



ASL Lecce

PugliaSalute

ASL Lecce

DIREZIONE SANITARIA

Via Miglietta, 5 - 73100 LECCE

Gruppo di Lavoro *"Percorso rischio tumori eredo - familiari"*

Coordinatore Dott.ssa Elisabetta DE MATTEIS

ASL LECCE

PRESA IN CARICO DEI SOGGETTI A RISCHIO EREDITARIO DI CANCRO E MISURE PER IL POTENZIAMENTO DELLO SCREENING DI POPOLAZIONE PER IL TUMORE AL COLON-RETTO - PARTE SPECIFICA 2 -

DOCUMENTO TECNICO

Revisione	Data	Causale	Redazione	Verifica del 11/12/2022	Approvazione
0.0	11/01/2023	documento	Dr.ssa Elisabetta DE MATTEIS Dr. Sergio M. APOLLONIO	Gruppo di Lavoro <i>"Protocollo Rischio Tumori Eredo - Familiari"</i>	Coordinatore Dipartimento di Ematologia ed Oncologia Dott. Nicola Di Renzo



ASL Lecce

PugliaSalute

ASL Lecce

DIREZIONE SANITARIA

Via Miglietta, 5 - 73100 LECCE

Gruppo di Lavoro *“Percorso rischio tumori eredo - familiari”*

Coordinatore Dott.ssa Elisabetta DE MATTEIS

Coordinatore fase progettuale Dott.ssa Elisabetta De Matteis –Dirigente Responsabile U.O.S.V.D. Screening Oncologici

Coordinamento scientifico Dott. Aldo Paiano

Coordinamento organizzativo Dott. Franco Pisano’

Responsabile scientifico per la predisposizione dell’atto: Dott.ssa Mariangela Ciccarese

Supervisore fase progettuale Dott. Roberto Carlà

Componenti Direttore Dipartimento Chirurgia Generale e Specialistica Dott. Marcello Spampinato
Direttore Dipartimento Dipartimento Ostetrico-Ginecologico Dott. Antonio Perrone



ASL Lecce

PugliaSalute

ASL Lecce

DIREZIONE SANITARIA

Via Miglietta, 5 - 73100 LECCE

Gruppo di Lavoro *“Percorso rischio tumori eredo - familiari”*

Coordinatore Dott.ssa Elisabetta DE MATTEIS

PRESENTAZIONE

Il presente Protocollo Operativo, in coerenza con la L.R. 12/8/2022, n. 14 *“Tumore al colon-retto. Misure per il potenziamento dello screening di popolazione e consulenza oncogenetica”*, intende estendere alla prevenzione del tumore del colon retto le metodologie già introdotte con Delibera del Direttore Generale n.582 del 30/06/2022 il **“Protocollo operativo per l’identificazione e la presa in carico dei soggetti a rischio ereditario di cancro - Parte specifica 1 - : sindromi ereditarie associate ad un alto rischio di tumore della mammella e dell’ovaio”**, prevedendo la strutturazione operativa e la messa a sistema delle attività stabilite, anche attraverso la condivisione del presente Protocollo Operativo in ambito aziendale, ivi compresi i Medici di Medicina Generale e di seguito proposto per l’applicazione in ambito regionale, per pazienti affetti da tumore del colon-retto e potenzialmente riconducibili ad una forma eredo-familiare. In tal modo sono valorizzate le buone pratiche cliniche e definiti i modelli organizzativi più idonei per rispondere con efficacia ed efficienza alla richiesta di salute dei cittadini. La definizione del protocollo operativo garantisce inoltre una corretta allocazione di risorse, indispensabile per concorrere alla governabilità del sistema.

A tal fine si è resa necessaria l’attivazione di un Gruppo di Lavoro Aziendale per la definizione e la successiva attuazione del protocollo stesso.

Il presente documento fa riferimento anche alla precedente esperienza maturata dal PDTA del Servizio Sanitario Regionale della Campania (*).

La fase terminale del protocollo operativo coincide con la presa in carico del paziente da parte dei Gruppi interdisciplinari di patologia a seconda della diagnosi.

Potranno essere individuati due scenari clinici:

- 1) pazienti con già nota presenza di variante patogenetica, per la maggior parte afferenti da un percorso di sorveglianza;
- 2) pazienti che presentano i criteri di sospetto per una forma ereditaria, per le quali si rende necessario l’avvio a consulenza genetica oncologica.



ASL Lecce

PugliaSalute

ASL Lecce

DIREZIONE SANITARIA

Via Miglietta, 5 -73100 LECCE

Gruppo di Lavoro *“Percorso rischio tumori eredo - familiari”*

Coordinatore Dott.ssa Elisabetta DE MATTEIS

ELENCO COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO AZIENDALE

A seguito dell'approvazione del presente protocollo, in fase attuativa, si è proceduto all'individuazione dei componenti del gruppo di lavoro aziendale sulla base di specifiche competenze e delle pregresse attività svolte, con la possibilità di integrazioni e/o modifiche in funzione alle specifiche necessità emergenti in fase di realizzazione.

Nell'ambito del gruppo di lavoro è stata prevista anche la contestuale individuazione di un coordinatore scientifico/operativo, di norma un medico chirurgo, con specifiche competenze in materia di oncogenetica.

