. Oltre ai tumori del colon-retto e dell'endometrio, che ne costituiscono le forme più frequenti e rappresentative, è associata a un rischio significativamente aumentato di sviluppare neoplasie in altri organi, tra cui ovaio, stomaco, intestino tenue, vie urinarie, vie biliari e pancreas. La sindrome si può quindi manifestare inizialmente attraverso diversi “tumori sentinella”, che richiedono un elevato livello di attenzione clinica e un inquadramento diagnostico consapevole. La complessità di questa condizione – dalla diagnosi genetica alla sorveglianza intensiva multiorgano, fino al trattamento personalizzato e alla gestione familiare – richiede pertanto un approccio integrato e multidisciplinare. Per garantire una presa in carico efficace e continuativa, è fondamentale il supporto di centri dedicati e altamente specializzati, inseriti in reti clinico-organizzative dotate di PDTA strutturati, capaci di offrire percorsi assistenziali condivisi e basati sulle più recenti evidenze scientifiche.

Da ottobre 2018, Regione Lombardia ha inserito l’Istituto Europeo di Oncologia (IEO) come Presidio specialistico all’interno della Rete Regionale Malattie Rare e lo ha riconosciuto come centro capofila per la creazione del PDTA regionale per la Sindrome di Lynch. Il documento, pubblicato nel maggio 2021 e attualmente in corso di revisione e aggiornamento, è disponibile sul sito dell’Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS¹.

* Divisione di Prevenzione e Genetica Oncologica, IEO Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano.

** Divisione di Endoscopia, IEO Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano.

1. https://malattierare.marionegri.it/images/PDTA/Schede/sindrome_di_lynch.pdf

È stato redatto in stretta collaborazione con tutti i principali Centri di riferimento regionali (Tabella 1): si tratta quindi di un PDTA elaborato, validato e condiviso in un contesto articolato di eccellenze operative. Lo IEO garantisce il coordinamento strategico e formale, mentre gli altri Centri assicurano la capillarità territoriale, l'omogeneità di approccio e l'aderenza alle linee guida clinico-organizzative regionali.

Tab. 1 - Centri di riferimento di Regione Lombardia per la Sindrome di Lynch

Centro di riferimento	Provincia
IRCCS Istituto Europeo di Oncologia di Milano	MI
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano	MI
Fondazione IRCCS Istituto Clinico Humanitas di Rozzano	MI
IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano	MI
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda di Milano	MI
Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori di Monza	MB
Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi di Varese	VA
ASST degli Spedali Civili di Brescia	BS
ASST Ospedale di Cremona	CR
Azienda Ospedaliera Carlo Poma di Mantova	MN

PDTA è l'acronimo di “Percorso diagnostico terapeutico assistenziale”. Per “percorso” si intende sia l'iter clinico del paziente (dalla prima valutazione, al trattamento terapeutico, al follow-up) sia l'iter organizzativo (ovvero le fasi e le procedure di presa in carico del paziente). Per “diagnostico, terapeutico e assistenziale” si intende la presa in carico totale dell'assistito, comprensiva di tutti gli interventi multiprofessionali e multidisciplinari che ne conseguono. I PDTA rappresentano uno strumento fondamentale per la gestione organizzata e standardizzata delle malattie complesse, come la Sindrome di Lynch. Essi garantiscono una sequenza definita di azioni cliniche, diagnostiche e terapeutiche che consentono di assicurare la continuità e la qualità dell'assistenza, riducendo la variabilità delle pratiche e ottimizzando le risorse.

Nel contesto della Sindrome di Lynch, il PDTA regionale è stato progettato sulla base di linee-guida internazionali e delinea in modo chiaro e coordinato tutte le fasi fondamentali del percorso. Il processo parte dall'identificazione precoce dei soggetti potenzialmente a rischio, grazie all'analisi della storia oncologica personale e familiare e/o all'adozione del test universale di screening su tutti i tumori del colon-retto e dell'endometrio. Segue l'esecuzione del test genetico germinale, necessario per identificare l'eventuale presenza di varianti germinali patogenetiche o probabilmente patogenetiche nei geni del *Mismatch Repair* (MMR) e porre effettivamente diagnosi di Sindrome di Lynch. Tale test viene sempre affiancato da una consulenza genetica strutturata in fase pre- e post- test. Per i soggetti con diagnosi genetica accertata, sani o affetti, il percorso si completa con l'attivazione di un programma personalizzato di sorveglianza e di riduzione del rischio, calibrato sulle specifiche caratteristiche genetiche e cliniche di ciascun paziente. Per i pazienti affetti, vengono inoltre definite le opportune strategie chirurgiche e terapeutiche.

