



Rete Regionale Malattie Rare (del.reg. 1413 del 22/11/2002)
Regione Liguria

**CENTRO DI RIFERIMENTO per la POLIPOSIS FAMILIARE
ADENOMATOSA (FAP) (RB0050) e s. di GARDNER (RB0040)**



IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro

Percorsi diagnostico-assistenziali

Versione 2 – Novembre 2007



Contenuti

- **Principali aggiornamenti (evidenziati in giallo)**
- **Premessa e compiti del CdRR-FAP**
- **Gruppo di lavoro**
- **Metodologia**
- **Definizioni diagnostiche**
- **Basi razionali**
- **Percorsi**



PRINCIPALI AGGIORNAMENTI

- **Gruppo di lavoro (variazioni/nuovi referenti)**
- **Definizione di ‘adenoma burden’ in pazienti AFAP (P07-09)**
- **Programma sorveglianza in soggetti con test genetico negativo (P07-10)**
- **Programma sorveglianza in soggetti a rischio AFAP con test genetico positivo (P07-12)**



Premessa e compiti del CdRR-FAP

- In attuazione del decreto ministeriale che istituisce la Rete Nazionale delle Malattie Rare (n. 279, 18 maggio 2001), la Regione Liguria ha individuato i Centri di Riferimento Regionali (CdRR) per la prevenzione, sorveglianza diagnosi e terapia delle malattie rare e ne ha definito i compiti nella delibera regionale n. 1413 del 22/11/2002:

“ I Centri Regionali di Riferimento garantiscono le seguenti funzioni:

- **Consulenza e supporto** ai medici e ai presidi del SSR relativamente alle patologie rare di competenza, con riguardo a farmaci disponibili e ai trattamenti più efficaci per la diagnosi precoce e la cura delle stesse;
- **Gestione del Registro Regionale** delle patologie di competenza;
- **Definizione e aggiornamento di protocolli e linee guida per la diagnosi e il trattamento delle patologie, in collaborazione con gli altri presidi della rete, anche ai fini dell'individuazione delle prestazioni correlate strettamente alla patologia da erogarsi gratuitamente;**
- **Promozione di attività formative per il personale sanitario e non sanitario** impegnato nell'assistenza ai pazienti affetti dalle malattie in argomento, sia afferente al servizio pubblico che al privato e/o privato sociale;
- **Attivazione di percorsi di educazione sanitaria per i familiari dei pazienti;**
- **Organizzazione e/o partecipazione alle campagne di informazione rivolte ai cittadini, per la prevenzione, la diagnosi precoce e la cura delle patologie seguite;**
- **Instaurare significative forme di collaborazione con le varie associazioni di volontariato operanti nel campo delle malattie rare.**”

- Nella suddetta delibera regionale, l'IST è stato individuato come CdRR per la POLIPOSIS FAMILIARE ADENOMATOSA (FAP) (RB0050) e la s. di GARDNER (RB0040).

- Il presente documento contiene i protocolli diagnostico-assistenziali definiti dai componenti del CdRR-FAP sulla base di linee guida internazionali.



GRUPPO DI LAVORO

Prof. Pierluigi Percivale (coordinatore)

responsabile aspetti chirurgici

Dott. Emanuele Meroni

responsabile aspetti medici, diagnostica e sorveglianza

Dott.ssa Liliana Varesco

responsabile aspetti genetici

Dott.ssa Nadia Crotti

responsabile aspetti psico-sociali

Dott.ssa Luigina Bonelli

responsabile aspetti epidemiologici

Dott.ssa Beatrice Gatteschi

responsabile aspetti anatomo-patologici

Dott. Andrea Grasso

Responsabile aspetti radiologici

Dott. Flavio Frascio

Responsabile aspetti nutrizionali

Sra Carla Bruzzone

Infermiera di genetica, coordinatrice relazioni con pazienti

Tel. 010-5600868

E-mail: pierluigi.percivale@istge.it

Tel. 010-5600313

E-mail: emanuele.meroni@istge.it

Tel. 010-5600647

E-mail: liliana.varesco@istge.it

Tel. 010-5600606

E-mail: psicolog@istge.it

Tel. 010-5737435

E-mail: luigina.bonelli@istge.it

Tel. 010-5600954

E-mail: beatrice.gatteschi@istge.it

Tel. 010-5600245

E-mail: andrea.grasso@istge.it

Tel. 010-5600750

E-mail: flavio.frascio@istge.it

Tel. 010-5600220

E-mail: carla.bruzzone@istge.it



Metodologia

I percorsi riportati sono stati rivisti dal gruppo di lavoro sulla base degli aggiornamenti delle linee guida utilizzate per la versione 1:

- **“Colorectal Screening “ del NCCN (National Comprehensive Cancer Network – USA, Version 1.2007) ;**
- **“Practice parameters for the treatment of patients with dominantly inherited colorectal cancer (*Familial Adenomatous Polyposis and Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer*) American Society of Colon & Rectal Surgeons, 2003**
(nessun aggiornamento)

Ove non specificato, le indicazioni sono in accordo con queste linee guida.

Laddove le indicazioni sono difformi, o non sono contemplate, da queste linee guida è riportata la motivazione della scelta operata.

I percorsi saranno aggiornati periodicamente **(prossimo aggiornamento: dicembre 2010).**



Definizioni diagnostiche- 1 ¹

POLIPOSIS FAMILIARE ADENOMATOSA (FAP)

Malattia ereditaria caratterizzata dalla presenza di 100 o più adenomi coloretali. Una tale numerosità di adenomi è condizione necessaria e sufficiente per la diagnosi di FAP classica.

Alla FAP possono essere associate altre lesioni:

- gastrointestinali (polipi gastrici di tipo fundico, adenomi duodenali)
- extraintestinali (ipertrofia congenita dell'epitelio pigmentato della retina -CHRPE, osteomi, denti sovranumerari, odontomi, cisti epidermoidi, desmoidi).

Nel 30% dei casi, non c'è storia di FAP in famiglia.

Varianti cliniche:

S. di Garder associazione di FAP con evidenti lesioni dei tessuti molli (desmoidi, fibromatosi, cisti dermoidi e sebacee, osteomi)

¹ Vengono qui riportate le definizioni utilizzate dal gruppo di lavoro, in accordo con le definizioni internazionali ove esistenti.



Definizioni diagnostiche- 2 ¹

S. di Turcot associazione di FAP con tumori cerebrali (medulloblastoma, glioblastoma)².

Poliposi Familiare Adenomatosa Attenuata (AFAP) o Attenuated Adenomatous Polyposis Coli (AAPC)

forma caratterizzata dalla presenza di meno di 100 adenomi coloretali, alta variabilità del loro numero all'interno della famiglia, localizzati preferenzialmente nel colon destro, e con età di insorgenza più tardiva rispetto alla FAP classica.

Non esiste un consensus internazionale per la definizione di questa variante.

¹ Vengono qui riportate le definizioni utilizzate dal gruppo di lavoro, in accordo con le definizioni internazionali ove esistenti.

² Studi genetici hanno dimostrato che la s. di Turcot può essere dovuta sia a mutazioni del gene APC (FAP) che a mutazioni dei geni MMR (HNPCC).



Basi Razionali – a³

Considerazioni generali: La gestione delle patologie rare si basa su evidenze scientifiche deboli dal punto di vista metodologico (serie di casi, opinione degli esperti). Pertanto, anche i principali momenti decisionali sono gravati da un elevato livello di incertezza. E' quindi importante che i pazienti FAP siano seguiti da medici/centri con esperienza nella FAP in grado di gestire in modo personalizzato le problematiche cliniche diagnostico-terapeutiche. Parimenti è importante che il paziente sia informato in modo adeguato sulle varie opzioni disponibili in modo da poter operare una scelta consapevole.

