



**Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:  
Sindrome di Lynch RBG021**

-----  
(Denominazione/codice di esenzione come da DGR 962 del 2017 (DPCM 12/01/2017)  
vedi [www.malattiarare.toscana.it](http://www.malattiarare.toscana.it))

*Professionista Responsabile del PDTA Silvia Gasperoni Aou Careggi*

## **1. Definizione**

La Sindrome di Lynch, è una sindrome di predisposizione ereditaria al tumore del colon retto (CCR) nota anche come HNPCC (Hereditary-Non-Polyposis-Colorectal Cancer). Si diagnostica nel 2-3% di tutti i tumori del colon-retto (CCR). La Sindrome di Lynch è ereditata come carattere autosomico dominante, causata da una variante patogena nella linea germinale di un gene del mismatch repair ed è associata a tumori che presentano instabilità dei microsatelliti (MSI), ed è caratterizzata da un aumentato rischio di tumore del colon e tumori dell'endometrio, dell'ovaio, dello stomaco, dell'intestino tenue, del tratto epatobiliare, del tratto urinario, dell'encefalo.

Lo scopo è stabilire il percorso minimo indispensabile che l'oncologo dovrebbe seguire per identificare i pazienti sospetti portatori di mutazioni associate a sindromi di predisposizione ereditaria e per inviarli in consulenza genetica.

Il genetista potrà proporre test diagnostici al paziente, coinvolgere i suoi parenti a rischio, l'oncologo potrà proporre protocolli di sorveglianza efficaci per ridurre la mortalità per cancro, proporre misure di riduzione del rischio di secondi tumori nei pazienti sopravvissuti al primo cancro, diverse rispetto ai pazienti affetti da CCR sporadico. A livello internazionale non è stato identificato il miglior modello operativo per l'individuazione e la gestione clinica delle sindromi di predisposizione ereditaria al cancro del colon retto.

Il presente protocollo ha lo scopo di definire le responsabilità e le modalità di gestione dell'individuo con Sindrome di Lynch al fine di garantire il corretto percorso diagnostico terapeutico a livello regionale.

Il percorso del paziente con sindrome di Lynch si articola in due fasi: la prima coinvolge il pz oncologico al quale viene diagnosticata la sindrome di Lynch dopo aver avuto un primo tumore



(percorso oncologico), la seconda coinvolge i parenti a rischio ai quali viene diagnosticata la sindrome ed ai quali vengono proposti protocolli di sorveglianza (team multidisciplinare).

Per il paziente con sindrome di Lynch viene effettuata la prima visita al CORD e definito il protocollo di sorveglianza (genetista/oncologo), viene preso in carico dal team multidisciplinare, composto dai referenti di branca che seguiranno la sorveglianza ognuno per la propria specialità, integrandosi con il MMG per la condivisione del programma specifico, coordinati da un referente del team multidisciplinare, che possa tirare le fila del percorso con controlli annuali. Ogni Area Vasta potrà declinare questa fase del percorso, in base alle risorse disponibili, interfacciandosi con le UO di Oncologia, i referenti GOM, ed il referente del team multidisciplinare, non necessariamente all'interno del CORD.

Il percorso unico diagnostico e terapeutico per la presa in carico dell'individuo con Sindrome di Lynch deve includere l'adulto ed il giovane adulto.

## 2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

Neoplasie	Rischio (%)	Età (mediana) aa
Colon	30-70	22-76
Endometrio	14-71	48-55
Ovaio	3-22	42-54
Pelvi Renale-Uretere	1-25	52-57
Pancreas	2-18	51-56
Stomaco	1-13	49-55
Prostata	6-30	59-60
Encefalo	1-4	50-55
Cute	9	51-55
Vie biliari	1-4	50-57
Piccolo Intestino	1-12	46-51

Il percorso del paziente con Sindrome di Lynch ha inizio presso:

- Ambulatorio chirurgico o ambulatorio endoscopico che valuta il soggetto/paziente in prima diagnosi
- Oncologia Medica per paziente con diagnosi di tumore a rischio per sindrome di Lynch



- Medico di medicina generale
- Presidio sanitario della rete regionale toscana
- Genetica medica per familiare di un individuo con diagnosi di sindrome di Lynch

La modalità di accesso al percorso dell'individuo/paziente avviene attraverso:

- CORD (Ambulatorio Genetica Medica I visita/diagnosi/certificazione\* per l'individuo con sindrome di Lynch → presa in carico all'interno del team multidisciplinare, Oncologia Medica I visita/certificazione\* per il paziente oncologico con sindrome di Lynch → presa in carico per il follow-up oncologico all'interno del team multidisciplinare)
- Centro di ascolto regionale malattie rare,
- Prenotazione prime visite di genetica medica dalla chirurgia, endoscopia, ginecologia, urologia
- Richiesta di consulenze genetiche per i pazienti ricoverati.

Il **team multidisciplinare** è composto da oncologo medico, genetista medico, gastroenterologo, chirurgo, ginecologo, urologo, psiconcologo, radiologo, anatomopatologo, medico di medicina generale.

\*Il ruolo certificazione presuppone la presa in carico del percorso di sorveglianza dell'individuo/paziente con sindrome di Lynch.