È importante sottolineare che i pazienti con Sindrome di Lynch hanno diritto a una certificazione ufficiale che attesta la loro condizione come patologia rara, riconosciuta con il codice di esenzione RBG021. Questa certificazione può essere emessa solo dai Presidi della Rete Regionale Malattie Rare e consente ai soggetti con Sindrome di Lynch di accedere a specifici benefici sanitari, quali esenzioni dal pagamento di prestazioni mediche, visite specialistiche ed esami diagnostici correlati alla loro condizione, facilitando così la gestione clinica e il monitoraggio continuo della malattia.

In particolare, lo IEO ha implementato una struttura organizzativa dedicata alla gestione e alla presa in carico dei soggetti con Sindrome di Lynch, adottando un PDTA interno che contestualizza e adatta le raccomandazioni del documento regionale alle caratteristiche organizzative e alle specificità operative

proprie dell’Istituto. In questa struttura opera un’équipe multidisciplinare composta da Medici Genetisti, Genetic Counselor, Oncologi preventivi, Infermieri, Biologi e altri Specialisti di branca. Il team lavora in modo integrato per offrire valutazione del rischio, consulenza genetica pre- e post-test, esecuzione dei test genetici, programmi di screening e strategie di prevenzione personalizzate.

Il soggetto richiedente può essere sano e presentare familiarità per tumori Lynch-correlati oppure essere affetto da malattia oncologica con caratteristiche riconducibili alla Sindrome di Lynch, per esempio aver sviluppato un cancro del colon-retto o dell’endometrio che, a seguito del test universale svolto su tessuto tumorale, ha evidenziato instabilità dei microsatelliti e/o assenza di espressione delle proteine MMR. Può essere auto-riferito oppure essere indirizzato a valutare il sospetto di Sindrome di Lynch da un medico (medico di Medicina generale o medico specialista quale Oncologo, Gastroenterologo, Chirurgo, Genetista, Ginecologo, Urologo). Il soggetto riceve un Questionario di Familiarità online, da rimandare completo della documentazione sulle neoplasie riferite.

Segue la Fase di Pre-counseling gestita principalmente dal Genetic Counselor oppure dal Medico o Biologo Genetista, che approfondiscono il caso, costruiscono il pedigree, usano modelli di valutazione del rischio genetico (per esempio, PREMM5).

Il caso viene quindi indirizzato direttamente alla Consulenza Genetica Oncologica (CGO) oppure, nei casi complessi/dubbi, viene presentato durante una discussione multidisciplinare settimanale (GOM).

In seguito alla discussione, si decide se proporre CGO oppure visita di prevenzione oncologica con l’Oncologo preventivo, per la personalizzazione del piano preventivo oncologico.

Quando un paziente viene indirizzato al test genetico germinale e risulta portatore di una variante patogenetica/probabilmente patogenetica in uno dei geni MMR, nel corso della CGO post-test vengono discusse le strategie di gestione del rischio. Viene inoltre spiegata l'importanza di estendere ai familiari del probando la ricerca della variante identificata (*cascade screening*).

Fra le possibilità offerte al paziente vi è anche quella di avvalersi di un servizio di sorveglianza denominato High Risk Center (HRC). Allo IEO è infatti attiva da oltre dieci anni questa struttura poliambulatoriale coordinata dalla Divisione di Prevenzione e Genetica Oncologica e dedicata alla sorveglianza di individui portatori di varianti patogenetiche/probabilmente patogenetiche, tra cui soggetti con Sindrome di Lynch.

Nel momento in cui il soggetto con confermata Sindrome di Lynch desidera essere seguito nell'HRC, la sua richiesta viene gestita dall'Infermiera Case Manager dedicata, che si occupa di fissare e gestire tutti gli appuntamenti per le prestazioni necessarie secondo quanto previsto dal piano di sorveglianza (visita clinica, endoscopia, visita gastroenterologica, visita ginecologica, ecc.).