Diagnosi: La diagnosi è fatta su base clinica e non sulla base del test genetico perché i test attuali non evidenziano il 100% delle mutazioni nei geni noti (per incapacità tecnica di evidenziare tutte le mutazioni presenti) e non è possibile escludere l'esistenza di altri geni ancora non identificati. Le diagnosi della forma classica di FAP e della s. di Gardner non pongono problemi se non relativamente all'eventuale difficoltà di reperire informazioni adeguate sulla numerosità e la natura dei polipi coloretali.

Più problematica è la diagnosi di AFAP, forma attenuata di poliposi adenomatosa per la quale non esiste un consensus internazionale.

Geni responsabili:

- Il gene APC (Genbank: M74088) è responsabile del 70-80% dei casi di FAP classica, con un meccanismo di tipo dominante (i.e. la predisposizione alla malattia viene conferita dalla presenza di un allele APC mutato e, quindi, ciascun figlio di una persona malata ha il 50% di probabilità di ereditare la mutazione), ad alta penetranza (i.e. la mutazione è associata allo sviluppo di malattia nel 99% dei casi). Tutte le mutazioni APC ereditabili FAP-associate causano la formazione di proteine apc tronche o l'assenza dell'intero prodotto proteico corrispondente all'allele mutato. Sono state descritte alcune correlazioni genotipo-fenotipo (i.e. sede della mutazione -> rischio di sviluppare un dato tipo di lesione) ma si osserva ampia variabilità d'espressione intra-familiare (i.e. persone con la stessa mutazione APC possono presentare una diversa severità della malattia in sede coloretale e anche un diverso spettro di manifestazioni extracoloniche).

³ Per una più ampia descrizione delle basi razionali si rimanda alle linee guida di riferimento.



Basi Razionali – b³

• Il gene MYH⁴ (Genbank: U63329) è responsabile del 20% dei casi di FAP classica ‘APC-negativi’ che non presentano un’evidente trasmissione verticale della malattia e del 20-30% (in alcune serie) di casi di AFAP e di ‘polipi adenomatosi multipli’. Questa forma di poliposi viene indicata con l’acronimo MAP (MYH-Associated-Polyposis). La predisposizione alla malattia viene conferita dalla presenza di due alleli MYH mutati (meccanismo di tipo recessivo) per cui ciascun fratello/sorella di un malato ha il 25% di probabilità di essere portatore di due mutazioni (avendo ricevuto da ciascun genitore l’allele mutato) mentre i figli di un malato erediteranno una delle due mutazioni MYH presenti nel genitore affetto e il loro genotipo finale dipenderà da quello del genitore sano (solo se questi è portatore di una mutazione MYH, ciascun figlio avrà la probabilità del 50% di essere portatore di due mutazioni MYH). Manifestazioni extra-coloniche FAP-associate (macchie retiniche, adenomi duodenali) sono state descritte anche in pazienti con mutazioni MYH ma lo spettro e la frequenza delle lesioni MAP-associate non è ancora ben definito. Alcune mutazioni MYH hanno una frequenza quasi polimorfica nella popolazione (attorno all’1%). Ad oggi non vi sono dati sufficienti per valutare il significato della presenza di una sola mutazione MYH rispetto al rischio di tumore colonrettale non associato al fenotipo ‘polipi adenomatosi multipli’. I dati attuali non sembrano indicare un forte aumento di rischio (la maggior parte degli eterozigoti descritti non ha sviluppato adenomi o cancro coloretale).

Test genetico: Scopo principale del test genetico non è quello di modificare il trattamento in caso di malattia evidente bensì quello di fornire un test biologico che consenta di evidenziare i soggetti a rischio di sviluppare malattia nella famiglia e, quindi, da indirizzare ai controlli endoscopici in giovane età. Il test genetico viene eseguito prima su un malato: solo se si identifica un’alterazione genetica (test informativo) è possibile utilizzare questa informazione nei famigliari identificando con certezza chi di loro l’ha ereditata (test positivo) e chi no (test negativo). Se il test sul malato non evidenzia alcuna mutazione nel gene esaminato, non vi è alcuna informazione da utilizzare nei famigliari (test non informativo). Qualora non sia possibile eseguire il test su un malato della famiglia, il test genetico potrà essere eseguito su un soggetto sano della famiglia ma solo se verrà identificata un’alterazione genetica il test sarà pienamente informativo (test positivo). In caso di ‘negatività’ del test non sapremo distinguere tra due situazioni molto diverse: l’assenza in quel soggetto di un’alterazione tecnicamente rilevabile dal test (vero negativo) vs la presenza nei malati della famiglia di un’alterazione non rilevabile dal test e, quindi, potenzialmente presente in quel soggetto (falso negativo).

³ Per una più ampia descrizione delle basi razionali si rimanda alle linee guida di riferimento.

⁴ Identificato come gene associato a poliposi adenomatosi nel nov.2002. Le linee guida attuali non contengono riferimenti a questo gene. Per una revisione della letteratura si veda: Cheadle JP, Sampson JR. Hum Mol Genet. 2003 Oct 15;12 Spec No 2:R159-65.



Basi Razionali - c³

Identificazione dei soggetti a rischio: Deve essere basata sull'individuazione dei soggetti portatori della mutazione genetica APC (singola mutazione) o MYH (doppia mutazione) presente nei malati della famiglia (vedi test genetico). Quando ciò non è possibile, tutti i parenti di primo grado di un malato (fratelli/sorelle, figli, genitori) sono considerati a rischio.

Sorveglianza dei soggetti a rischio: L'esame endoscopico del colonretto è considerato il metodo standard di diagnosi e sorveglianza.

Trattamento: COLONRETTO = La colectomia totale e la proctocolectomia profilattiche sono considerate attualmente i trattamenti standard. Le opzioni chirurgiche e l'epoca dell'intervento variano in relazione al tipo di diagnosi (FAP, Gardner, AFAP) e alla situazione personale (condizione clinica e scelte del paziente). **DUODENO** = Il trattamento delle lesioni duodenali (in particolare degli adenomi della papilla) è uno dei problemi emergenti in questa patologia in relazione alla complessità dei trattamenti chirurgico e/o endoscopico. La storia naturale di queste lesioni è poco nota. Negli ultimi anni, molti centri hanno iniziato ad utilizzare lo score di Spigelman come metodo per valutare la severità della poliposi duodenale allo scopo di individuare i soggetti ad alto rischio di cancro da trattare, endoscopicamente o chirurgicamente.

Follow-up: COLONRETTO = Dopo la chirurgia coloretale, è necessario sorvegliare periodicamente il retto e/o la tasca ileale sovranastomotica e/o l'ileostomia perché gli adenomi si possono formare anche nell'ileo. Tale necessità è emersa negli ultimi anni alla luce dell'osservazione della frequente comparsa di adenomi a qualche anno di distanza dall'intervento. Si tratta di un'altra area emergente di problematiche sulle quali non ci sono molti dati in letteratura. **DUODENO** = E' necessario sorvegliare adeguatamente il duodeno/papilla di Vater mediante esofago-gastro-duodeno-scopia. Negli ultimi anni, molti centri hanno iniziato ad utilizzare lo score di Spiegelman come metodo per valutare la severità della poliposi duodenale allo scopo di individuare l'intervallo di sorveglianza più adatto.

Desmoidi: Rappresentano una delle principali problematiche cliniche per la salute/qualità di vita e la sopravvivenza dei pazienti FAP se sono localizzati in sede intra-addominale data la loro tendenza alla recidiva ed alla invasività locale specie dopo trattamento chirurgico. Non esiste un trattamento farmacologico standard alternativo alla chirurgia.

Chemioprevenzione: I risultati degli studi a breve termine con gli anti-COX-2 specifici indicano che una parte dei pazienti risponde al trattamento con questi farmaci con una riduzione del numero e delle dimensioni degli adenomi nel moncone rettale. Tuttavia, non si conosce il loro reale effetto di riduzione del rischio di cancro sul moncone. Parimenti, è in corso di valutazione l'effetto di questi farmaci sugli adenomi del tratto digestivo superiore in relazione al rischio di cancro duodenale.