#### ***Criteria di invio alla consulenza genetica***

- Individui appartenenti a famiglie che soddisfino i «Criteri di Amsterdam»
- Individui appartenenti a famiglie con una sindrome nota di predisposizione ai tumori del colon-retto con o senza mutazione identificata nella famiglia
- Individui appartenenti a famiglie con almeno 3 casi di tumore del colon-retto o di tumori appartenenti allo spettro Lynch (endometrio, ovaio, tenue, gastrico, vie urinarie, pancreas, glioblastoma, ma anche adenomi e carcinomi sebacei e cheratoacantomi)



- Individui con tumore del colon-retto giovanile (<50 anni, soprattutto se del colon destro ed a istotipo mucinoso)
- Individui con tumore endometriale giovanile (<50 anni)
- Individui con tumore del colon-retto o con tumore endometriale ed un altro tumore sincrono o metacrono appartenente allo spettro Lynch (endometrio, ovaio, tenue, gastrico, vie urinarie, pancreas, glioblastoma, ma anche adenomi e carcinomi sebacei e cheratoacantomi).

Una volta diagnosticata la sindrome al pz con CRC, il genetista/oncologo può suggerire al paziente di sensibilizzare i familiari a rischio per identificare i portatori di mutazioni ed invitarli a sorveglianza. L'indicazione ai protocolli di sorveglianza per ridurre la mortalità verrà data dal referente del team multidisciplinare per la sindrome di Lynch.

### 3. Criteri diagnostici

#### *Diagnosi di sindrome di Lynch*

La **diagnosi clinica** si basa su tre criteri, definiti nel 1991 ad Amsterdam e revisionati nel 1999 (Criteri Amsterdam II):

- 1)** almeno 3 soggetti colpiti con tumori confermati istologicamente che appartengono allo spettro della sindrome HNPCC (tumori coloretali, endometriali, tumori gastrici, del tenue, delle vie urinarie);
- 2)** uno degli affetti deve essere un parente di primo grado degli altri due e devono essere coinvolte almeno due generazioni;
- 3)** almeno uno dei tumori deve essere diagnosticato prima dei 50 anni.

Deve essere esclusa la poliposi adenomatosa familiare.



#### DATI LABORATORISTICI

La **diagnosi molecolare** si basa sulla identificazione di mutazioni patogene a carico di uno dei 4 geni del mismatch repair coinvolti nella predisposizione alla sindrome di Lynch, MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, o nella identificazione di delezioni a carico del gene EPCAM che determina una ipermetilazione del promotore di MSH2. Mutazioni si riscontrano in circa il 75% dei pazienti.

L'esecuzione del test molecolare deve essere preceduta da una consulenza genetica effettuata dal medico genetista, in cui viene raccolta un'accurata anamnesi oncologica familiare e personale e verificate, per quanto possibile, le diagnosi.

#### ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

##### **Criteria per l'esecuzione del test MSI e/o immunoistochimica per le proteine MMR.**

- 1) Paziente affetto da carcinoma del colon retto o dell'endometrio e di età <50 anni
- 2) Carcinomi del colon retto (o altri tumori dello spettro Lynch) sincroni o metacroni indipendentemente dall'età.
- 3) Carcinoma del colon retto in un paziente con una storia familiare di tumori dello spettro Lynch insorti prima dei 50 anni

##### **Criteria per la ricerca di mutazioni germinali nei geni MMR ed EPCAM**

- 1) Pazienti in cui siano soddisfatti i criteri di Amsterdam
- 2) Paziente con tumore del colon-retto o dell'endometrio che presenta alta instabilità dei microsatelliti (MSI-H) ed età <60 anni (ad eccezione dei pazienti con MSI-H associato a mancata espressione della proteina MLH1 e a presenza di mutazione *BRAF V600E*).
- 3) Pazienti con tumori dello spettro Lynch con un rischio  $\geq 5\%$  di avere una mutazione dei geni MMR basata su modelli predittivi (PREMM5, MMRpro)
- 4) Individui sani con un rischio  $\geq 5\%$  di avere una mutazione dei geni MMR basata su modelli predittivi (PREMM5, MMRpro)



5) Individui sani appartenenti a famiglie con mutazione identificata in uno dei geni del MMR.

#### **ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)**

Test di pre-screening su tessuto tumorale per identificare un deficit del mismatch repair (dMMR): si può diagnosticare una instabilità dei microsatelliti (MSI) mediante PCR oppure si può fare diagnosi immunoistochimica di mancata espressione delle proteine codificate dai geni del “mismatch repair” (MMR). Prima di passare alla diagnosi su campione di sangue, in caso di dMMR con mancata espressione di MLH1, è consigliabile eseguire l’analisi di BRAF V600 e successivamente se non mutato, il test per ipermetilazione del promotore di MLH1. La presenza di mutazione in BRAF V600 o ipermetilazione del promotore di MLH1 escludono la diagnosi di S. di Lynch.

#### **CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO (DA NON CERTIFICARE)**

Esistono criteri di sospetto clinico basati sulle caratteristiche del **tumore**, del **paziente** e della **famiglia**

- Tumore:**
- fenotipo MSI (per la sindrome di Lynch): G3, adc mucinoso/a cellule con castone, infiltrato linfocitario, reazione tipo Crohn
  - Cancro del colon destro
  - MSI o immunoistochimica con mancata espressione delle proteine codificate dai geni del mismatch repair (d.MMR): nel caso in cui il patologo esegua il test per screening della sindrome di Lynch o l’oncologo lo chieda come test predittivo di risposta alla terapia. In caso di mutazione BRAFV600 la sindr di Lynch è esclusa.
- Paziente:**
- Età giovane <50 aa
  - Cancri multipli (sincroni o metacroni) nello stesso paziente
  - Polipi associati a CCR
- Famiglia**
- Più casi di cancro nello stesso ramo parentale (materno o paterno) in I e/o II grado
  - Almeno un caso giovane (< 50 aa)
  - Sindrome già nota in famiglia



ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

NB: ABILITA A RUOLI IN RTMR di DIAGNOSI / DIAGNOSI GENETICA/ DIAGNOSTICA CLINICA/  
DIAGNOSTICA STRUMENTALE-DI LABORATORIO

- Genetica Medica AOU Careggi Papi Laura *DIAGNOSI GENETICA*
- Medicina 1 – sez. Genetica Medica AOU Pisa Congregati Caterina *DIAGNOSI GENETICA*
- Genetica Molecolare AOU Pisa Caligo M Adelaide *DIAGNOSI GENETICA*
- Genetica Medica AOU Siena Renieri Alessandra *DIAGNOSI GENETICA*
- Genetica Medica Azienda Usl toscana Centro Bacci Costanza *DIAGNOSI GENETICA*
- Oncologia Traslazionale AOU Careggi Prof Mini Enrico, Gasperoni Silvia *DIAGNOSI CLINICA*
- Oncologia AOU Pisa Falcone Alfredo, Pfanner Elisabetta *DIAGNOSI CLINICA*
- Oncologia AOU Siena Francini Guido, Dora Miano, **CORD** Serena Civitelli *DIAGNOSI CLINICA*
- Oncologia Azienda Usl Toscana Centro Fioretto Luisa, Ribecco Angela, Pino Maria Simona *DIAGNOSI CLINICA*

ELENCO STRUTTURE PER CERTIFICAZIONE/COMPLETAMENTO DIAGNOSTICO

NB: ABILITA AL RUOLO CERTIFICAZIONE PER ESENZIONE IN RTMR

- Oncologia Traslazionale AOU Careggi Prof Mini Enrico, Gasperoni Silvia *CERTIFICAZIONE*
- Oncologia AOU Pisa Falcone Alfredo Pfanner Elisabetta *CERTIFICAZIONE*
- Oncologia AOU Siena Francini Guido, Dora Miano, **CORD** Serena Civitelli *CERTIFICAZIONE*
- Oncologia Azienda Usl Toscana Centro Fioretto Luisa, Ribecco Angela, Pino Maria Simona *CERTIFICAZIONE*
- Genetica Medica AOU Careggi Papi Laura *CERTIFICAZIONE per non oncologici*
- Medicina 1 – sez. Genetica Medica AOU Pisa Congregati Caterina *CERTIFICAZIONE per non oncologici*
- Genetica Medica AOU Siena Renieri Alessandra *CERTIFICAZIONE per non oncologici*
- Genetica Medica Azienda Usl toscana Centro Bacci Costanza *CERTIFICAZIONE per non oncologici*



## 4. Criteri terapeutici

### TERAPIE MEDICHE

A scopo terapeutico l'identificazione del dMMR nello stadio II individua pazienti a miglior prognosi e con effetto detrimentalmente dal trattamento adiuvante con 5-fluorouracile sia nei casi di CCR sporadico sia nei casi di S. di Lynch. Inoltre il fenotipo tumorale con difetto dei geni del MMR è stato identificato come possibile fattore predittivo di risposta alla terapia con farmaci inibitori del check point come pembrolizumab e nivolumab, per tale motivo è probabile che in futuro vada diagnosticato per modificare la terapia nei pz i cui tumori presentino tale fenotipo (15% dei CCR tot e 4% dei casi metastatici). Come chemioprevenzione, ci sono dati che suggeriscono che l'aspirina possa ridurre il rischio di ca del colon in sindrome di Lynch ma non è definita né la dose ottimale né la durata della terapia.

### ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

(N.B. ABILITA AL RUOLO TERAPIA PER INSERIMENTO PIANO TERAPEUTICO IN RTMR)

- Oncologia Traslazionale AOU Careggi Prof Mini Enrico, Gasperoni Silvia
- Oncologia AOU Pisa Falcone Alfredo, Pfanner Elisabetta
- Oncologia AOU Siena Francini Guido, Dora Miano
- Oncologia Ausl Centro Fioretto Luisa, Ribecco Angela, Pino Maria Simona

### INTERVENTI CHIRURGICI

Nei pazienti con mutazione, sani, la stretta sorveglianza del colon è al momento la strategia consigliata rispetto alla resezione più ampia del colon alla diagnosi (colectomia sub-totale) poiché ad oggi nessuno studio ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza della colectomia subtotale rispetto alla sorveglianza. Nei pazienti con mutazione, con tumore del colon, la terapia chirurgica consigliata è la colectomia sub-totale con ileo-rettoanastomosi.





#### ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

Le strutture coinvolte sono le chirurgie che operano i tumori dell'apparato digerente, delle vie urinarie e dell'apparato ginecologico delle 3 Aziende Ospedaliere (Careggi, Pisa, Siena) e gli ospedali delle 3 Aziende territoriali (Nord-Ovest, Centro, Sud-Est).

#### PIANO RIABILITATIVO

Uno degli obiettivi che deve essere implementato è un programma di sorveglianza individualizzato (survivorship care plan) in base alle caratteristiche specifiche della sindrome genetica, della neoplasia e delle cure effettuate. Lo specialista oncologo deve essere in grado di trasmettere al medico di medicina generale un programma di sorveglianza complessivo che comprenda informazioni dettagliate non solo sul rischio specifico di ricaduta ma anche in merito a prevenzione oncologica, identificazione e gestione di possibili sequele legate alla malattia ed alla terapia.