Il servizio offerto all'interno dell'HRC riguarda non solo la valutazione del rischio e la conferma dello status di rischio germinale ai fini di programmi personalizzati di monitoraggio e prevenzione/profilassi della malattia tumorale nel probando e nei consanguinei previo *cascade screening*, ma anche una cooperazione ancora più attiva con tutti gli specialisti coinvolti nel percorso, quali Oncologi Medici, Gastroenterologi, Ginecologi, Urologi, Chirurghi, Psicologi e altri. Questa multidisciplinarietà garantisce la presa in carico clinica totale del paziente in un percorso personalizzato, dalla sorveglianza attiva alla prevenzione medica - *lifestyle* e farmaco-prevenzione fino alla profilassi chirurgica. Ai

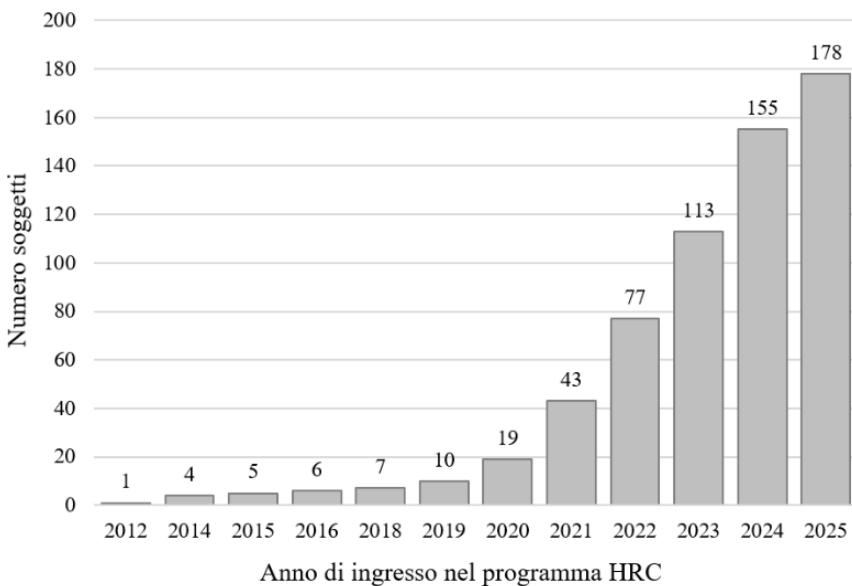
pazienti è offerta inoltre la possibilità di afferire a programmi specifici di ricerca (studi di genetica, di psicologia e nutrizione, trial con nuove metodiche diagnostiche, farmaci e composti preventivi, nuove terapie e altro).

Tra i metodi di riduzione del rischio, va inclusa anche la prevenzione farmacologica con aspirina, la cui assunzione prolungata ha dimostrato, nello studio CAPP2, una significativa riduzione dell'incidenza di carcinoma colorettale nei soggetti con Sindrome di Lynch. Sulla base di queste evidenze e dei risultati preliminari dello studio CAPP3, allo IEO si discute insieme ai soggetti sani con Sindrome di Lynch la possibilità di assumere autonomamente aspirina a basso dosaggio (100 mg/die) a scopo preventivo, dopo un'attenta valutazione dei rischi e benefici personalizzata in base alle caratteristiche dell'individuo.

L'HRC è cresciuto ed è stato perfezionato nel tempo, consolidandosi come una struttura specialistica multidisciplinare dedicata alla presa in carico di pazienti e familiari a confermato rischio genetico. Lo IEO si configura oggi come uno dei Centri con la casistica più ampia in Italia per quanto riguarda i soggetti ad alto rischio ereditario. Attualmente, l'ambulatorio HRC segue in sorveglianza circa 1.600 soggetti portatori di varianti patogenetiche/probabilmente patogenetiche, di cui circa l'11% con Sindrome di Lynch. Negli ultimi anni si è osservata una crescita esponenziale del numero di pazienti presi in carico, con un tasso di abbandono del programma estremamente contenuto (Figura 1).

L'attrattività clinica e scientifica è in costante aumento, come dimostrato anche dal numero sempre maggiore di *second opinion* richieste da pazienti già testati presso altre strutture, che si rivolgono allo IEO per essere inseriti nel programma di follow-up dell'HRC.

Fig. 1 - Soggetti con Sindrome di Lynch attualmente in programma di sorveglianza HRC dello IEO (dato cumulativo al 28/07/2025)



In conclusione, l'adozione di PDTA strutturati e di reti specialistiche dedicate contribuisce a migliorare la qualità dell'assistenza, la tempestività diagnostica e l'appropriatezza dei percorsi terapeutici. Il modello integrato adottato dallo IEO si sta dimostrando efficace nella gestione multidisciplinare della Sindrome di Lynch, offrendo un'organizzazione solida e replicabile in altri contesti. Tuttavia, permangono alcune criticità a livello organizzativo e gestionale che richiedono un'attenta analisi e interventi mirati.