³ Per una più ampia descrizione delle basi razionali si rimanda alle linee guida di riferimento.



PERCORSI

1. **Segnalazione al CdRR-FAP**
2. **Accesso al CdRR-FAP**
3. **Sospetto diagnostico- A: presenza di adenomi coloretali**
4. **Sospetto diagnostico- B: soggetto asintomatico con storia familiare**
5. **Sospetto diagnostico- C: presenza di segni/malattie FAP-associati**
6. **Primo contatto del paziente con il CdRR-FAP**
7. **Primo contatto del soggetto a rischio con il CdRR-FAP**
8. **Programma clinico-genetico per FAP**
9. **Programma clinico-genetico per AFAP**
10. **Programma clinico-genetico per a rischio FAP- mutazione nota APC (10-a) o MYH (10-b)**
11. **Programma clinico-genetico per a rischio FAP- mutazione non nota**
12. **Programma clinico-genetico per a rischio AFAP- mutazione nota**
13. **Programma clinico-genetico per a rischio AFAP- mutazione non nota**
14. **Trattamento chirurgico del colon e del retto (14.1 Indicazioni, 14.2 e 14.3 Opzioni)**
15. **Sorveglianza endoscopica retto, tasca ileale o ileostomia**
16. **Sorveglianza e trattamento lesioni duodenali**
17. **Altro - Desmoidi**
18. **Altro - Miscellanea**

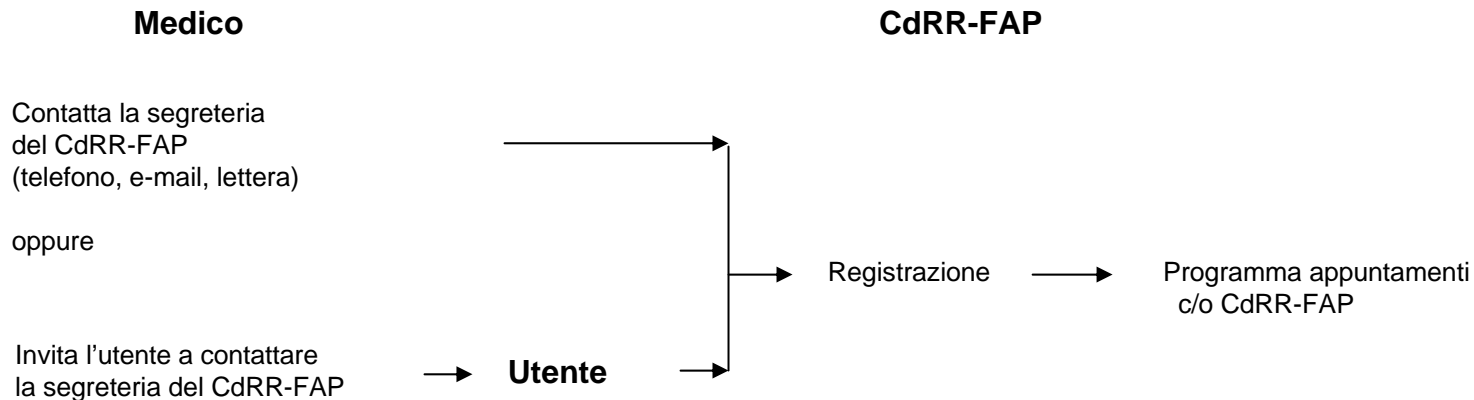


SEGNALAZIONE AL CdRR-FAP

La segnalazione ha lo scopo di coinvolgere il CdRR-FAP nella:

- 1) valutazione diagnostica dei casi sospetti;
- 2) presa in carico dei casi a diagnosi nota per gli aspetti genetici (test genetico, contatto con i famigliari a rischio) ed epidemiologici (registro regionale e nazionale).

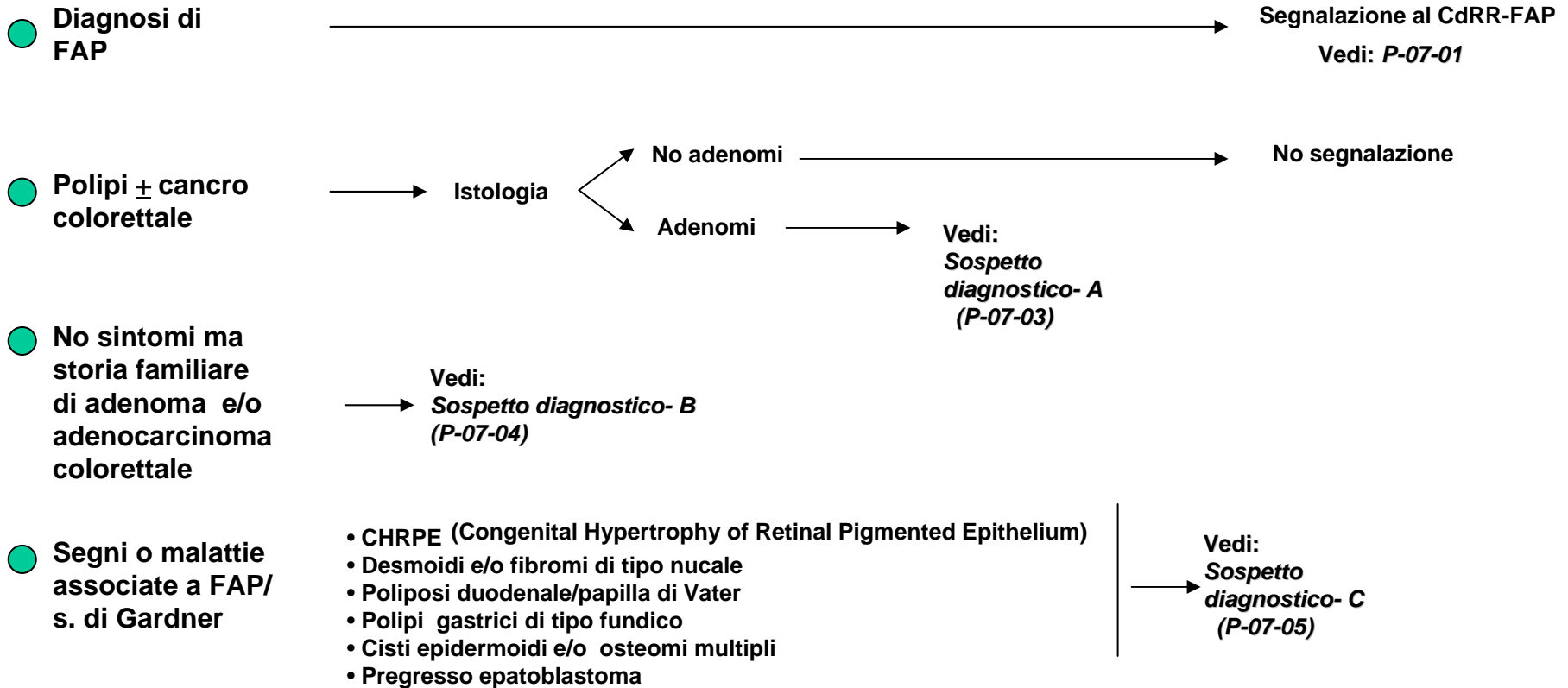
La presa in carico per gli aspetti di sorveglianza, trattamento e follow-up è responsabilità dei medici/centro scelti dalla persona interessata (malato / a rischio). Come indicato nella delibera regionale (vedi premessa) il CdRR-FAP svolge a questo proposito un ruolo di 'consulenza e supporto'.