Attività	Referenti
Coordinatore	Dr.ssa Elisabetta DE MATTEIS
Coordinatore Organizzativo Screening	Dr. Franco PISANO'
Gastroenterologia/Responsabile di Programma screening colon-retto	Dr. Aldo PAIANO
Genetica Medica	Dr. Salvatore MAURO - Dr. Paolo TARANTINO
Psicologia	Dr. Giuseppe Luigi PALMA
Chirurgia Oncologica	Dr. Marcello SPAMPINATO
Coordinatore Gip Colon retto	Dott.ssa Silvana LEO
Endoscopia digestiva	Dr. Armando DELL'ANNA-Dott. Antonio NEGRO
Ginecologia	Dr. Antonio PERRONE – Dr.ssa Marilisa SCARCIGLIA
Urologia	Dr. Vincenzo PAGLIARULO-Dott. Alessandro TAFURI
Anatomia Patologica	Dr. Vladimiro Dell'Anna
Epidemiologia e Governo clinico	Dr. Fabrizio QUARTA
Registro Tumori	Dr.ssa Anna MELCARNE
Dipartimento di Prevenzione	Dr. Sergio M. APOLLONIO
Consulente ricerca clinica	Dr.ssa Maria Rita DE GIORGIO
Case Manager	Dr.ssa Roberta MARGIOTTA



ASL Lecce

PugliaSalute

ASL Lecce

DIREZIONE SANITARIA

Via Miglietta, 5 - 73100 LECCE

Gruppo di Lavoro *“Percorso rischio tumori eredo - familiari”*

Coordinatore Dott.ssa Elisabetta DE MATTEIS

INTRODUZIONE

Il presente documento vuole affrontare la problematica delle neoplasie eredo-familiari, con particolare riguardo ai tumori del colon-retto in modo da offrire uno strumento operativo per l'individuazione e la gestione clinica dei pazienti con tumori di origine ereditaria e dei loro familiari a rischio. Sebbene, infatti, la frequenza attesa dei tumori eredo-familiari sia relativamente bassa, il riconoscimento dei soggetti a rischio consente l'applicazione di strategie di medicina preventiva in grado di ridurre in maniera significativa l'incidenza dei tumori associati alle sindromi tumorali ereditarie o di identificarli in fase precoce di sviluppo, con ricadute importanti sulle possibilità di sopravvivenza e, nel complesso, sui costi del sistema sanitario regionale.

La definizione di un protocollo operativo specifico per i tumori eredo-familiari mira a livello aziendale a garantire il riconoscimento capillare e tempestivo dei tumori del colon-retto a carattere ereditario, ad implementare i servizi di counseling oncogenetico, a garantire l'esecuzione dei test genetici secondo alti standard qualitativi e mettere in atto adeguate strategie di prevenzione oncologica.

I tumori del colon-retto sono tra quelle neoplasie a maggiore incidenza nella popolazione italiana. Secondo i dati AIRTUM 2017, sono stimate circa 53.000 nuove diagnosi di carcinoma del colon- retto (CCR)/anno in Italia. Sia tra gli uomini (15% di tutti i nuovi tumori) che tra le donne (13%), il CCR si trova al secondo posto come frequenza tra tutti i tumori, preceduto rispettivamente dalla prostata e dalla mammella. La mortalità è ancora alta, con tassi di sopravvivenza a 10 anni dalla diagnosi del 64% per il colon e del 58% per il retto, omogenea tra uomini e donne.

In Provincia di Lecce la stima di CCR di nuova diagnosi è di circa 331 casi/anno negli uomini e di 296 casi/anno nelle donne (Registro Tumori Lecce 2021) .

Fattori di rischio genetici

Il 5-10% dei tumori del colon sono stimati essere forme ereditarie. Tra le forme che presentano ereditarietà di tipo mendeliana vi sono la sindrome di Lynch e le sindromi poliposiche gastrointestinali, che comprendono le poliposi adenomatose familiari e le poliposi amartomatose familiari.

Sindrome di Lynch

La Sindrome di Lynch, nota anche come *“cancro ereditario del colon non-poliposico”* (HNPCC), è associata a varianti patogenetiche germinali nei geni del riparo del DNA (MMR).



ASL Lecce

PugliaSalute

ASL Lecce

DIREZIONE SANITARIA

Via Miglietta, 5 - 73100 LECCE

Gruppo di Lavoro *"Percorso rischio tumori eredo - familiari"*

Coordinatore Dott.ssa Elisabetta DE MATTEIS

La maggior parte dei pazienti con la Sindrome di Lynch presenta una variante patogenetica germinale nei geni MLH1 e MSH2. Varianti patogenetiche nei geni PMS2 e MSH6 sono presenti nel 10-13% dei casi, mentre quelle in MLH3 e MSH3 sono relativamente rare.

Anche ampie delezioni del gene EPCAM, localizzato sul cromosoma 2 a monte del gene MSH2, sono responsabili di alcuni casi di Sindrome di Lynch in quanto si associano all'inattivazione del gene MSH2. La maggior parte delle varianti patogenetiche descritte nei geni MMR sono puntiformi o piccole delezioni e duplicazioni, mentre circa un 20% è rappresentato da ampi riarrangiamenti. La sindrome di Lynch è una malattia genetica con un'ereditarietà autosomica dominante e una penetranza dell'80-90%. È associata ad un elevato rischio di sviluppare tumori del colon retto (20- 70%); tumori in sedi extra-coliche, quali il cancro dell'endometrio (15-70%), tumori renali, uretere, vie biliari e piccolo intestino (circa il 15%). Inoltre, in alcune pazienti la presenza di varianti patogenetiche nei geni MSH6 e PMS2 può essere associata ad un aumentato rischio di sviluppare tumori mammari ed ovarici. L'identificazione accurata e precoce dei portatori di varianti patogenetiche in uno dei geni MMR è fondamentale per la pianificazione del percorso di prevenzione, diagnosi e terapia così come stabilito dalle recenti Linee Guida internazionali.