In primo luogo, per il mantenimento dei Centri di riferimento servono maggiori investimenti in infrastrutture, personale e formazione specialistica.

Inoltre, nonostante il crescente impegno nel promuovere il test di accertamento della variante patogenetica nota in famiglia, il *cascade screening* non è ancora pienamente efficace: molti familiari non accedono al test, spesso per mancanza di informazione,

sensibilizzazione o supporto logistico. Ciò limita il pieno potenziale di questa strategia di prevenzione e rappresenta un'area prioritaria di miglioramento.

Infine, una delle problematiche più rilevanti riguarda la disponibilità di slot per gli esami programmati. L'introduzione del test universale su tutti i tumori del colon-retto e dell'endometrio – oggi ampiamente adottato nella pratica clinica – ha permesso di identificare un numero sempre crescente di soggetti con Sindrome di Lynch. L'aumento complessivo della domanda assistenziale ha inevitabilmente generato un sovraccarico organizzativo, con la formazione di liste d'attesa che rischiano di compromettere il rispetto dei tempi di sorveglianza raccomandati. Per far fronte a questa situazione, è urgente individuare strategie sostenibili che consentano di ampliare la capacità di risposta, garantendo al contempo l'equità nell'accesso e la qualità dell'assistenza. Ciò richiede una pianificazione coerente con le risorse e le priorità del Servizio Sanitario Regionale e Nazionale, capace di bilanciare innovazione, efficienza e sostenibilità economica.

Riferimenti bibliografici

- Abu-Freha N., Hozaeel W., Weissmann S., Lerner Z., Ben-Shoshan L., Ganayem R., Katz L.H., “Lynch Syndrome: Similarities and Differences of Recommendations in Published Guidelines”, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2025, 40: 564-573. doi: 10.1111/jgh.16881.
- Burn J., Gerdes A.M., Macrae F., Mecklin J.P., Moeslein G., Olschwang S., Eccles D., Evans D.G., Maher E.R., Bertario L., Bisgaard M.L., Dunlop M.G., Ho J.W., Hodgson S.V., Lindblom A., Lubinski J., Morrison P.J., Murday V., Ramesar R., Side L., Scott R.J., Thomas H.J., Vasen H.F., Barker G., Crawford G., Elliott F., Movahedi M., Pylvanainen K., Wijnen J.T., Fodde R., Lynch H.T., Mathers J.C., Bishop D.T.; CAPP2 Investigators, “Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis

from the CAPP2 randomised controlled trial”, *Lancet*, 2011, 378: 2081-2087. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61049-0.

Burn J., Borthwick G., Elliott F., Macrae F., Mecklin J.-P., Arber N., Alonso Sanchez A., Armstrong R., Barwell J., Berg J., Cleaver R., Cook J., Davidson R., Donaldson A., Halliday D., Harrison R., Hart R., Kemp Z., Kraus A., Kumar A., Miedzybrodzka Z., Murray A.J., Murray J., Morrison P., Ong K.R., Pottinger C., Shaw A., Side L., Snape K., Thomas H., Woodward E., Gallon R., Hayes C., Job D., Longstaff L., Reed L., Wake R., Mathers J., Bishop D.T., “First results of the CaPP3 randomised dose non-inferiority trial of cancer prevention with aspirin in Lynch syndrome [abstract]”, *European Human Genetics Conference*, 2025 May 24-27, Milan, Italy, Abstract C34.02.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric. Version 1.2025, June 13, 2025. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2025. Disponibile su: www.nccn.org

7. Criticità, proposte di miglioramento, raccomandazioni

di Maurizio Genuardi*

L'efficacia delle strategie di sorveglianza e prevenzione per i soggetti con Sindrome di Lynch è ampiamente documentata da numerosi studi. Presupposti essenziali per poter mettere in atto le misure preventive sono l'identificazione capillare delle persone ad alto rischio e il loro invio ai centri dedicati alla gestione delle sindromi tumorali ereditarie, nello specifico centri multidisciplinari per la Sindrome di Lynch. Tuttavia, come evidenziato nei Capitoli 2, 3 e 4, allo stato attuale una quota consistente di persone con Sindrome di Lynch non viene individuata o non è adeguatamente assistita per diverse ragioni che sono schematizzate nella Tabella 1 e discusse nel dettaglio di seguito, insieme ad alcuni spunti volti al miglioramento della situazione attuale.