PERCORSI D'ACCESSO al CdRR-FAP

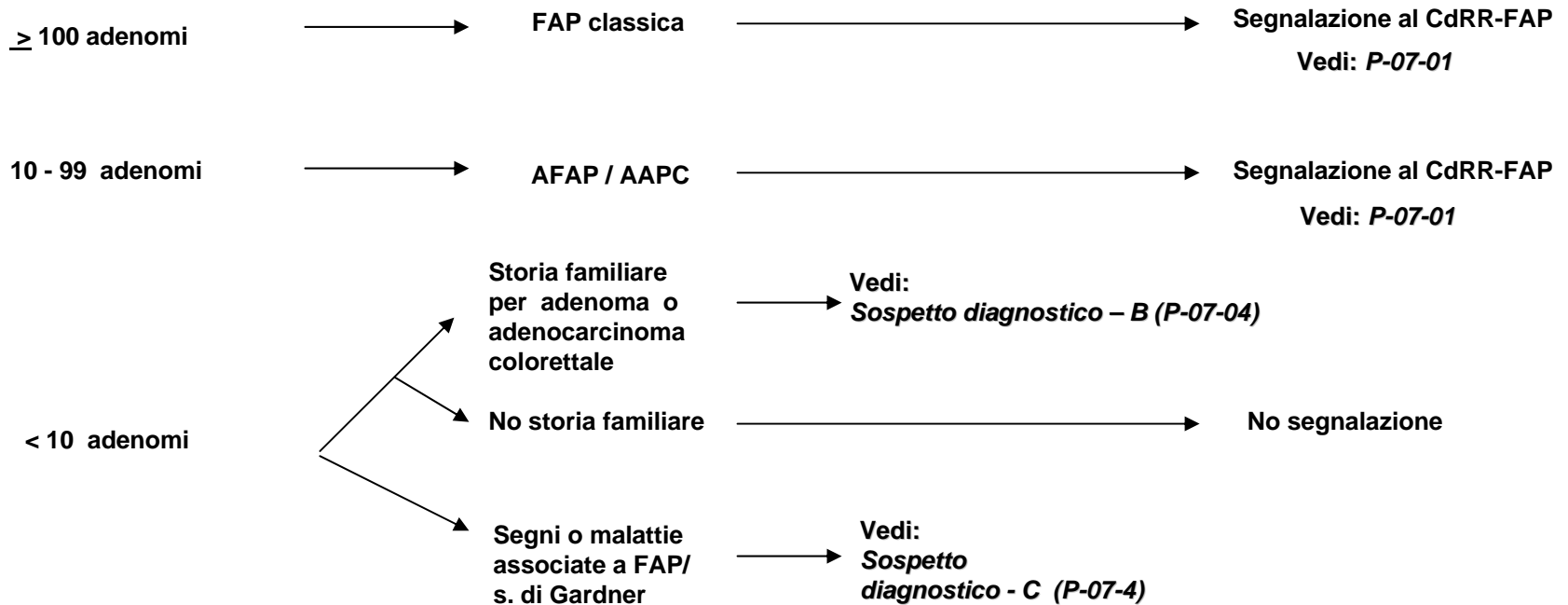
SOGGETTO CON:





SOSPETTO DIAGNOSTICO- A: PRESENZA DI ADENOMI COLORETTALI

N. adenomi⁵

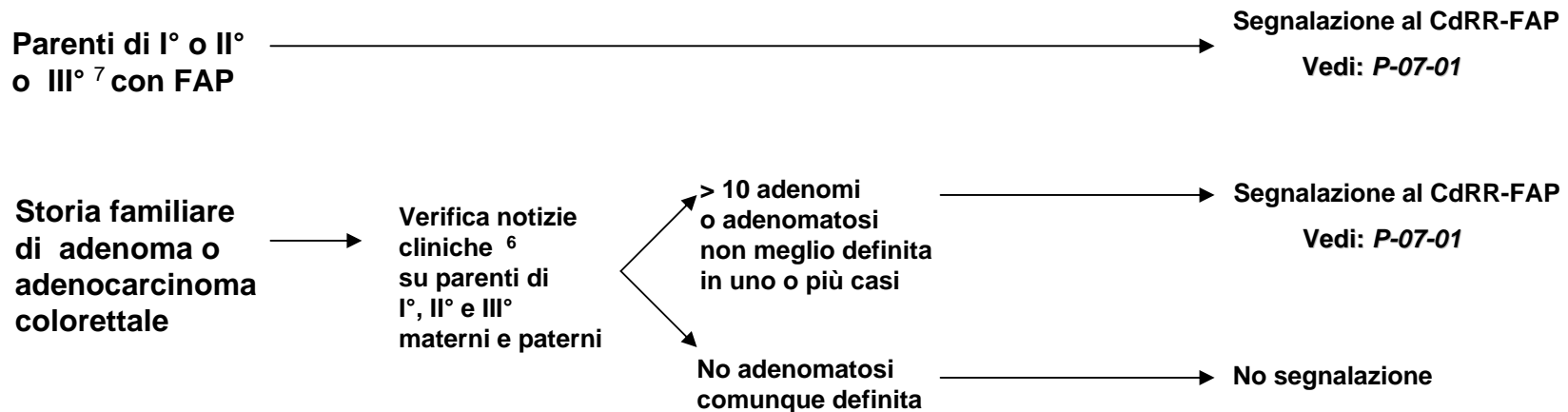


⁵ La conta si riferisce al numero totale degli adenomi rimossi. Qualora la valutazione istologica sia stata effettuata solo su una parte delle lesioni osservate, la numerosità degli adenomi può essere stimata sulla base della frequenza di questa diagnosi istologica sul totale delle lesioni esaminate (es. se 5/10 lesioni rimosse sono adenomi, si può stimare che non più della metà delle lesioni osservate siano adenomi).



SOSPETTO DIAGNOSTICO- B: soggetto asintomatico con storia familiare

Notizie ⁶ date in
prima visita/richiesta:



⁶ L'acquisizione di documentazione clinica relativa alle informazioni riferite è importante perché il termine "poliposi" è facilmente utilizzato per situazioni molto diverse, sia in ambito medico e, maggiormente, dalla popolazione generale. Qualora l'acquisizione risultasse difficile, procedere su base anamnestica.

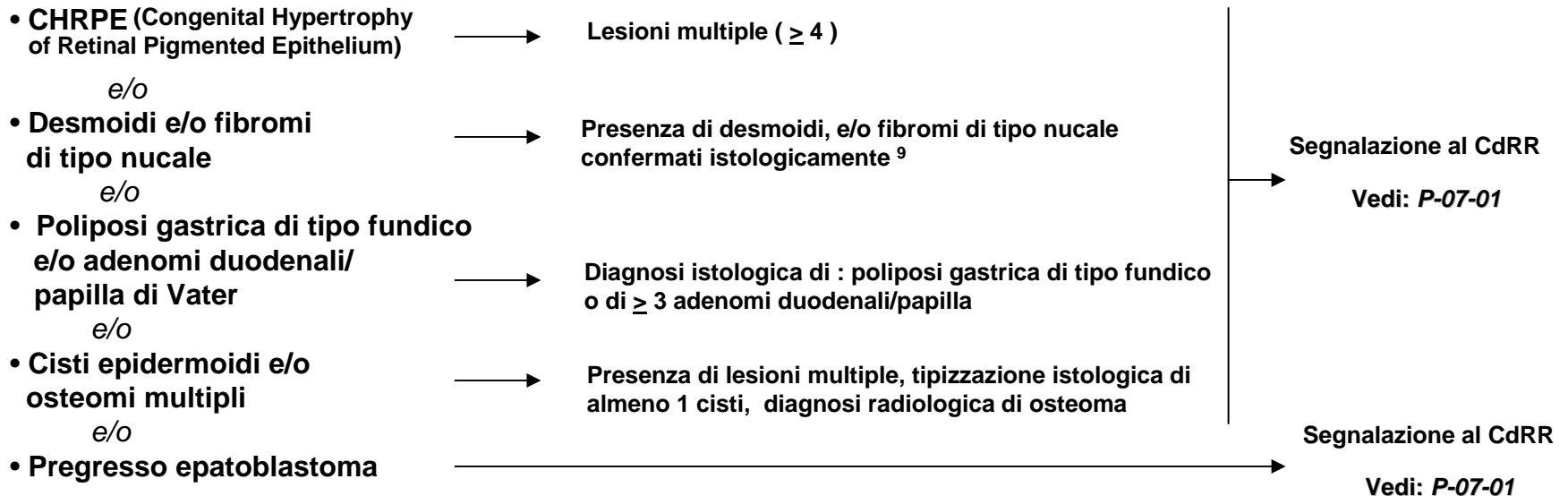
⁷ Primo grado: fratria, genitori, figli. Secondo grado: nonni, zii. Terzo grado: primi cugini