## 5. Aspetti assistenziali

Il pz con neoplasia e con sindrome di Lynch, il familiare con diagnosi di sindrome di Lynch deve ricevere dal medico specialista, adeguata informazione sulla malattia, le procedure diagnostiche, le opzioni terapeutiche e le loro conseguenze con una particolare attenzione agli aspetti psicologici della comunicazione, prevedendo il supporto specialistico dello psiconcologo, ove necessario. E' necessario un **team multidisciplinare** che comprenda tutte le figure coinvolte nella diagnosi e nella gestione delle neoplasie correlate alla sindrome che preveda oncologo medico, genetista, chirurgo, gastroenterologo, ginecologo, urologo, psiconcologo, medico di medicina generale, prevedendo un ambulatorio con competenze specifiche per la presa in carico dell'individuo/pz con sindrome di Lynch.

### **Transizione pediatrico/adulto:**

Collegamento con la rete regionale pediatrica in tutte le situazioni in cui i test endoscopici di sorveglianza ricadano nella fascia di età pediatrica. Il centro oncologico AOU MEYER (riferimento per la rete oncologica pediatrica) copre la sorveglianza fino al raggiungimento della sedicesima età con le stesse modalità descritte per l'adulto.

#### ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

AOU Meyer Oncologia pediatrica Favre Claudio

AOU Meyer Gastroenterologia pediatrica Lionetti Paolo

## 6. Controlli/monitoraggio

### **ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO**

La S. di Lynch presenta aspetti peculiari riguardo alla diagnosi, terapia e follow-up dei pazienti affetti da patologia colorettales (i.e. CRC, adenomi ad alto rischio, a basso rischio, serrati, poliposi iperplastica) e soprattutto riguardo alla diagnosi, terapia e follow-up dei soggetti sani portatori di mutazione nota o non portatori. In ogni caso, l'endoscopia diagnostico-terapeutica in tutti i



soggetti a rischio dovrebbe essere effettuata con metodologie avanzate (cromoendoscopia classica con magnificazione; enhancement virtuale con NBI, FICE, i-scan; possibilità di trasformare la manovra endoscopica da diagnostica ad operativa in tempo reale). A tale scopo è necessario che

gli operatori coinvolti siano organizzati in modo ottimale (slot dedicati, con tempi adeguati, strumentazione idonea, certificazione di competenza).

<b>Esame/procedura</b>	<b>Indicazioni</b>
Colonscopia in sedazione cosciente	Ogni 1-2 anni
Consulenza ginecologica dai 35 aa per : a)Visita ginecologica con:- eco transvaginale annuale -Eco tv + biopsia – isteroscopia+ biopsia b)chirurgia ginecologica profilattica da discutere con la paziente, al termine dell'età riproduttiva,una volta soddisfatto il desiderio di maternità	Ogni anno
Citologia urinaria	Ogni anno

### **DIAGNOSI, TERAPIA E FOLLOW-UP DEI SOGGETTI INDICE (affetti)**

La diagnosi di endoscopica CRC/adenoma può risultare sia da richiesta per pazienti sintomatici sia da richieste per generica “familiarità”.

- il primo passaggio da verificare è la completezza e l’adeguatezza dell’endoscopia “index”: la scelta della terapia (chirurgica, endoscopica, oncologica) dipende fundamentalmente dalle condizioni iniziali.

Requisiti di qualità: completezza dell’indagine endoscopica (pancolonscopia), condizioni ottimali di pulizia intestinale (Boston bowel preparation scale > 6 con nessuno dei tre segmenti 0,1), adenoma detection rate dell’operatore adeguato agli standard.

Nel caso non sia possibile l’esplorazione completa del viscere (i.e. per stenosi non oltrepassabile), l’indagine va completata con metodiche Rx (TC colografia).



- diagnosi di lesione polipoide in corso di endoscopia: per quanto possibile l'asportazione delle lesioni va effettuata contestualmente alla diagnosi (senza ripetizione dell'esame), in condizioni ottimali di sicurezza del paziente.

- polipi diminutivi (< 5 mm) vanno asportati con metodologia a freddo (pinza bioptica, ansa a freddo), recuperati facoltativamente per l'istologia
- polipi apparentemente adenomatosi, sessili o peduncolati, devono essere asportati con ansa diatermica e recuperati per l'esame istologico, per quanto possibile en-bloc. Da proscrivere le biopsie preliminari in tali lesioni, che potenzialmente
- possono indurre fibrosi tale da renderne impossibile la radicale asportazione endoscopica.

-lesioni polipoidi estese devono essere asportate in condizioni di massima tutela della sicurezza del paziente (in regime di Day Hospital/Day Surgery/ricovero ordinario), con tecniche adeguate (EMR, ESD). In presenza di elementi prognostici negativi all'osservazione endoscopica (secondo i criteri della Paris Classification, i.e. forma scavata, disomogenea, non granulare) o in presenza di "lifting sign" negativo all'infiltrazione di soluzioni ipertoniche alla base della lesione, la resezione endoscopica dovrà essere evitata, si dovrà campionare la lesione con un numero adeguato di biopsie (almeno 6), effettuare il tatuaggio periferico della lesione e il paziente andrà indirizzato verso la resezione chirurgica.