Carenze formative

Le conoscenze sulla Sindrome di Lynch e sull'importanza della gestione multidisciplinare ai fini preventivi sono limitate nella classe medica e, più in generale, nell'ambito delle professioni sanitarie (in particolare negli infermieri). Ciò è dovuto da un lato

* Presidente, Associazione Italiana Familiarità ed Ereditarietà Tumori (AIFET); Professore Ordinario di Genetica Medica, Dipartimento di Scienze della Vita e Salute Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore; Direttore, UOC Genetica Medica, Fondazione Policlinico Universitario “A. Gemelli” IRCCS, Roma.

alla erronea concezione che si tratti di una condizione molto rara e, dall'altro, dalla tendenza a privilegiare i percorsi terapeutici rispetto a quelli preventivi.

Per far fronte a queste carenze è necessaria quindi una maggiore attenzione alla tematica, nei Corsi di Laurea di Medicina e Chirurgia e di Infermieristica, nei Corsi di specializzazione medica, in particolare di Genetica Medica, Oncologia Medica, Ginecologia e Ostetricia, Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Medicina Interna, Anatomia Patologica, ma anche in altre, come per esempio Urologia, data l'elevata frequenza di tumori delle vie urinarie in questa condizione. È altresì da incoraggiare lo sviluppo di iniziative formative specifiche, come corsi universitari Master e corsi monotematici con riconoscimento ECM per medici di Medicina generale.

Inoltre, è importante che i genetisti che si occupano di genetica oncologica abbiano una formazione specifica di base in oncologia, e, viceversa, è necessaria una specifica formazione su temi di genetica per gli oncologi impegnati in questo ambito.

Disomogeneità a livello territoriale

Nel Capitolo 6 sono illustrati alcuni percorsi diagnostico-terapeutici (PDTA) per la Sindrome di Lynch attivi in Italia a livello istituzionale o regionale. Purtroppo, allo stato attuale sono soltanto due le Regioni che hanno stilato PDTA specifici per la Sindrome di Lynch. In altre realtà (come il Veneto) sono stati sviluppati PDTA generali per i tumori ereditari. Indipendentemente dalla formalizzazione di percorsi, esistono in diverse Regioni dei Centri multidisciplinari dedicati alle sindromi tumorali ereditarie, inclusi Centri specifici per la Sindrome di Lynch. Un'altra potenziale fonte di disomogeneità è rappresentata dall'applicazione del processo di screening universale mediante test somatico. Il Progetto

ItaLynch potrà consentire di mettere in evidenza lacune ed esigenze in aree specifiche in specifici settori di laboratorio, clinici e nelle modalità di raccordo tra questi.

Tuttavia, nel complesso, manca una conoscenza sistematica delle realtà dedicate alla Sindrome di Lynch. A questo scopo sarebbe necessario effettuare un censimento per la loro rilevazione. La conoscenza della loro distribuzione, articolazione, composizione (in particolare in merito alla dotazione di personale sanitario non medico e amministrativo coinvolto) e delle loro modalità operative, potrebbe evidenziare le esigenze in specifiche zone con l'obiettivo di omogeneizzare e migliorare l'assistenza dedicata alle persone con Sindrome di Lynch. Un'attenzione particolare dovrebbe essere rivolta a verificare l'esistenza e la modalità di funzionamento effettivo di team multidisciplinari, che sono essenziali al fine di garantire la qualità dell'assistenza per questa condizione che coinvolge numerosi organi e diverse tipologie di specialisti.

Carenza di professionisti dedicati

Questa problematica riguarda oggi numerose branche della medicina specialistica, così come le professioni sanitarie, in particolare gli infermieri. Il numero di medici genetisti era già esiguo nel secolo scorso, prima dell'avvento delle metodiche di sequenziamento di nuova generazione (NGS); il problema è diventato ancora più acuto con il massiccio incremento delle potenzialità diagnostiche della genetica legato all'introduzione di queste tecnologie nella pratica clinica e, di conseguenza, con il numero crescente di prestazioni cliniche richieste. Le ragioni della carenza di medici genetisti sono diverse; tra queste si possono annoverare il limitato peso della disciplina nel percorso di formazione medica e la sua scarsa attrattività dal punto di vista economico, oltre alla domanda crescente.