Poliposi Adenomatose Familiari (FAP)

Le Poliposi adenomatose familiari sono associate ad alterazioni germinali dei geni APC ("Familial adenomatous polyposis"- FAP), MUTYH ("MUTYH-associated polyposis"- MAP) e, più raramente, dei geni POLD1, POLE ("polymerase proofreading-associated polyposis"- PPAP) e NTHL1 ("NTHL1-associated polyposis"- NAP), in accordo con quanto definito dall'InSiGHT Group (The International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours; <https://www.insight-group.org/syndromes/adenomatous-polyposis/>). Sono state attualmente descritte più di 1.500 varianti patogenetiche germinali nel gene APC disperse uniformemente lungo tutto il gene. La maggior parte di esse (72%) sono varianti "frame shift", dovute a piccole delezioni o inserzioni che provocano lo slittamento della cornice di lettura, mentre una minima parte (26%) è rappresentata da varianti puntiformi nonsense. In entrambi i casi si ha la formazione di un codone di terminazione prematuro che, a sua volta, causa la formazione di una proteina tronca inattiva. Circa il 10% delle varianti patogenetiche germinali è rappresentato da grosse delezioni o ampi riarrangiamenti, mentre varianti missenso e/o mutazioni dei siti di "splicing" costituiscono circa il 2% dei casi di FAP.

Sindromi Amartomatose Familiari

Le Sindromi amartomatose multiple comprendono la sindrome di Peutz-Jeghers (PJS), le sindromi da alterazione del gene PTEN (PHTS, come la sindrome di Cowden, la sindrome di Bannayan- Riley-Ruvalcaba) e la Sindrome di poliposi giovanile (JPS). I geni associati alle sindromi amartomatose multiple, in accordo con quanto definito dall'InSiGHT Group e da recenti dati della letteratura sono: STK11/LKB1 (PJS), PTEN nelle sindromi da alterazione di questo gene, SMAD4 e BMPR1 (JPS), sebbene queste ultime risultano molto rare. Per quanto riguarda le



ASL Lecce

PugliaSalute

ASL Lecce

DIREZIONE SANITARIA

Via Miglietta, 5 - 73100 LECCE

Gruppo di Lavoro *“Percorso rischio tumori eredo - familiari”*

Coordinatore Dott.ssa Elisabetta DE MATTEIS

varianti patogenetiche del gene STK11, circa il 70-80% è rappresentato da varianti puntiformi, mentre circa il 15% da grossi riarrangiamenti, come delezioni di parte o dell'intero gene, spesso mediate dalla presenza di sequenze ripetute sulla regione genomica di tipo Alu. Nei pazienti PHTS sono state descritte circa 235 differenti varianti patogenetiche germinali del gene PTEN ed in circa l'11% dei casi la presenza di ampi riarrangiamenti.

FINALITÀ

Il presente protocollo costituisce atto d'indirizzo operativo rivolto ai Medici di Medicina Generale operanti nel territorio di riferimento dell'ASL Lecce ai sensi della L.R. 14/2022, le cui disposizioni sono finalizzate a potenziare il programma di screening di popolazione per la diagnosi precoce del tumore al colon-retto, attraverso l'integrazione e la modifica delle disposizioni amministrative vigenti, nel rispetto della normativa nazionale, del D.P.C.M. 29 novembre 2001, come integrato e modificato dal D.P.C.M. 12 gennaio 2017 (*Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del D.L.vo 30 dicembre 1992, n. 502*). Le proposte contenute nel documento non devono essere interpretate come indicazioni definitive e non modificabili, sarà infatti compito del Gruppo di Lavoro che ha redatto questa prima edizione sottoporlo a revisione periodica in funzione delle nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento ed in relazione alle criticità emerse, anche di natura gestionale, in sede di applicazione.

La fase terminale del protocollo operativo coincide con la presa in carico del paziente da parte di Gip colon-retto nel caso di diagnosi di tumore del colon – retto.

AMBITO DI APPLICAZIONE

Il presente protocollo specifica modalità operative nell'ambito del programma di screening di popolazione per la diagnosi precoce del tumore al colon-retto nei soggetti ad alto rischio genetico attraverso la consulenza genetica oncologica come previsto dalla normativa.

PROGRAMMA DI SCREENING DEL COLON RETTO E CORRELAZIONE CON LA GESTIONE DELLA POPOLAZIONE AD ALTO RISCHIO

Il programma di screening del colon retto, secondo le disposizioni vigenti, sarà rivolto come stabilito dalla L.R. 14/2022 a tutta la popolazione con età compresa tra quarantacinque e settantacinque anni, attraverso un test di selezione, da effettuare nelle strutture sanitarie pubbliche, diretto a distinguere le persone sospette di malattia, eseguito sulla base d'inviti equiparati per natura giuridica alle prenotazioni ordinarie per le prestazioni diagnostiche a richiesta, inviati dal Centro Screening all'intera popolazione interessata, nel rispetto della propria organizzazione e delle modalità previste dagli atti amministrativi vigenti.



ASL Lecce

PugliaSalute

ASL Lecce

DIREZIONE SANITARIA

Via Miglietta, 5 - 73100 LECCE

Gruppo di Lavoro *“Percorso rischio tumori eredo - familiari”*

Coordinatore Dott.ssa Elisabetta DE MATTEIS

A tal fine il Centro Screening invia a tutta la popolazione interessata nei termini previsti la lettera d'invito all'esecuzione del test, consistente nella ricerca di eventuale sangue occulto nelle feci, attraverso il kit ritirato e riconsegnato presso le farmacie convenzionate. Detto test di selezione è ripetuto di norma ogni due anni secondo le modalità previste.