- follow-up dei pazienti operati/sottoposti a resezione endoscopica:

- tassativamente, una volta escluse in modo adeguato lesioni sincrone e raggiunta la diagnosi di "clean colon" con i criteri comuni di sorveglianza post-intervento:
  - colonscopia annuale, con la medesima metodologia descritta



## **SORVEGLIANZA DEI SOGGETTI SANI PORTATORI DI MUTAZIONE NOTA E NON, POSITIVI PER I CRITERI DI AMSTERDAM:**

- colonscopia annuale, con la medesima metodologia descritta.
  - a partire dal 5° anno precedente all'insorgenza di tumore di qualsivoglia specie nel soggetto indice più giovane
  - da stabilire caso per caso in età pediatrica (*mancano dati in letteratura?*)
  - NB: il timing annuale non dipende dal ritrovamento o meno di lesioni

## **SORVEGLIANZA DEI SOGGETTI SANI, GENERICAMENTE FAMILIARI DI PAZIENTE AFFETTO DA CRC, NON ELIGIBILI PER L'INDAGINE GENETICA (soggetti a rischio moderato di CRC)**

- colonscopia indice 5-10 anni prima dell'insorgenza del tumore nel familiare index
  - in caso di ritrovamento di lesioni follow-up secondo le LG dell'adenoma e del CRC sporadico
  - in caso di clean colon controllo endoscopico ogni 5 anni
- 

### **Management dei pazienti affetti da Sindrome di Lynch**

#### **Sorveglianza per i portatori di mutazioni in MLH1, MSH2 ed EPCAM**

##### **Tumori del colon:**

Colonscopia in sedazione cosciente a partire dai 20-25 anni (o 2-5 anni prima dell'età alla diagnosi di tumore del colon se insorto prima dei 25 anni) da ripetere ogni 1-2 anni

##### **Tumori extracolici:**

##### **Tumori dell'endometrio e dell'ovaio:**

Consulenza ginecologica dai 35 aa per:

- a) Visita ginecologica con:- eco transvaginale annuale



- Eco tv + biopsia – isteroscopia+ biopsia

b) chirurgia ginecologica profilattica da discutere con la paziente, al termine dell'età riproduttiva, una volta soddisfatto il desiderio di maternità

Tumori gastrici e del tenue:

In casi selezionati gastroduodenoscopia ogni 3-5 anni a partire dai 30-35 anni.

Tumori delle vie urinarie:

Da considerare esame citologico delle urine ogni anno a partire dai 25-30 anni

**Sorveglianza per i portatori di mutazioni in MSH6 ed PMS2**

**Tumori del colon:**

Colonscopia in sedazione cosciente a partire dai 25-30 anni (o 2-5 anni prima dell'età alla diagnosi di tumore del colon se insorto prima dei 30 anni) da ripetere ogni 1-2 anni

**Tumori extracolici:**

Tumori dell'endometrio e dell'ovaio:

Consulenza ginecologica dai 35 aa per :

a)Visita ginecologica con:- eco transvaginale annuale

-Eco tv + biopsia – isteroscopia+ biopsia

b)chirurgia ginecologica profilattica da discutere con la paziente, al termine dell'età riproduttiva, una volta soddisfatto il desiderio di maternità

Tumori gastrici e del tenue:

In casi selezionati gastroduodenoscopia ogni 3-5 anni a partire dai 30-35 anni.

Tumori delle vie urinarie:

Da considerare esame citologico delle urine ogni anno a partire dai 25-30 anni

---



## ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

Ai pazienti sopravvissuti al primo CCR e affetti da sindrome di Lynch sono consigliabili misure di sorveglianza diverse rispetto ai casi sporadici, in questo senso deve essere rivolto lo sforzo di tutti gli specialisti coinvolti.

L'oncologo deve inoltre identificare sindromi di predisposizione ereditaria al CCR per la sindrome di Lynch partendo anche da pazienti con altri tipi di cancro come il cancro all'utero, all'ovaio ma anche la prostata o altri più rari. L'oncologo seguirà in follow-up il pz con sindrome di Lynch documentata durante la diagnosi di primo tumore (colon, ovaio, utero, prostata ecc). Al termine del follow-up oncologico per il primo tumore il paziente dovrà proseguire la sorveglianza per la sindrome di Lynch con gli specialisti coinvolti nel team multidisciplinare con la collaborazione del medico di medicina generale che sarà informato del protocollo specifico di esami ai quali il paziente dovrà essere sottoposto ed in quali tempistiche. La declinazione nelle realtà locali sarà condivisa con le UOC di Oncologia medica, i coordinatori GOM ed il referente del team multidisciplinare.

<b>Visita specialistica</b>	<b>Indicazioni</b>
Genetica Medica	Consulenza genetica/Diagnosi /Controllo
Oncologia Medica	Diagnosi/Follow-up oncologico
Ginecologia	Visita annuale screening/diagnosi/f-up
Urologia	Visita ambulatoriale diagnosi/f-up
Gastroenterologo	Sorveglianza endoscopica 1-2 aa
Chirurgia	Visita ambulatoriale diagnosi/f-up
Anatomo patologo	Test MSI IHC/dMMR diagnosi
Psiconcologo	Prima visita alla diagnosi