SOSPETTO DIAGNOSTICO- C: PRESENZA DI SEGNI/MALATTIE FAP-associati ⁸

Notizie in prima visita

Indagini specialistiche

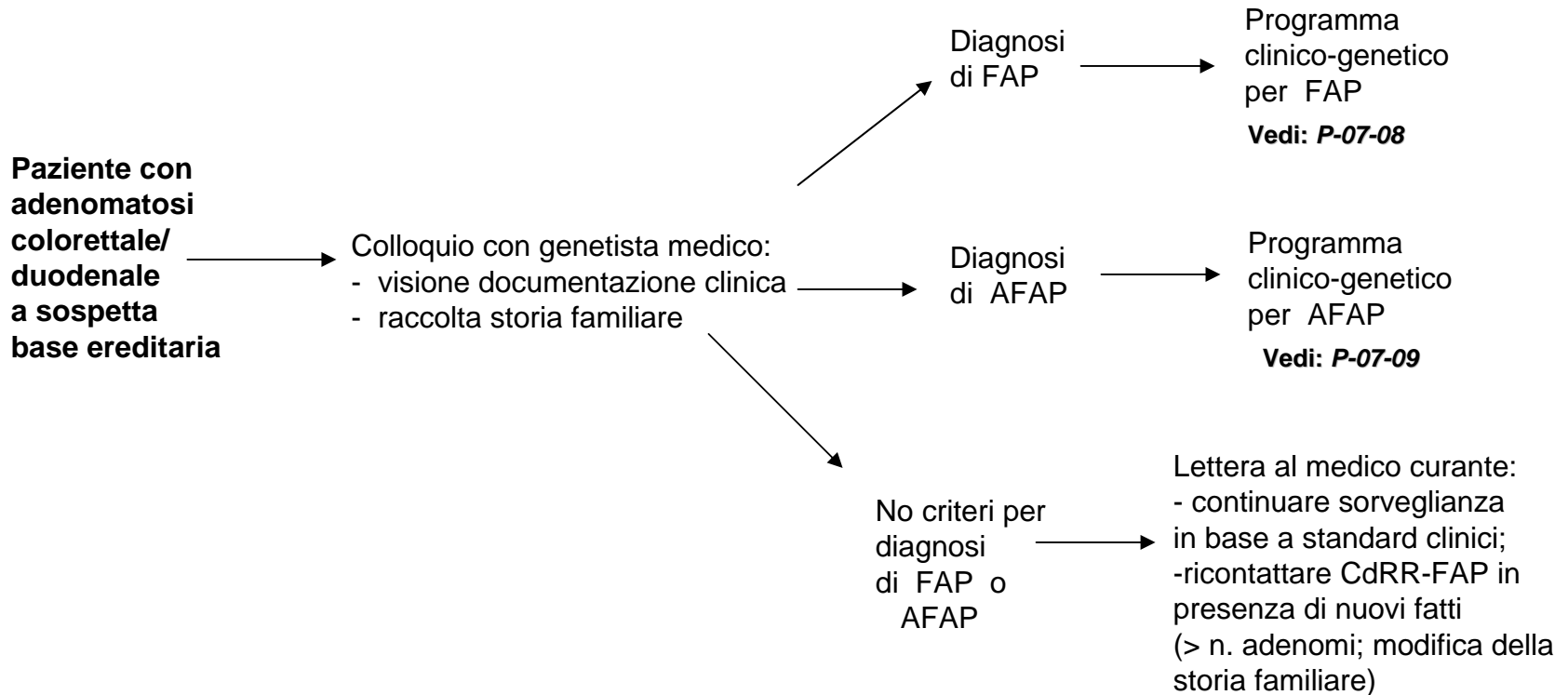


⁸ Le linee guida NCCN e ASCRS non considerano in modo specifico questa evenienza. Si è deciso di mettere in evidenza questa possibilità perché nei casi sporadici di FAP la presenza di segni/malattie associate può portare ad una diagnosi presintomatica di malattia importante per la prevenzione del cancro colorettole. Nessuno dei segni è patognomonico ed è la presenza di più lesioni, anche di tipo diverso che giustifica il sospetto diagnostico.

⁹ Fibromi di tipo nucale in età pediatrica possono essere spia di FAP/s. di Gardner (Wehrli BM et al, Am J Surg Pathol 25, 2001).