Nel caso di esito negativo del test, con la relativa lettera di comunicazione sarà indicata a regime anche la data del test successivo, da svolgersi secondo le modalità di seguito specificate con una periodicità biennale.

Nel caso di esito positivo del test, la persona interessata è contattata dal Centro di screening della ASL e indirizzata a data fissa presso il servizio di endoscopia dei presidi ospedalieri pubblici, per i più approfonditi esami diagnostici e l'eventuale avvio della presa in carico.

Per la fascia d'età superiore a settantacinque anni la valutazione sulla tipologia del test e la periodicità è effettuata dal Medico di Medicina Generale e sulla base delle condizioni generali di salute.

Dal programma di screening sono esclusi i pazienti già affetti da tumore al colon-retto, dotati di codice d'esenzione 048 e 009 o da malattie infiammatorie croniche intestinali e coloro che abbiano eseguito una colonscopia con esito negativo o un intervento chirurgico sul colon negli ultimi cinque anni nonché i soggetti per i quali è stata già accertata la presenza di una predisposizione genetica, dotati di codice d'esenzione D98, secondo le modalità di seguito specificate.

Nel caso in cui un assistito risulti avere una storia familiare di tumore o tumori eredo-familiari, i medici di medicina generale, gli specialisti di branca, ed ogni altro attore coinvolto nel processo, propongono, previa richiesta di consenso formale, di effettuare uno studio oncogenetico presso l'Ambulatorio Tumori Eredo-familiari fornendo specifiche indicazioni sulle modalità di contatto.

Una volta ricevuta la comunicazione relativa al soggetto ad alto rischio per storia familiare o variante patogenetica, l'Ambulatorio dei Tumori eredo-familiari individuato nell'ambito del Centro di screening, dispone l'effettuazione delle prestazioni previste provvedendo a inviare un invito per l'esecuzione dei test e delle consulenze, nel quale sono indicati la data, l'ora e la sede d'esecuzione della prestazione, oltre a ogni elemento utile per consentire il contatto telematico. La data di esecuzione delle prestazioni è fissata di norma entro 3 mesi.

L'esecuzione delle prestazioni comporta la contestuale prenotazione a data fissa delle prestazioni successive, secondo la periodicità prevista per la popolazione ad alto rischio.

In riferimento al programma di screening del colon retto, l'ammissione alle prestazioni previste per la popolazione a rischio moderato o alto, comporta la cancellazione dal programma prevista per la restante popolazione target.

CRITERI DI IDENTIFICAZIONE DELLA POPOLAZIONE A RISCHIO MODERATO O ALTO DI TUMORE E RELATIVA SORVEGLIANZA

Sono considerati appartenenti alla popolazione a rischio moderato (con storia familiare di tumore) i soggetti con:

- a) due o più parenti di primo grado affetti a qualsiasi età da tumore colon-rettale;



ASL Lecce

PugliaSalute

ASL Lecce

DIREZIONE SANITARIA

Via Miglietta, 5 - 73100 LECCE

Gruppo di Lavoro *“Percorso rischio tumori eredo - familiari”*

Coordinatore Dott.ssa Elisabetta DE MATTEIS

- b) parenti di primo grado con diagnosi di tumore del colon-retto o con adenoma identificato prima dei sessanta anni d'età;
- c) parenti di primo grado con diagnosi di tumore colon-rettale con oltre sessanta anni al momento della diagnosi.

La strategia di screening per i soggetti di cui sopra è avviata al compimento dei quaranta anni se il parente affetto ha avuto la diagnosi ad una età minore di 60 anni oppure nella età corrispondente a dieci anni precedenti a quella del familiare più giovane affetto e consiste nella colonscopia totale e, se normale, ripetuta con periodicità quinquennale. In caso d'intolleranza accertata alla colonscopia, deve essere accertato il ricorso a colonscopia in sedazione profonda o a modalità alternativa di esame colografia-TC.

Sono considerati appartenenti alla popolazione ad alto rischio i soggetti con:

- a) anamnesi indicativa di forme ereditarie di tumore colon-rettale;
- b) due o più parenti di primo grado con diagnosi di neoplasia colon-rettale ovvero di neoplasie nell'ambito di condizioni eredo-familiari definite;
- c) presenza in ambito familiare di neoplasie che per caratteristiche di età d'insorgenza, istologia o caratterizzazione biomolecolare possano essere suggestive di forme eredo-familiari.

La strategia di screening e sorveglianza per i soggetti di cui sopra è stabilita dallo specialista gastroenterologo e da apposita consulenza oncogenetica, assicurando in ogni caso modalità multidisciplinari per garantire controlli strumentali a carico di apparati diversi da quello gastro-intestinale.

SPECIFICHE DI VALUTAZIONE DEL RISCHIO PER TUMORE AL COLON-RETTO IN PAZIENTI CON VARIANTI PATOGENETICHE

Consulenza Genetica Oncologica (CGO)

Al fine di realizzare percorsi di prevenzione primaria e diagnosi precoce per le forme ereditarie del tumore al colon-retto, è stato istituito il programma di Consulenza Genetica Oncologica (CGO).

La CGO è assicurata a tutte le persone ad alto rischio di tumore al colon-retto con possibile eziopatogenesi genetica eredo-familiare, allo scopo di avviare specifici test molecolari e programmare eventuali misure di sorveglianza clinica e strumentale, nel rispetto delle linee guida nazionali e internazionali.