In Italia la situazione è resa più complicata dall'assenza della figura professionale del *genetic counsellor*, diffusa in diversi paesi europei, in particolare in quelli di cultura anglosassone. Il *genetic counsellor* proviene da studi di Biologia, Psicologia o Infermieristica, cui fa seguito un percorso formativo specifico, generalmente nell'ambito di un corso master. I *counsellor* hanno compito di assistere i pazienti e le loro famiglie nella comprensione delle malattie ereditarie e nelle inerenti decisioni che riguardano la salute e altri aspetti della vita. Nelle realtà in cui operano svolgono un importante ruolo di contatto con i pazienti e le famiglie e di racconto con l'équipe clinica; possono contribuire alla raccolta della storia familiare e alla presentazione e spiegazione dei test genetici alle famiglie, e sono in grado di affrontare le tematiche etiche e psicosociali connesse alle patologie genetiche. Il riconoscimento di questa figura professionale negli Stati membri dell'Unione Europea in cui non è presente è emerso come un'esigenza prioritaria in una survey condotta sullo stato dei servizi di genetica oncologica a livello europeo. Ciò comporta anche l'esigenza di istituire dei percorsi formativi dedicati a livello nazionale o sovranazionale.

Difficoltà nell'estensione del test ai familiari

È stato stimato che un'applicazione capillare del test a cascata in tutti i parenti di I grado sani di pazienti con diagnosi di Sindrome di Lynch porterebbe una riduzione della morbilità e della mortalità per cancro colorettale rispettivamente del 61% e del 78,5%. È quindi evidente l'importanza di istituire percorsi dedicati alle famiglie e non ai singoli soggetti. Il processo di identificazione dei parenti a rischio parte dalla consulenza genetica, in occasione della quale è opportuno specificare al/alla paziente, in cui è stata individuata una variante genetica responsabile della Sindrome di Lynch, i coniunti consanguinei che beneficierebbero dall'esecuzione del test per la ricerca della variante familiare. A questo punto, la responsabilità di comunicare la diagnosi ricevuta

e la possibilità di effettuare il test spetta alla persona vista in consulenza. Tuttavia, è ben noto che l'estensione del test ai familiari può essere ostacolata da diversi fattori, come per esempio difficoltà logistiche o nei rapporti familiari, carenza di personale (genetisti) dedicato o timore di discriminazione. È possibile rilasciare al termine della visita una lettera generica, rivolta ai familiari, nella quale si informa della presenza della variante genetica in famiglia e delle sue implicazioni cliniche, fornendo indicazioni sulle modalità di contatto per approfondire il discorso. Anche in questo caso, tuttavia, la responsabilità di veicolare l'informazione ricade sulla persona vista in consulenza, per cui possono comunque sussistere alcune delle sopra menzionate barriere. Altre opzioni, che prevedono un intervento attivo del professionista sanitario, come per esempio un contatto diretto con i familiari senza necessità di informazione o autorizzazione da parte di questi, sono difficilmente praticabili in Italia per motivi di privacy. In Danimarca sono stati ottenuti buoni risultati applicando un approccio misto, che prevede l'intervento diretto sia del paziente sia del Servizio Sanitario.

La comunicazione intrafamiliare può essere facilitata, oltre che dai medici e dai *counsellor*, anche da altre figure professionali, come psicologi e assistenti sociali, laddove opportuno. Anche le associazioni di pazienti possono svolgere un ruolo importante a questo riguardo, per esempio fornendo supporto per definire le modalità più adatte per il coinvolgimento e l'informazione dei familiari sulla base delle esperienze maturate dai loro membri.

Tempi di attesa

La carenza di personale sanitario si traduce spesso in lunghe liste di attesa per la consulenza genetica. A questo si aggiunge la tempistica di refertazione degli esami genetici, in particolare dei pannelli multigenici di predisposizione oncologica, non eseguiti in regime di urgenza. Lo screening universale sul campione isto-

logico inserito in un percorso di mainstreaming del test genetico previsto dal Progetto ItaLynch ha proprio la finalità di verificare la possibilità di abbattere queste tempistiche, in particolare l'attesa per la consulenza genetica. Il modello non è ancora validato e sarà necessario attendere i risultati dello studio per verificarne la fattibilità, l'efficacia in termini diagnostici e di fluidità del percorso e l'accoglienza da parte dei pazienti e dei loro familiari. L'introduzione della figura del *genetic counsellor* e il coinvolgimento di questi professionisti in alcune fasi della consulenza (es. raccolta della storia familiare) o, più in generale, nelle consulenze genetiche finalizzate al test genetico, potrebbe essere utile anche per ridurre i tempi di attesa.