### ELENCO STRUTTURE COINVOLTE in CONTROLLI/MONITORAGGIO

<b>AOUC</b>	Gastroenterologia	Milani Stefano Bonanomi Giovanni
	Oncologia Traslazionale	Mini Enrico Gasperoni Silvia
	Urologia	Carini Marco
		Villari Donata (GOM urologico)
	Ginecologia	Fambrini Massimiliano (GOM ginecologico)
	Psiconcologia	Fei Leonardo
	Radiologia	Miele Vittorio Lucarelli Edvige
	Endoscopia interventistica	Manetti Roberto (Endoscopia interventistica)
	Chirurgia	Annecciarico Mario (GOM pancreas), Bergamini Carlo, Cianchi Fabio (GOM GI superiore), Coratti Andrea, Perna Federico, Ferrara Angelo, Taddei Antonio (GOM GI inferiore), Valeri Andrea
	Genetica Medica	Papi Laura
<b>Azienda UsI Toscana centro</b>	SOC gastroenterologia ed endoscopia digestiva	Nucci Andrea
	Oncologia	Mariasimona Pino Ribecco Angela
	Ginecologia Sos Ostetricia e ginecologia SMA Ostetricia e ginecologia S. Jacopo	Roberto Luchetti Luca Mannini
	Urologo P.O.S.M. Annunziata Firenze	Ierardi Alessandro
	Radiologia SOC di SGD radiologia	Giovanni Dedola
	Genetica Medica	Bacci Costanza
<b>AOUP</b>	Endoscopia interventistica e pediatrica	Emanuele marciano
	Oncologia Medica	Alfredo Falcone Elisabetta Pfanner
	Ginecologia	Angiolo Gadducci
	Urologia	Cesare Selli
	Radiologia	Emanuele Neri
	Chirurgia Generale	Marco Puccini
	Psiconcologia	Francesca Bonci





	Genetica Medica	Congregati Caterina
<b>AOU Siena</b>	Gastroenterologia	Mario Marini Raffaele Macchiarelli
	Oncologia Medica	Guido Francini Dora Miano
	CORD	Serena Civitelli
	Ginecologia	Filiberto Severi Sandro Razzi
	Urologia	Gabriele Barbanti Federico Lanzi
	Radiologia	Luca Volterrani
	Chirurgia	Roviello Franco Marco Farsi
	Genetica Medica	Renieri Alessandra
	Medicina Molecolare e Genetica	Alfredo Orrico
<b>Azienda Usl Toscana Sud Est</b>	Gastroenterologia	Marco Matergi
	Oncologia	Angelo Martignetti
	Ginecologia	Fabrizio Signore
	Urologia	De Angelis Michele
	Anatomia patologica	Chiara Minacci
	Radiologia	Luca Franci

#### SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

<b>Dati anamnestici e di base</b>
<p>Asco expert statement- Criteri minimi da richiedere durante la visita oncologica</p> <p>Parenti di primo grado: genitori, fratelli/sorelle, figli</p> <p>Parenti di II grado: nonni, zii, cugini, nipoti</p> <p>Separare ramo paterno e materno</p> <p>Per i casi, specificare tipo di tumore ed età alla diagnosi</p> <p>L'approfondimento del pedigree sarà responsabilità del genetista a cui il pz sarà inviato</p>
<b>Dati legati al singolo controllo clinico</b>
Aggiornamento dell'anamnesi familiare oncologica



#### ELENCO INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO

<b>Indicatore di processo/ esito:</b>
N.° analisi genetiche
----- x 100 = ... %
N.° visite genetiche (con codice RBG021 e 048)
<b>Responsabile rilevazione:</b> Direzione Sanitaria AOU/AUSL
<b>Frequenza rilevazione:</b> Annuale
<b>Fonte:</b> Flussi Ambulatoriali ARS
<b>Standard atteso:</b>
N.° endoscopie/visite ambulatoriali chirurgiche/prestazioni ginecologiche/citologie urinarie, visita oncologica, visita psiconcologica, valutazione multidisciplinare (cod RBG021 e 048 )
----- x 100 = ... %
N.° diagnosi sindr di Lynch
<b>Responsabile rilevazione:</b> Direzione Sanitaria AOU/AUSL
<b>Frequenza rilevazione:</b> annuale
<b>Fonte:</b> Flussi Ambulatoriali ARS
<b>Standard atteso:</b>

### 7. Associazioni coinvolte

In assenza di una associazione italiana sono stati coinvolti 2 rappresentanti pazienti con sindr di Lynch

### 8. Ulteriori informazioni

E' necessario che il paziente con esenzione RBG021 possa accedere alla prenotazione degli esami richiesti per la sorveglianza legata alla sindrome di Lynch attraverso posti dedicati identificati dal codice RBG021 al CUP metropolitano per le Ausl e agende dedicate per visite ed esami con i referenti di branca specialistica all'interno delle AOU.



## 9. Estensori del documento (componenti del gruppo di lavoro)

Amunni Gianni (ISPRO - Coordinamento Regionale Malattie rare - Gruppo Tumori rari)

Gasperoni Silvia (AOU Careggi - Coordinamento Regionale Malattie rare - Gruppo Tumori rari solidi dell'adulto)