L'adesione all'intero programma o a parti variabili di esso avviene sulla base di consenso informato ed è assicurata in ogni momento la possibilità di revocarlo o il diritto di non conoscere l'esito.

Anche il Centro di screening può programmare, nei casi identificati ad alto rischio, l'accesso alla CGO.

La CGO è eseguita presso l'Ambulatorio dei tumori eredo-familiari del P.O. "Vito Fazzi" da specialisti di branca e con documentata esperienza in ambito oncogenetico.

Sulla base di emergenti esigenze del territorio potranno essere individuati ulteriori Centri per la erogazione della CGO ovvero definire una rete in ambito territoriale.



ASL Lecce

PugliaSalute

ASL Lecce

DIREZIONE SANITARIA

Via Miglietta, 5 - 73100 LECCE

Gruppo di Lavoro *“Percorso rischio tumori eredo - familiari”*

Coordinatore Dott.ssa Elisabetta DE MATTEIS

Le modalità attuative del percorso della CGO del tumore del colon-retto si svolgono in modo analogo e sovrapponibile a quanto già previsto per il tumore della mammella e dell'ovaio.

CRITERIO DI AVVIO DEL PROGRAMMA DI CGO

La CGO può essere avviata, per le persone con storia personale e familiare di tumore:

- a) con tumore coloretale diagnosticato prima dei cinquant'anni d'età;
- b) con anamnesi familiare indicativa di forme ereditarie di tumore coloretale;
- c) con due o più parenti di primo grado con diagnosi di neoplasia coloretale ovvero di neoplasie nell'ambito di condizioni eredo-familiari definite;
- d) con presenza in ambito familiare di neoplasie che per caratteristiche di età d'insorgenza, istologia o caratterizzazione biomolecolare possano essere suggestive di forme eredo-familiari, evidenziate in via prioritaria dal Centro di screening o dalla Rete Regionale di Orientamento Oncologico (CorO) e, in via subordinata, dagli specialisti di branca e dalla persona interessata per il tramite del medico di medicina generale.

Accesso al test genetico

L'accesso al test genetico è una fase eventuale del programma di CGO, qualora siano rispettati i criteri di eleggibilità previsti. Il Gruppo di Lavoro dell'ambulatorio TEF propone al soggetto l'esecuzione dell'analisi indicando tutti gli elementi necessari a rendere facilmente comprensibile, anche con riferimento ai limiti e all'interpretazione dei risultati, così da rendere possibile una scelta libera e consapevole.

L'esecuzione del test genetico è avviata, previa sottoscrizione di consenso informato, con il prelievo di sangue periferico, estrazione del DNA e analisi di un pannello di geni per tumori coloretali mediante sequenziamento e ricerca di riarrangiamenti genomici, utilizzando le tecniche a più elevata sensibilità e specificità.

In casi particolari stabiliti dal team TEF richiedente e sulla base dell'evoluzione delle conoscenze scientifiche, il test potrà essere esteso a pannelli di geni implicati in particolari forme tumorali eredo-familiari.

- **Nel CCR, per individuare tutte le possibili sindromi di Lynch**, è raccomandata per tutti i pazienti di nuova diagnosi l'indagine immunoistochimica relativa all'espressione delle proteine codificate dai geni del MMR. L'analisi eseguita c/o l'U.O.C. di Anatomia Patologica (Asl Lecce o altre sedi) prevede l'utilizzo, su sezioni di campioni tumorali fissati in formalina ed inclusi in paraffina, di un pannello composto da quattro anticorpi (anti-MLH1, anti-MSH2, anti-MSH6 e anti-PMS2) diretti contro le proteine codificate dai geni MMR. La determinazione immunoistochimica per MMR deve essere effettuata e refertata in non più di 48 ore, e comunque integrata nel referto istologico complessivo (turnaround time: 10 giorni lavorativi). Sulla base del risultato della determinazione immunoistochimica per proteine MMR si procederà all'esecuzione di ulteriori test diagnostici come ipermetilazione di MLH1 e instabilità dei microsatelliti.
- **Test screening su sangue per l'individuazione di varianti patogenetiche germinali**



ASL Lecce

PugliaSalute

ASL Lecce

DIREZIONE SANITARIA

Via Miglietta, 5 - 73100 LECCE

Gruppo di Lavoro *“Percorso rischio tumori eredo - familiari”*

Coordinatore Dott.ssa Elisabetta DE MATTEIS

Il Test per l'individuazione di varianti patogenetiche germinali nel probando sarà eseguito a partire da un prelievo di sangue e consisterà nell'analisi mediante sequenziamento (Sanger o NGS) delle intere regioni codificanti dei geni, comprese le giunzioni esoni/introni. Il test permetterà di individuare variazioni della sequenza del DNA come mutazioni puntiformi e piccole inserzioni/delezioni che comprendono circa il 90% delle varianti patogenetiche. Il restante 10% è costituito da ampi riarrangiamenti genici (es. delezioni di uno o più esoni o dell'intero gene) che saranno identificati mediante MLPA. L'analisi richiederà al massimo quattro mesi.

- **Test per il familiare**

Al fine di identificare gli individui mutati a rischio di malattia, il test sarà esteso ai familiari del probando risultato positivo al test di screening per le varianti patogenetiche germinali. L'analisi della specifica alterazione individuata nel probando sarà effettuata a partire da un prelievo di sangue venoso, mediante sequenziamento (Sanger o NGS). L'analisi richiederà al massimo 4 mesi dalla richiesta al rilascio del referto.