L'attesa dei referti è a sua volta legata all'imponente carico cui sono sottoposti i laboratori. Benché diverse fasi del processo analitico siano automatizzate, la disponibilità di sequenziatori di nuova generazione è limitata e la refertazione richiede comunque spesso valutazioni approfondite da parte del genetista molecolare per la classificazione delle varianti genetiche individuate. A questo scopo, potrebbe essere utile una razionalizzazione della rete dei laboratori impegnati nella diagnosi genetica di Sindrome di Lynch, inserita eventualmente in un progetto più ampio riguardante laboratori di genetica oncologica o di genetica medica in generale. Tuttavia, la riorganizzazione non deve andare a scapito della qualità, anzi deve puntare a migliorarla garantendo che il personale di laboratorio impegnato abbia specifica competenza nell'ambito dei meccanismi molecolari della Sindrome di Lynch e nell'interpretazione delle varianti dei geni del *Mismatch Repair*.

Tab. 1 - Criticità nel percorso assistenziale della Sindrome di Lynch

Carenze formative
Disomogeneità a livello territoriale
Carenza di professionisti (medici genetisti; assenza della figura professionale del <i>genetic counsellor</i> nel SSN)
Difficoltà nel reclutamento dei parenti sani a rischio per il test a cascata
Lunghi tempi di attesa per test e consulenze genetiche
Necessità di team multidisciplinari

Riferimenti bibliografici

- Burn J., Sheth H., Elliott F., Reed L., Macrae F., Mecklin J.-P., Möslein G., McRonald F.E., Bertario L., Evans D.G. *et al.*, “Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial”, *Lancet*, 2020, 395: 1855-1863.
- Ito S., Xicola R.M., Sra M., Potnis K.C., Singh V., Gershkovich P., Stites E., Gibson J., Krumholz H.M., Llor X., Goshua G., “Cost-effectiveness of Lynch Syndrome Screening in Colorectal Cancer: Universal Germline vs Sequential Screening”, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2025 Nov, 23(12): 2328-2338. e9. doi: 10.1016/j.cgh.2025.03.006. Epub 2025 Apr 30. PMID: 40315972; PMCID: PMC12354148.
- Lindberg L.J., Wadt K.A.W., Therkildsen C., Petersen H.V., “National Experiences from 30 Years of Provider-Mediated Cascade Testing in Lynch Syndrome Families-The Danish Model”, *Cancers (Basel)*, 2024 Apr 20, 16(8): 1577. doi: 10.3390/cancers16081577. PMID: 38672659; PMCID: PMC11048852.
- McCrary J.M., Van Valckenborgh E., Poirel H.A., de Putter R., van Rooij J., Horgan D., Dierks M.L., Antonova O., Brunet J., Chirita-Emandi A., Colas C., Dalmas M., Ehrencrona H., Grima C., Janavičius R., Klink B., Koczok K., Krajc M., Lace B., Leitsalu L., Mistrik M., Paneque M., Primorac D., Roetzer K.M., Ronez J., Slámová L., Spanou E., Stamatopoulos K., Stoklosa T., Strang-Karlsson S., Szakszon K., Szczęska K., Turner J., van Dooren M.F.,

- van Zelst-Stams W.A.G., Vassallo L.M., Wadt K.A.W., Žigman T., Ripperger T., Genuardi M., Van den Bulcke M., Bergmann A.K., “Genetic counselling legislation and practice in cancer in EU Member States”, *European Journal of Public Health*, 2024 Aug 1, 34(4): 666-675. doi: 10.1093/eurpub/ckae093. PMID: 38905592; PMCID: PMC11293827.
- Monahan K.J., Bradshaw N., Dolwani S., Desouza B., Dunlop M.G., East J.E., Ilyas M., Kaur A., Laloo F., Latchford A. *et al.*, “Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG)”, *Gut*, 2020, 69: 411.
- Passero L.E., Roberts M.C., “Challenges and opportunities for Lynch syndrome cascade testing in the United States”, *Familial Cancer*, 2024 Jun, 23(2): 147-154. doi: 10.1007/s10689-024-00374-3. Epub 2024 Mar 28. PMID: 38548925.
- Rustgi S.D., Soddano J., Ingram M., Hampel H., Hur C., Kastrinos F., “Cost-Effectiveness of Lynch Syndrome Identification Strategies in Individuals With Colorectal Cancer and the Impact on At-Risk Relatives”, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2025 Sep, 23(10): 1834-1845.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2025.01.007. Epub 2025 Feb 24. PMID: 40010417.