Mini Enrico AOU Careggi

Papi Laura AOU Careggi

Fioretto Luisa AUSL centro

Stefania Ribecco AUSL centro

Bacci Costanza AUSL centro

Falcone Alfredo AOU Pisa

Pfanner Elisabetta AOU Pisa

Congregati Caterina AOU Pisa

Caligo Adelaide AOU Pisa

Francini Guido AOU Siena

Dora Miano AOU Siena

Renieri Alessandra AOU Siena

Mari Francesca AOU Siena

Lo Rizzo Caterina AOU Siena

Orrico Alfredo AOU Siena



### Gruppo di Consenso -Referenti clinici di branca e Coordinatori GOM

<b>AOUC</b>	Gastroenterologia	Milani Stefano Bonanomi Giovanni
	Genetica Medica	Papi Laura
	Oncologia	Mini Enrico, Gasperoni Silvia, Antonuzzo Lorenzo Giaccone Giuseppe
	Urologia	Carini Marco
		Villari Donata
	Ginecologia	Fambrini Massimiliano
	Psiconcologia	Fei Leonardo
	Radiologia	Miele Vittorio, Lucarelli Edvige
	Anatomia Patologica	Messerini Luca , Massi Daniela
	Chirurgia	Anecchiarico Mario, Bergamini Carlo , Cianchi Fabio , Coratti Andrea, Ferrara Angelo , Perna Federico, Taddei Antonio, Valeri Andrea
	Endoscopia interventistica	Manetti Roberto
<b>AOU Meyer</b>	Oncologia pediatrica	Favre Claudio
	Gastroenterologia pediatrica	Lionetti Paolo
<b>Medici di Medicina Generale</b>	Rappresentante MMG nel Comitato Regionale Malattie Rare	Alessandro Bussotti
<b>Rappresentanti pazienti S. di Lynch</b>	In assenza di associazione specifica	Medini Gianluca, Iacopo Maltinti
<b>Azienda Usl Toscana centro</b>	SOC gastroenterologia ed endoscopia digestiva	Nucci Andrea
	Oncologia	Fioretto Luisa Maria Simona Pino Ribecco Angela
	Genetica	Bacci Costanza
	Ginecologia Sos Ostetricia e ginecologia SMA Ostetricia e ginecologia S. Jacopo	Roberto Luchetti Luca Mannini
	Urologo P.O.S.M. Annunziata Firenze	Ierardi Alessandro
	Radiologia SOC di SGD radiologia	Giovanni Dedola