- **Test di screening su tumore per la valutazione dell'Instabilità microsatellitare**

In caso di mancanza del test immunohistochimico o di dubbia valutazione dell'espressione delle proteine del MMR, lo specialista potrà richiedere l'analisi dell'MSI.

Il test si basa sul confronto tra tessuto sano (prelievo di sangue venoso) e tessuto tumorale dello stesso paziente ed è effettuato mediante elettroforesi capillare, o attraverso l'analisi in "high-resolution melting" dei diversi loci contenenti ripetizioni nucleotidiche altamente instabili.

Il tessuto tumorale fissato in formalina ed incluso in paraffina (FFPE), allestito dall'U.O.C. di Anatomia Patologica (Asl Lecce o altre sedi) sarà inviato all'U.O.C. Genetica Medica dell'Ospedale Vito Fazzi.

In caso di esito positivo del test, dopo rivalutazione multidisciplinare, il campione ematico del paziente sarà sottoposto a sequenziamento con pannello multigenico per la rilevazione della variante causa dell'instabilità. L'analisi della MSI richiederà una settimana lavorativa.

REFERTO DEL TEST

La classificazione delle varianti identificate segue criteri internazionali e il referto contiene informazioni interpretative rispetto al quesito posto e con riferimento ai diversi gradi di classificazione del rischio patogenetico.

Il laboratorio di Genetica Medica provvede all'eventuale e successiva riclassificazione delle varianti di significato incerto o sconosciuto in varianti patogenetiche o di scarso significato clinico.

Qualora il significato delle varianti, anche a seguito del procedimento di riclassificazione, dovesse restare incerto o sconosciuto, il team multidisciplinare richiedente potrà valutare l'opportunità di segnalare la variante ed estendere, al solo scopo di chiarire il ruolo biologico della stessa, ad altri membri della famiglia.

ESITO DEL PROGRAMMA DI CGO



ASL Lecce

PugliaSalute

ASL Lecce

DIREZIONE SANITARIA

Via Miglietta, 5 - 73100 LECCE

Gruppo di Lavoro *“Percorso rischio tumori eredo - familiari”*

Coordinatore Dott.ssa Elisabetta DE MATTEIS

Al termine del programma di CGO è discussa e redatta una relazione clinica in cui si evidenzia la stima del rischio genetico, incluso il risultato del test genetico eventualmente eseguito, la stima del rischio di tumore moderato, alto non su base genetica, alto genetico equivalente e alto genetico accertato, e le opzioni di sorveglianza e riduzione del rischio relative alla fascia di età considerata.

Qualora reputato necessario, alle persone con rischio di tumore alto genetico equivalente o accertato, è assicurata la presa in carico del Centro e della equipe multidisciplinare di riferimento.

PROGRAMMA DI SORVEGLIANZA

Nel caso di accertamento della mutazione genetica, i centri di screening del colon-retto provvedono all'esecuzione del programma di sorveglianza clinico-strumentale e alla prescrizione delle relative prestazioni, nel rispetto di massima dei protocolli nazionali e internazionali.

In particolare:

A) Forme ereditarie non poliposiche (Sindrome di Lynch):

1) Sorveglianza per i pazienti di ambo i sessi:

- a) colonscopia ogni anno finalizzata a identificare tumori in stadio precoce, asportabili endoscopicamente, a partire dai venticinque anni di età o rettoscopia in pazienti operati di colectomia totale per la sorveglianza del retto;
- b) ricerca di sangue occulto nelle feci (SOF) ogni anno a partire dai venticinque anni di età alla scadenza del semestre fra i due controlli colonscopici di follow-up;
- c) gastroduodenoscopia ogni tre anni a partire dai quaranta anni di età;
- d) ecografia di addome, reni e vie urinarie annuale a partire dai trenta-trentacinque anni di età;
- e) enterorM ogni tre anni a partire dai trentacinque anni di età;
- f) citologia urinaria e screening per ematuria mediante dipstick urinario o esame del sedimento ogni anno a partire dai trenta-trentacinque anni di età;
- g) visita neurologica annuale a partire dai venticinque anni di età;
- h) visita dermatologica ogni uno-due anni;
- i) MRI/MRCP per screening del tumore del pancreas a partire dai cinquanta anni di età, se nella famiglia si sono verificati casi di tumore del pancreas.

2) Sorveglianza per i pazienti di sesso maschile: dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA) ogni due anni se il valore PSA è inferiore a 1 ng/ml oppure ogni anno se il valore di PSA è compreso tra 1 e 3 ng/ml a partire dai quarantacinque anni.

3) Sorveglianza per pazienti di sesso femminile:

- a) visita ginecologica con ecografia transvaginale con prelievo endometriale ogni anno a partire dai trenta anni di età;
- b) dosaggio del marker CA.125 ogni anno a partire dai trenta anni di età;



ASL Lecce

PugliaSalute

ASL Lecce

DIREZIONE SANITARIA

Via Miglietta, 5 - 73100 LECCE

Gruppo di Lavoro *“Percorso rischio tumori eredo - familiari”*

Coordinatore Dott.ssa Elisabetta DE MATTEIS

- c) visita senologica ed ecografia mammaria semestrale/annuale a partire dai venticinque anni di età;
- d) risonanza magnetica e/o mammografia bilaterale annuale a partire dai venticinque anni di età.