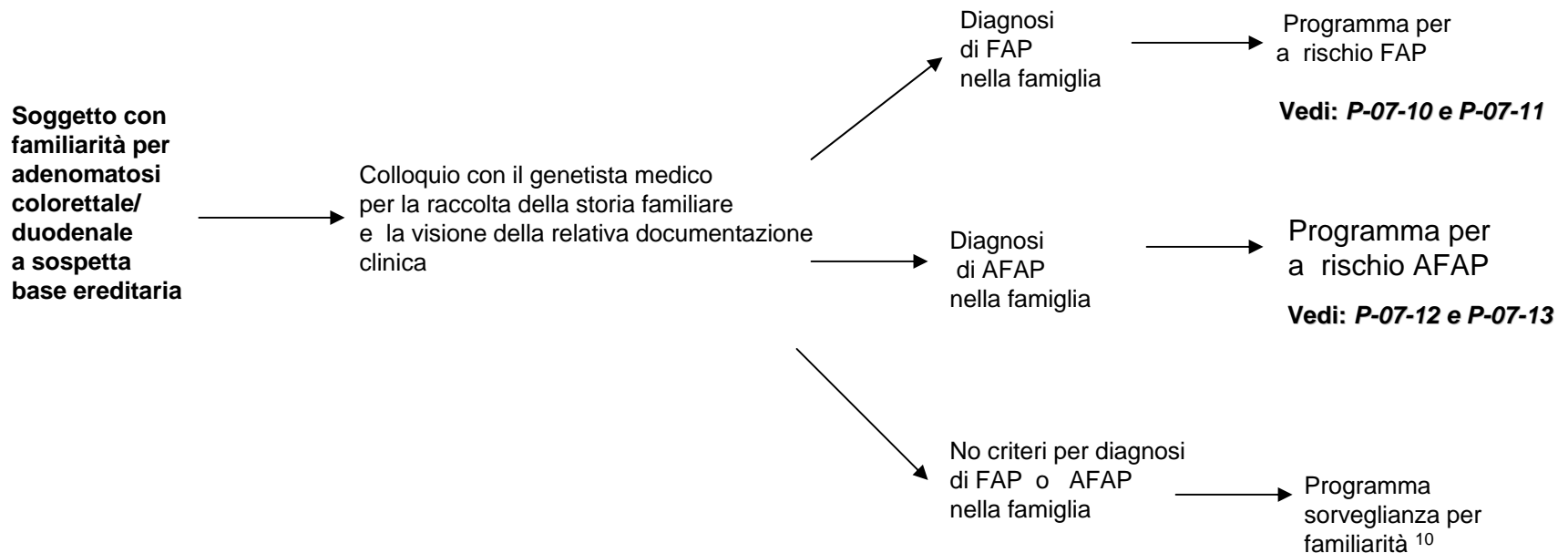


PRIMO CONTATTO del PAZIENTE con il CdRR-FAP





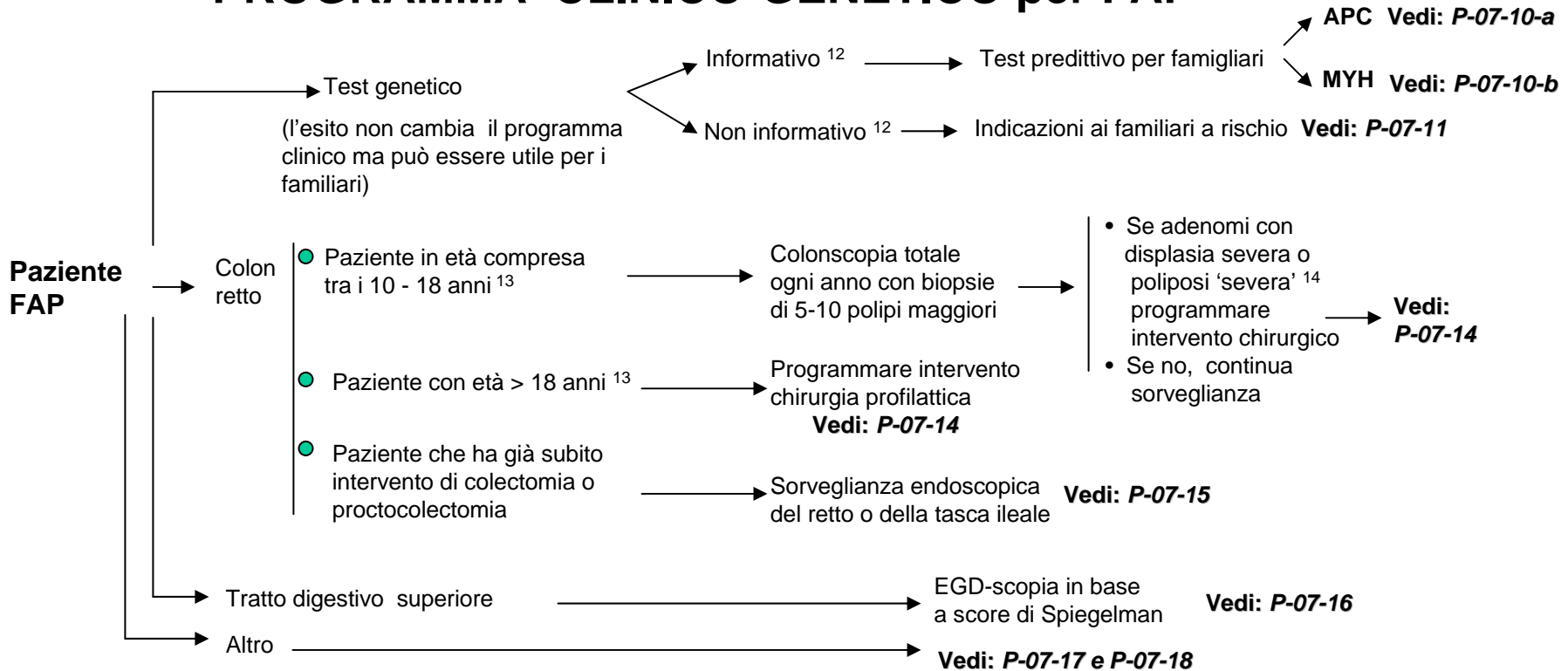
PRIMO CONTATTO del SOGGETTO A RISCHIO con il CdRR-FAP



¹⁰ Il programma di sorveglianza proposto dal CdRR-FAP segue i protocolli attualmente utilizzati presso il Centro Tumori Ereditari dell'IST. Si tratta di protocolli sperimentali che sono proposti all'utenza nel corso di una consulenza genetica in cui vengono presentate e discusse le conoscenze disponibili (Appendice 1).



PROGRAMMA CLINICO-GENETICO per FAP ¹¹



¹¹ Si raccomanda che i pazienti siano seguiti da medici o centri con esperienza nella FAP e che la gestione clinica sia 'personalizzata' tenendo conto del genotipo (i.e. del risultato del test genetico se informativo), del fenotipo (i.e. la severità della poliposi) e delle considerazioni personali del paziente.

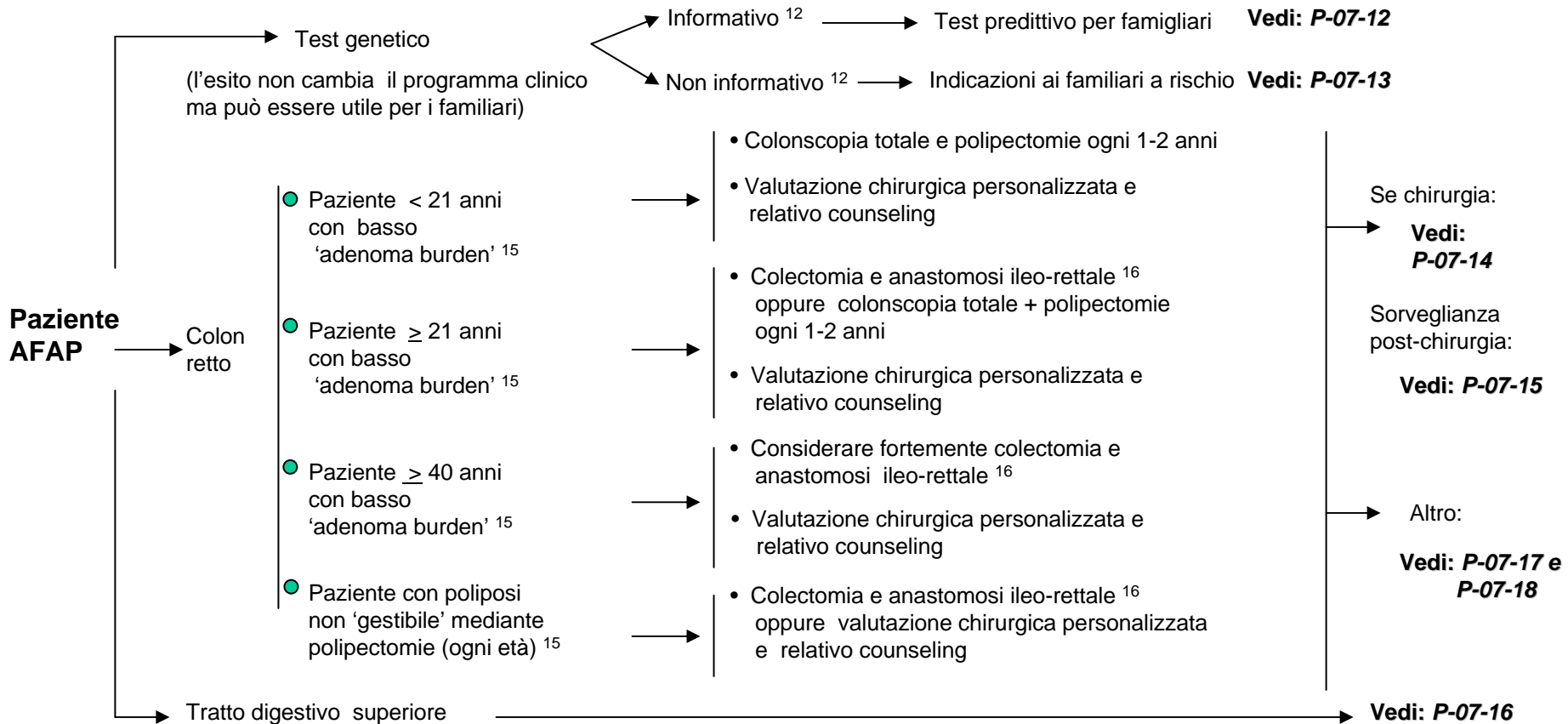
¹² Test informativo = è stata identificata la mutazione malattia-associata. Test non informativo = non è stata identificata alcuna mutazione nei geni esaminati; il fattore ereditario causa di malattia nella famiglia è rimasto sconosciuto.