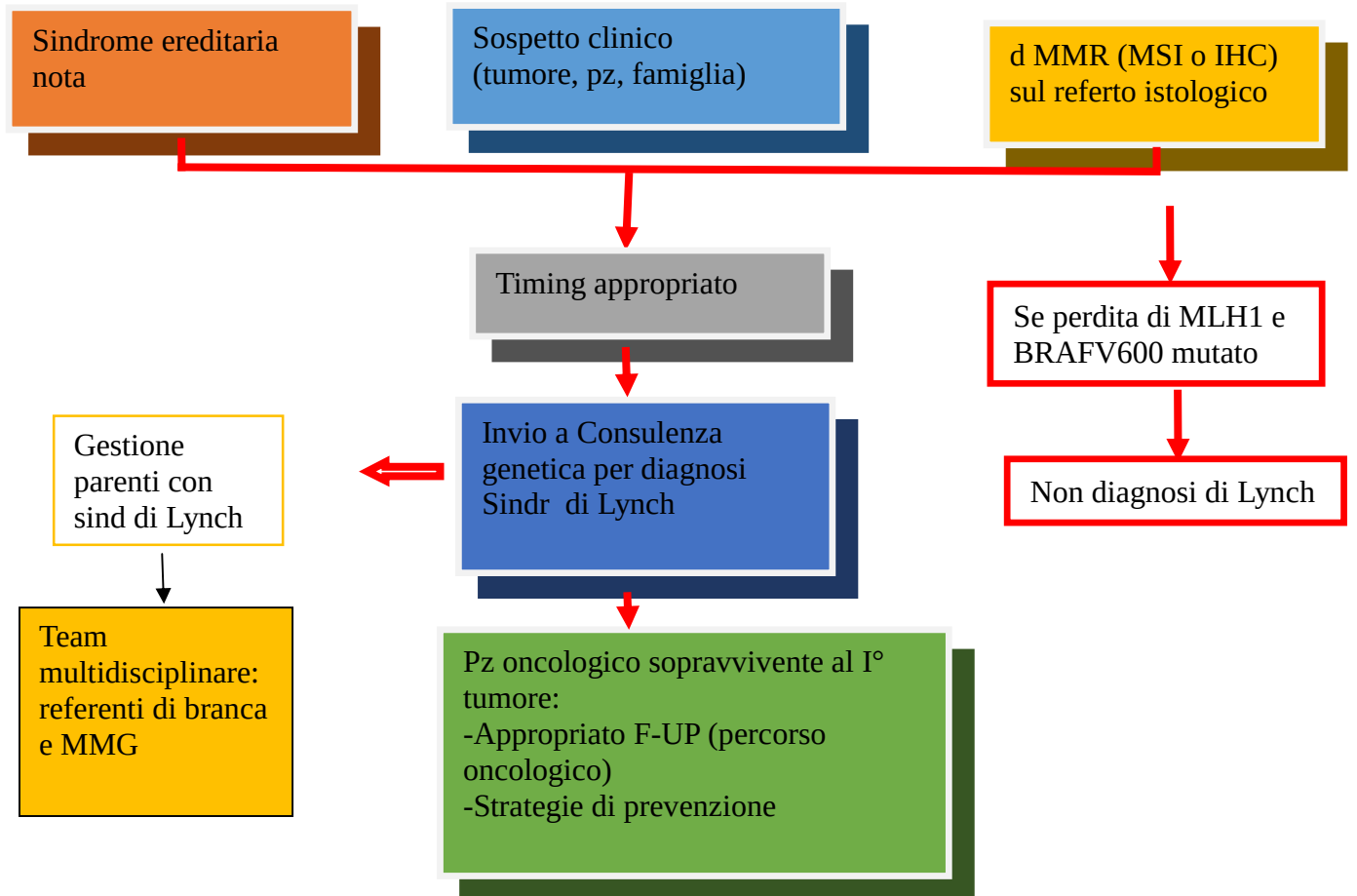


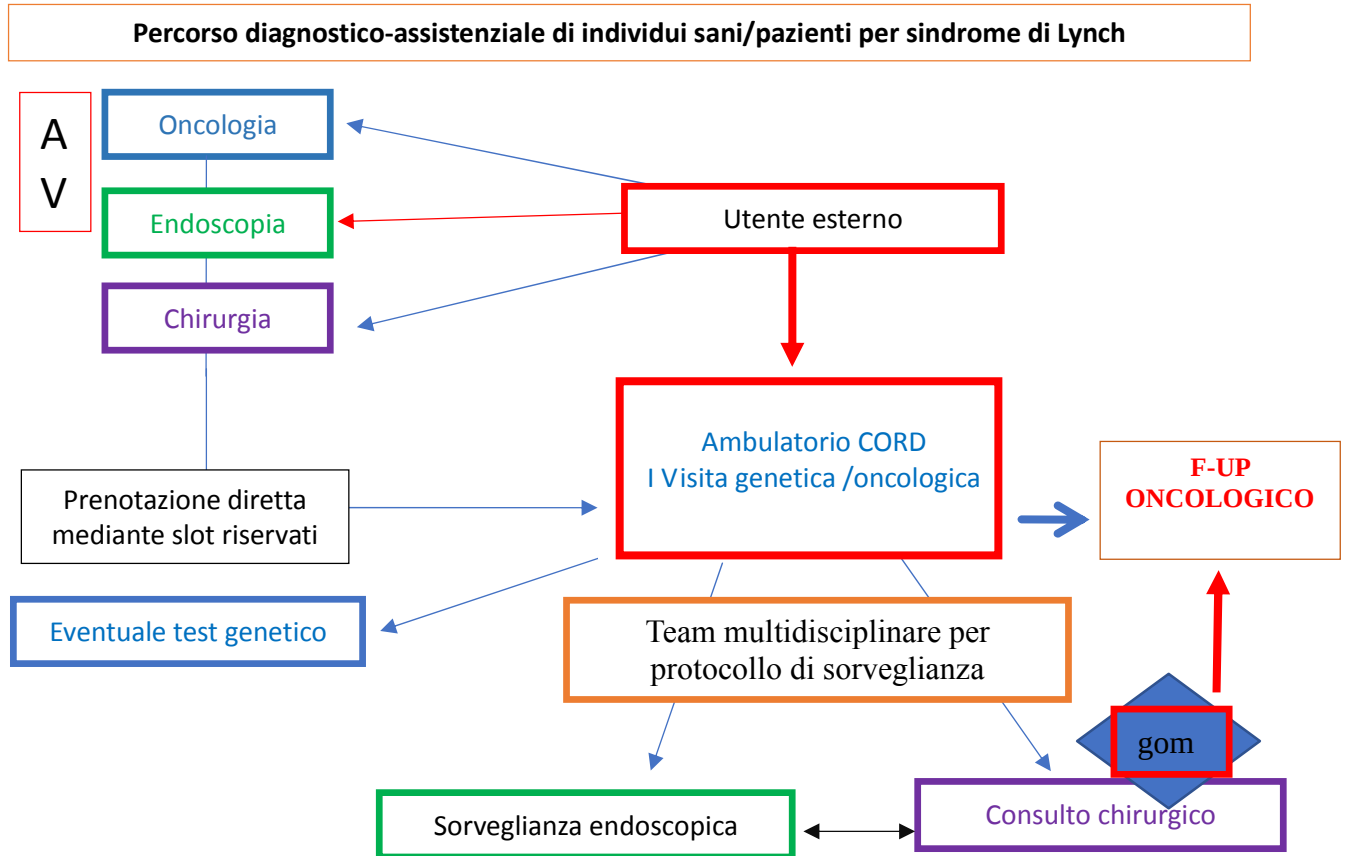
	Anatomia Patologica Empoli	Chiara Ginanneschi
<b>AOUP</b>	Gastroenterologia	Emanuele marciano
	Oncologia Medica	Alfredo Falcone Elisabetta Pfanner
	Ginecologia	Angiolo Gadducci
	Urologia	Cesare Selli
	Genetica Medica	Caterina Congregati
	Genetica Molecolare	Maria Adelaide Caligo
	Radiologia	Emanuele Neri
	Anatomia patologica	Maura Castagna Valentina Donati Sabina Pistolesi Gabriella Fontanini
	Chirurgia Generale	Marco Puccini
<b>AOU Siena</b>	Gastroenterologia	Mario Marini Raffaele Macchiarelli
	Oncologia Medica	Guido Francini Dora Miano
	CORD	Serena Civitelli
	Ginecologia	Filiberto Severi Sandro Razzi
	Urologia	Gabriele Barbanti Federico Lanzi
	Radiologia	Luca Volterrani
	Chirurgia	Roviello Franco Marco Farsi
	Genetica Medica	Renieri Alessandra, Mari Francesca, Lo Rizzo Caterina , Orrico Alfredo
<b>Azienda Usl Toscana Sud Est</b>	Genetica Medica	Renieri Alessandra Orrico Alfredo
	Gastroenterologia	Marco Matergi
	Oncologia	Angelo Martignetti
	Ginecologia	Fabrizio Signore
	Urologia	De Angelis Michele
	Anatomia patologica	Chiara Minacci
	Radiologia	Luca Franci



## 10. Algoritmo

### Algoritmo operativo per l'oncologo





**Preso in carico del paziente con sindr di Lynch:**

**Team multidisciplinare**

- Prima visita genetica/prima visita oncologica
- Amb gastroenterologico (screening/sorveglianza)
- Ambulatorio chirurgia F-UP
- Ambulatorio ginecologia F-UP
- Ambulatorio urologia F-UP
- Ambulatorio oncologico F-UP
- Ambulatorio psiconcologico I visita

**MMG (medico di medicina generale)**