B) Poliposi adenomatosa familiare (FAP):

1) Sorveglianza per i pazienti di ambo i sessi:

- a) per i portatori di mutazione nel gene APC affetti da FAP classica sorveglianza accurata sin dai primi anni di vita;
- b) colonscopia a partire dai dieci-dodici anni di vita, da ripetersi ogni dodici mesi nel caso in cui siano identificati adenomi e ogni due anni nel caso in cui non vengano identificati adenomi. Colectomia profilattica in caso di polipi con diametro maggiore di 10 millimetri, polipi con alto grado di displasia o presenza di sintomi;
- c) gastro-duodenoscopia a partire dai venti-venticinque anni, da ripetere a distanza di quattro anni se non vengono identificate neoformazioni. L'intervallo di sorveglianza deve essere ravvicinato nel caso siano evidenziate lesioni: ogni tre mesi se l'esame strumentale evidenzia una poliposi densa con alto grado di displasia - Stadio IV; sei-dodici mesi se l'esame strumentale evidenzia una poliposi moderata - Stadio III; maggiore o uguale a venti lesioni o diametro delle lesioni maggiore o uguale a 1 centimetro; ogni uno-tre anni se l'esame strumentale evidenzia una poliposi lieve - Stadio II; 5-19 adenomi tubulari; dimensioni delle lesioni tra 5 e 9 millimetri; ogni due-tre anni qualora l'esame strumentale evidenzi una poliposi minima - Stadio I; 1-4 adenomi tubulari; dimensioni delle lesioni tra 1 e 4 millimetri;
- d) videocapsula/Entero-RM a partire dai venticinque-trenta anni, da ripetere a distanza di cinque anni se non vengono identificate neoformazioni. L'intervallo di sorveglianza deve essere ravvicinato nella frequenza uno-tre anni, qualora siano identificati solo piccoli polipi;
- e) visita neurologica annuale;
- f) risonanza magnetica con e senza contrasto o tomografia computerizzata con contrasto ogni uno-tre anni per l'identificazione di tumori desmoidi intra addominali;
- g) ecografia tiroidea: annuale, a partire dai dieci anni, associata a dosaggi ormonali e palpazione.

B.1) Poliposi adenomatosa familiare attenuata (AFAP):

1) Sorveglianza per i pazienti di ambo i sessi:

- a) colonscopia a partire dalla tarda adolescenza e da ripetersi ogni due-tre anni oppure ogni uno-due anni in caso di presenza di adenoma;



ASL Lecce

PugliaSalute

ASL Lecce

DIREZIONE SANITARIA

Via Miglietta, 5 - 73100 LECCE

Gruppo di Lavoro *“Percorso rischio tumori eredo - familiari”*

Coordinatore Dott.ssa Elisabetta DE MATTEIS

- b) gastro-duodenoscopia con completa visualizzazione dell'Ampolla di Water, da ripetersi in base alle evidenze dall'esame strumentale a partire dai venti anni di età;
- c) visita ed ecografia tiroidea a partire dalla tarda adolescenza e da ripetersi ogni anno.

B.2) Poliposi MUTYH associata (MAP):

1) Sorveglianza per i pazienti di ambo i sessi:

- a) colonscopia ogni anno a partire dai venticinque anni di età;
- b) esofagogastroduodenoscopia (EGDS) a cadenza biennale o più ravvicinata a seconda del riscontro endoscopico a partire dai trenta anni di età.

2) Sorveglianza per pazienti di sesso femminile:

- a) controlli clinico-strumentali senologici e ginecologici;
- b) visita senologica semestrale o annuale a partire dai trenta anni di età;
- c) risonanza magnetica e mammografia bilaterale annuale a partire dai trenta anni di età;
- d) visita ginecologica con ecografia transvaginale semestrale a partire dai trenta anni di età.

B.3) Portatori di mutazioni in eterozigosi del gene MUTYH:

1) Sorveglianza per i pazienti di ambo i sessi:

- a) controlli clinico-strumentali gastroenterologici;
- b) colonscopia ogni anno a partire dai trentacinque anni;
- c) esofagogastroduodenoscopia (EGDS) a frequenza biennale o più ravvicinata in base al riscontro endoscopico e a partire dai trentacinque anni.

2) Sorveglianza per i pazienti di sesso femminile:

- a) controlli clinico-strumentali senologici e ginecologici;
- b) visita senologica semestrale o annuale a partire dai trenta anni;
- c) risonanza magnetica e mammografia bilaterale annuale a partire dai trenta anni;
- d) visita ginecologica con ecografia transvaginale semestrale o annuale a partire dai trenta anni.

C) Altre forme ereditarie - Sindrome di Peutz Jeghers, Poliposi Gastrointestinale giovanile, Sindrome Tumoriale Amartomatosa PTEN-correlata. I programmi di sorveglianza devono essere definiti partendo dalla anamnesi personale e familiare con modalità multidisciplinare, nel rispetto delle linee guida nazionali e internazionali.

ACCESSO ALLE PRESTAZIONI E CODICI DI ESENZIONE

Con la Legge Regionale n. 14 del 12 agosto 2022, *“Tumore al colon-retto. Misure per il potenziamento dello screening di popolazione e consulenza oncogenetica”* è stata prevista la consulenza genetica oncologica (CGO), da assicurarsi a tutte le persone a rischio di tumore del colon-retto sospette di causa eredo-familiare o a tutte le



persone sane a rischio per una predisposizione accertata di tipo familiare, allo scopo di programmare eventuali misure di sorveglianza clinica e strumentale, nel rispetto delle linee guida nazionali e internazionali.