¹³ Le linee guida NCCN 2007 hanno aggiunto una nota su come gestire il periodo tra la diagnosi e l'intervento nei casi diagnosticati durante l'adolescenza che è sovrapponibile a quanto già definito nei percorsi 2005 sulla base delle linee guida dell' ASCRS indicano per i pazienti non ad alto rischio il periodo 15-18 anni. Si è scelto di considerare la maggiore età come momento in cui programmare l'intervento chirurgico, in assenza di 'poliposi severa', perché: - prima dei 20 anni il rischio di cancro è basso; - 18 anni è l'età di riferimento medico/legale per il conseguimento di una scelta autonoma, più consapevole/meglio vissuta (cioè in assenza di dati su eventuali benefici ad eseguire intervento negli anni della pubertà/adolescenza). Inoltre, si è scelto di eseguire colonscopia totale + biopsie ogni anno per valutare l'eventuale opportunità di anticipare l'intervento in età minore (rischio di cancro < 18 anni è basso ma non assente).

¹⁴ Poliposi 'severa' = si intende la presenza di adenomi macroscopicamente visibili che interessino la quasi totalità della superficie del colon ('a tappeto'), secondo il giudizio degli operatori (cioè in attesa di parametri standard).



PROGRAMMA CLINICO-GENETICO per AFAP ¹¹



¹¹ Si raccomanda che i pazienti siano seguiti da medici o centri con esperienza nella FAP e che la gestione clinica sia 'personalizzata' tenendo conto del genotipo (i.e. del risultato del test genetico se informativo), del fenotipo (i.e. la severità della poliposi) e delle considerazioni personali del paziente.

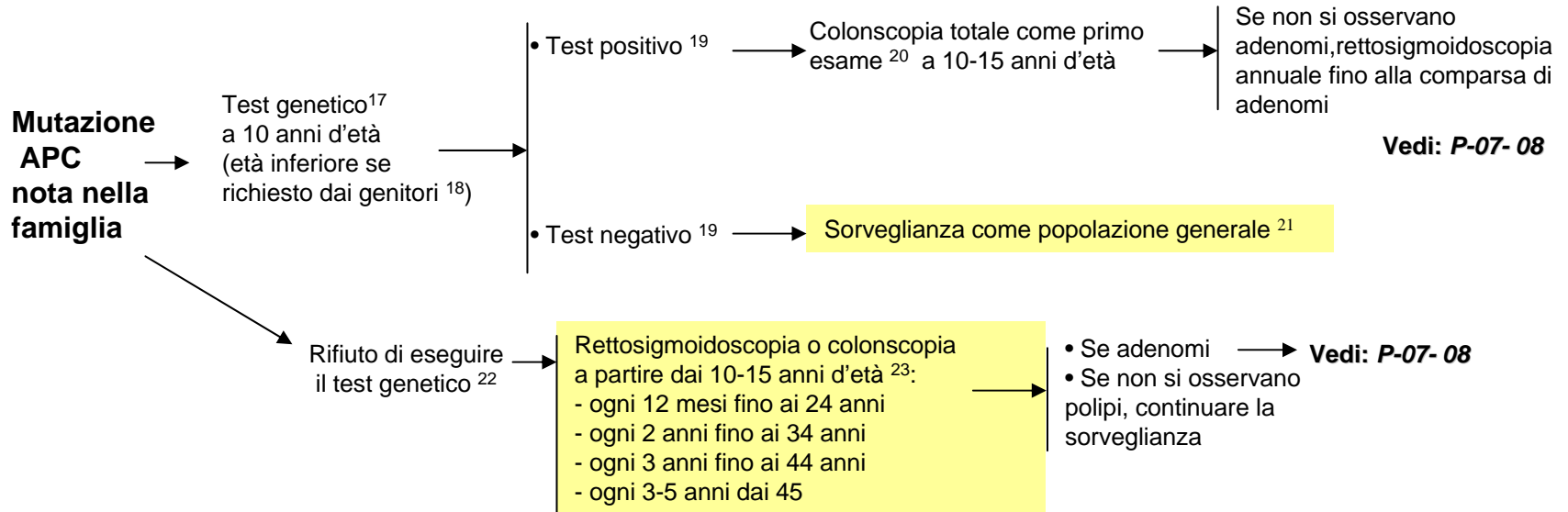
¹² Test informativo = è stata identificata la mutazione malattia-associata. Test non informativo = non è stata identificata alcuna mutazione nei geni esaminati; il fattore ereditario causa di malattia nella famiglia è rimasto sconosciuto.

¹⁵ Nelle linee guida NCCN 2007 i criteri per definire il 'basso carico di adenomi' (small adenoma burden) vengono specificati: < 20 adenomi, tutti < 1cm e nessuno con istologia avanzata così che la colonscopia con polipectomia possa essere utilizzata per eliminare i polipi. La colectomia può essere indicata anche in questa situazione di poliposi, soprattutto se la colonscopia è difficile. La chirurgia è altamente raccomandata quando il numero di adenomi è superiore a 20, alcuni sono > 1cm o vi è la diagnosi istologica di lesione avanzata in un polipo.

¹⁶ L'intervento chirurgico deve essere considerato ad età inferiore se c'è storia familiare di cancro < 40 anni o se la compliance del paziente è bassa.



PROGRAMMA CLINICO-GENETICO per A RISCHIO FAP – a ¹¹



¹¹ Si raccomanda che i pazienti siano seguiti da medici o centri con esperienza nella FAP e che la gestione clinica sia 'personalizzata' tenendo conto del genotipo (i.e. del risultato del test genetico se informativo), del fenotipo (i.e. la severità della poliposi) e delle considerazioni personali del paziente.

¹⁷ L'esito del test viene confermato con due analisi indipendenti. ¹⁸ Le linee guida ASCRS indicano i 10-12 anni come età a cui eseguire il test genetico. Prima di questa età non vi è attualmente indicazione medica ad eseguire il test ma possono esserci delle motivazioni psicologiche per cui la richiesta di eseguire il test genetico al di sotto dei 10 anni solitamente viene accolta dopo adeguato counseling della coppia genitoriale (almeno 2 colloqui in presenza dello psicologo) se i genitori rimangono del parere di eseguirlo.

¹⁹ Test positivo= è presente la mutazione osservata nei famigliari affetti. Test negativo = non è presente la mutazione osservata nei famigliari affetti.

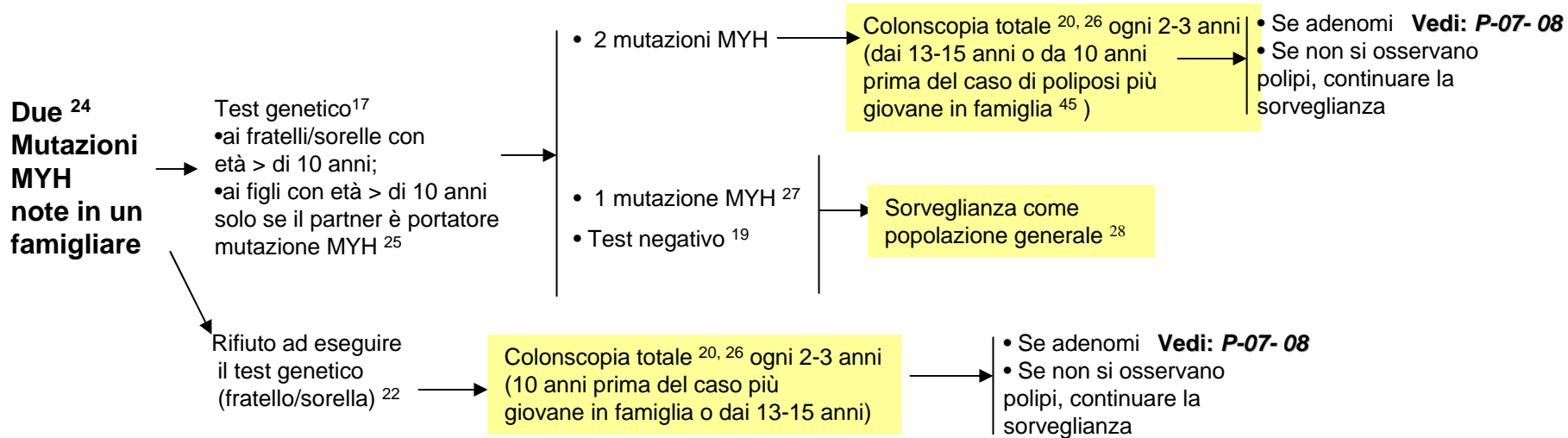
²⁰ Nei soggetti più giovani è consigliata l'esecuzione dell'esame con assistenza anestesiológica. ²¹ L'indicazione per test negativo è stata uniformata a quella delle linee guida NCCN e ASCRS che assimilano i soggetti con test negativo alla popolazione generale.