Conclusioni

di *Angelo Paolo Dei Tos*^{*}

La Sindrome di Lynch costituisce la più comune forma ereditaria di predisposizione ai tumori colorettali e dell'endometrio, con un rischio significativamente aumentato anche per altre neoplasie. Essa rappresenta un paradigma della medicina di precisione, dove la diagnosi precoce e la gestione personalizzata possono ridurre significativamente la morbilità e la mortalità oncologica. A dispetto della sua rilevanza clinica, questa condizione è ancora ampiamente sotto-diagnosticata, e nonostante le evidenze scientifiche dimostrino l'efficacia dello screening universale e dei percorsi di sorveglianza, persistono disomogeneità nell'implementazione di tali strategie sul territorio nazionale.

È fondamentale promuovere l'adozione di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) strutturati, l'integrazione tra centri specialistici e la formazione di team multidisciplinari per garantire una presa in carico completa e uniforme. L'uso di biomarcatori innovativi e l'adozione di tecnologie avanzate, come la biopsia liquida, rappresentano prospettive promettenti per migliorare ulteriormente la diagnosi e la sorveglianza.

* Professore Ordinario di Patologia, Dipartimento di Medicina, Università degli studi di Padova; Direttore Dipartimento di Diagnostica Integrata, Azienda Ospedale-Università Padova; Presidente, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Padova; Presidente Eletto, SIAPeC-IAP - Società Italiana Anatomia Patologica.

Per superare le barriere organizzative e culturali, è necessario un impegno condiviso tra Istituzioni, comunità scientifica e Associazioni di pazienti, con l'obiettivo di assicurare equità di accesso alle cure e migliorare la qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari. La Sindrome di Lynch, se gestita in modo adeguato, può diventare un esempio virtuoso di oncologia preventiva e di precisione, con benefici significativi sia per i singoli individui sia per il sistema sanitario nel suo complesso.

Questo LIBRO



ti è piaciuto?

Comunicaci il tuo giudizio su:

www.francoangeli.it/opinione



**VUOI RICEVERE GLI AGGIORNAMENTI
SULLE NOSTRE NOVITÀ
NELLE AREE CHE TI INTERESSANO?**



ISCRIVITI ALLE NOSTRE NEWSLETTER

SEGUICI SU:



FrancoAngeli

La passione per le conoscenze

Copyright © 2026 by FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italy. ISBN 9788835190981

Vi aspettiamo su:

www.francoangeli.it

per scaricare (gratuitamente) i cataloghi delle nostre pubblicazioni

DIVISI PER ARGOMENTI E CENTINAIA DI VOCI: PER FACILITARE
LE VOSTRE RICERCHE.



Management, finanza,
marketing, operations, HR

Psicologia e psicoterapia:
teorie e tecniche

Didattica, scienze
della formazione

Economia,
economia aziendale

Sociologia

Antropologia

Comunicazione e media

Medicina, sanità



Architettura, design,
arte, territorio

Informatica, ingegneria
Scienze

Filosofia, letteratura,
linguistica, storia

Politica, diritto

Psicologia, benessere,
autoaiuto

Efficacia personale

Politiche
e servizi sociali

FrancoAngeli

La passione per le conoscenze

Copyright © 2026 by FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italy. ISBN 9788835190981

La Sindrome di Lynch è la più comune tra le condizioni ereditarie che causano predisposizione multiorgano allo sviluppo di tumori, principalmente colorettali e dell'endometrio. Nonostante siano disponibili solide prove scientifiche a supporto dell'efficacia delle strategie di prevenzione nei soggetti portatori delle varianti patogenetiche, in Italia si registra una marcata disomogeneità dei percorsi diagnostici e di sorveglianza dedicati.

Il libro si propone di offrire una panoramica sullo stato dell'arte della Sindrome, dai dati epidemiologici al ruolo dello screening universale e della consulenza genetica, approfondendo e mettendo a confronto i modelli di presa in carico e gli aspetti organizzativi che caratterizzano i centri e i PDTA dedicati.

Il punto di vista dei pazienti, a cura della Fondazione Mutagens, e l'analisi economica delle strategie di screening, condotta da Altems Advisory, completano il quadro complessivo, sottolineando come prevenzione, diagnosi e cura della Sindrome di Lynch costituiscano una sfida non soltanto organizzativa e formativa ma anche culturale, per la quale è necessario un lavoro di squadra, attraverso la collaborazione di tutti: medici, Istituzioni e pazienti.

Le prospettive future, grazie anche al contributo di biomarcatori innovativi e tecnologie avanzate, consentiranno di gestire la Sindrome di Lynch in modo più appropriato ed efficace, facendone un esempio virtuoso di oncologia preventiva e di precisione, con benefici significativi sia per i singoli individui sia per il sistema sanitario nel suo complesso.