All'art. 16 della citata Legge regionale è stato previsto l'istituzione del codice di esenzione – D98 per prestazione "Test genetico mirato" e prescrizione "Probando sano a rischio familiare" da applicare alla CGO e all'eventuale test genetico per le persone con storia personale e familiare di tumore (con tumore coloretale diagnosticato prima dei cinquant'anni d'età; con anamnesi familiare indicativa di forme ereditarie di tumore coloretale; con due o più parenti di primo grado con diagnosi di neoplasia coloretale ovvero di neoplasie nell'ambito di condizioni eredo-familiari definite; con presenza in ambito familiare di neoplasie che per caratteristiche di età d'insorgenza, istologia o caratterizzazione biomolecolare possano essere suggestive di forme eredo-familiari), nonché ai programmi di sorveglianza clinico-strumentale previsti dalla citata Legge regionale citata e su riportati.

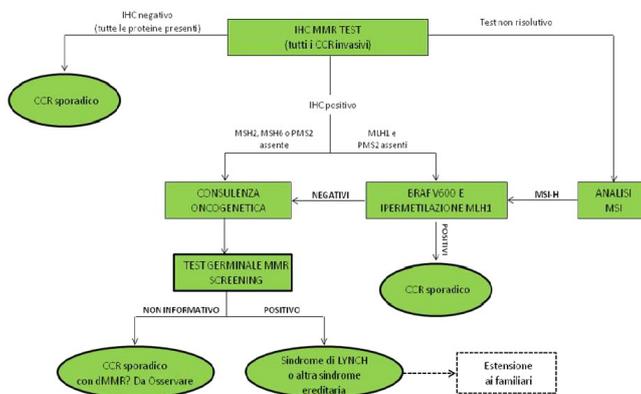
La prenotazione avverrà tramite contatto telefonico al numero 0832/335045 (LUN.-VEN. 9:00-12:00) o tramite email oncogenetica.pofazzi@asl.lecce.it su agenda esclusiva dedicata.

All'atto della prenotazione ad opera del case manager, verranno esplicitate le procedure inerenti la documentazione da presentare al momento della consulenza.

Nel caso di persona definita a basso rischio dopo valutazione da parte dell'equipe dell'ambulatorio di oncogenetica, la stessa non rientrerà tra la popolazione target dell'esenzione D98.

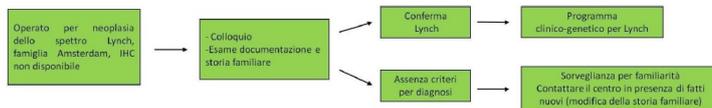
L'operatività della procedura è legata alla tempistica di attivazione del codice D98 sul sistema operativo regionale EDOTTO e prevederà incontri formativi e informativi rivolti agli operatori del CUP aziendale.

Percorso diagnosi di Sindrome di Lynch (IHC disponibile) (*)

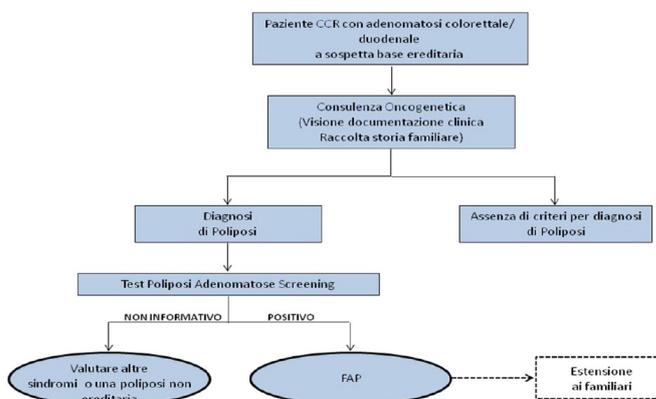




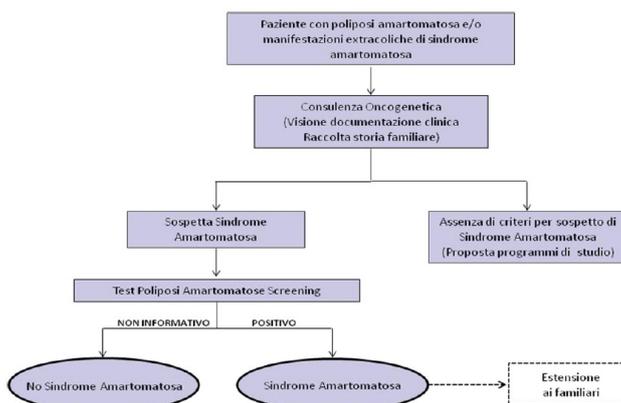
Percorso diagnosi di Sindrome di Lynch (IHC non disponibile) (*)



Percorso diagnosi di Poliposi Adenomatose Familiari (FAP) (*)



Percorso diagnosi di Sindromi Amartomatose (*)



INDICATORI DI EFFICACIA EFFICIENZA del protocollo operativo TUMORI EREDO- FAMILIARI (indicatori di processo e verifica)



ASL Lecce

PugliaSalute

ASL Lecce

DIREZIONE SANITARIA

Via Miglietta, 5 - 73100 LECCE

Gruppo di Lavoro "*Percorso rischio tumori eredo - familiari*"

Coordinatore Dott.ssa Elisabetta DE MATTEIS

Nel corso del primo anno di verifica, periodo 1/2023 - 6/2023

- porte di accesso almeno il 30% dal MMG
- diffusione e verifica presso i distretti socio sanitari
- tempi di presa in carico (in giorni lavorativi)
- numero di CGO e test effettuati in tempo utile alle finalità terapeutiche (>90%)