²² Evenienza non attesa ma possibile. Si raccomanda un adeguato counseling per assicurare la comprensione dell'utilità del test genetico proposto.

²³ Le indicazioni corrispondono a quelle del test non informativo (50% di soggetti sono effettivamente a rischio). La rettiosigmoidoscopia viene ritenuta sufficiente perché nella FAP classica solitamente gli adenomi compaiono prima nel colon sinistro. I pro (visione dell'intero colon) e contro (rischi di complicanze della procedura) dell'esecuzione della colonscopia totale (alternata alla rettiosigmoidoscopia) possono essere discussi individualmente sulla base della storia familiare. Rispetto alla versione precedente tolto il limite dei 55 anni per la continuazione della sorveglianza



PROGRAMMA CLINICO-GENETICO per A RISCHIO FAP – b ¹¹



¹¹ Si raccomanda che i pazienti siano seguiti da medici o centri con esperienza nella FAP e che la gestione clinica sia 'personalizzata' tenendo conto del genotipo (i.e. del risultato del test genetico se informativo), del fenotipo (i.e. la severità della poliposi) e delle considerazioni personali del paziente.

¹⁷ L'esito del test viene confermato con due analisi indipendenti. ¹⁹ Test negativo = non è presente la mutazione osservata nei familiari affetti.

²⁰ Nei soggetti più giovani è consigliata l'esecuzione dell'esame con assistenza anestesiológica.

²² Evenienza non attesa ma possibile. Si raccomanda un adeguato counseling per assicurare la comprensione dell'utilità del test genetico proposto.

²⁴ Mutazioni bialleliche (i.e. 2 mutazioni MYH, una su ciascun gene, materno e paterno) sono state osservate recentemente in soggetti con FAP 'APC negativi' (vedi basi razionali). Le linee guida attuali non contengono riferimenti a questo gene. Pertanto, il razionale del percorso proposto è indicato nella nota corrispondente.

²⁵ Ciascun fratello/sorella di una persona con 2 mutazioni MYH bialleliche ha il 25% di probabilità di avere lo stesso genotipo a rischio. I figli di una persona con 2 mutazioni MYH bialleliche sono portatori obbligati di una delle due mutazioni e il loro genotipo dipende da quello dell'altro genitore: se questi è portatore di una mutazione MYH, ciascun figlio avrà il 50% di probabilità di aver ereditato 2 mutazioni MYH. ²⁶ Nei soggetti con doppia mutazione MYH si osserva frequentemente un maggior carico di adenomi a destra.

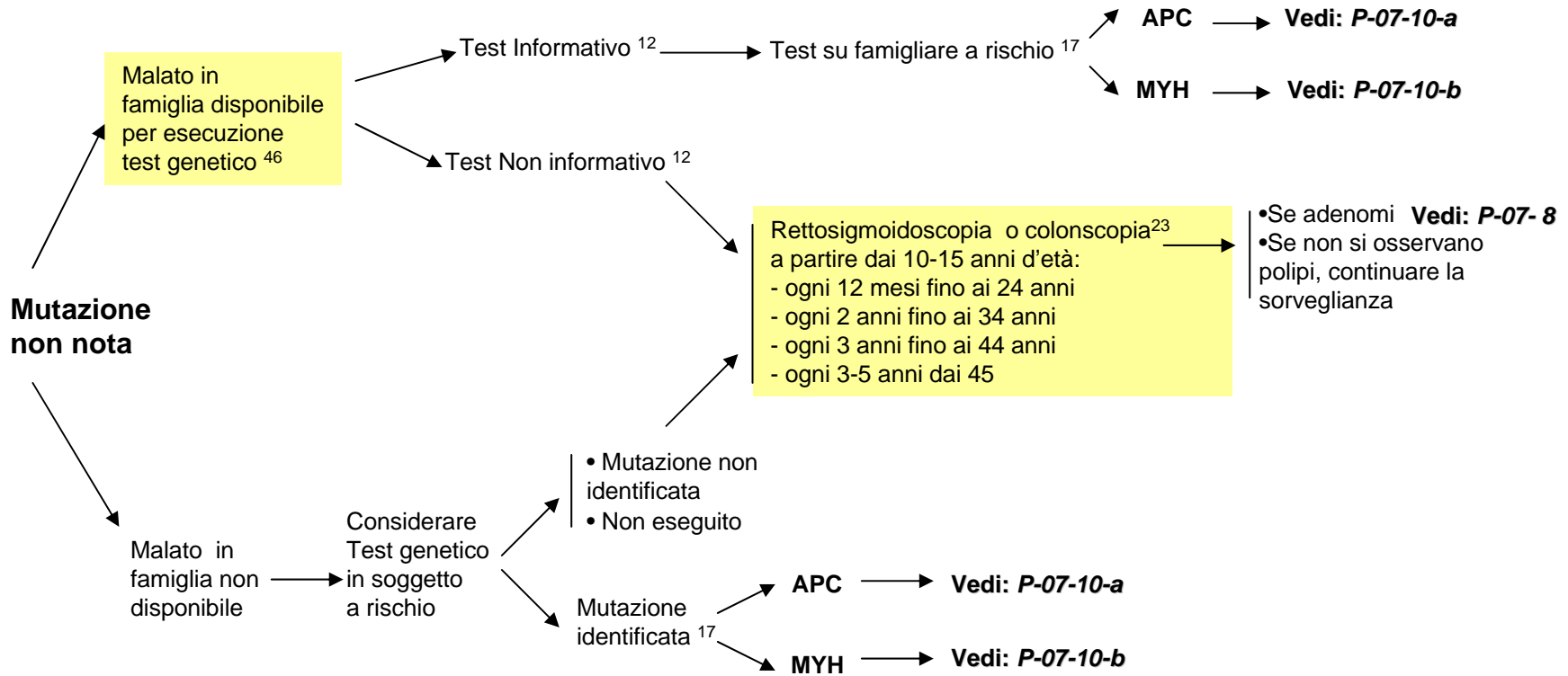
²⁷ Al momento attuale non è noto il significato della presenza di una sola mutazione MYH (dai dati disponibili non sembra essere associata ad un elevato rischio di adenomi o adenocarcinomi colorettali). Pertanto, il rischio di questo genotipo viene assimilato a quello del test negativo ovvero a quello della popolazione generale.

²⁸ L'indicazione è stata adeguata a quella delle linee guida NCCN2007

⁴⁵ L'indicazione sull'età è diversa dalle LG NCCN2007 che indicano prima colonscopia a 25-30 anni ed intervallo di 3-5 anni. Si è deciso di mantenere la precedente versione che permette di tener conto della storia familiare, che spesso non presenta casi al di sotto dei 35-40 anni, in attesa di dati prospettici, e di utilizzare un intervallo minore



PROGRAMMA CLINICO-GENETICO per A RISCHIO FAP ¹¹



¹¹ Si raccomanda che i pazienti siano seguiti da medici o centri con esperienza nella FAP e che la gestione clinica sia 'personalizzata' tenendo conto del genotipo (i.e. del risultato del test genetico se informativo), del fenotipo (i.e. la severità della poliposi) e delle considerazioni personali del paziente.

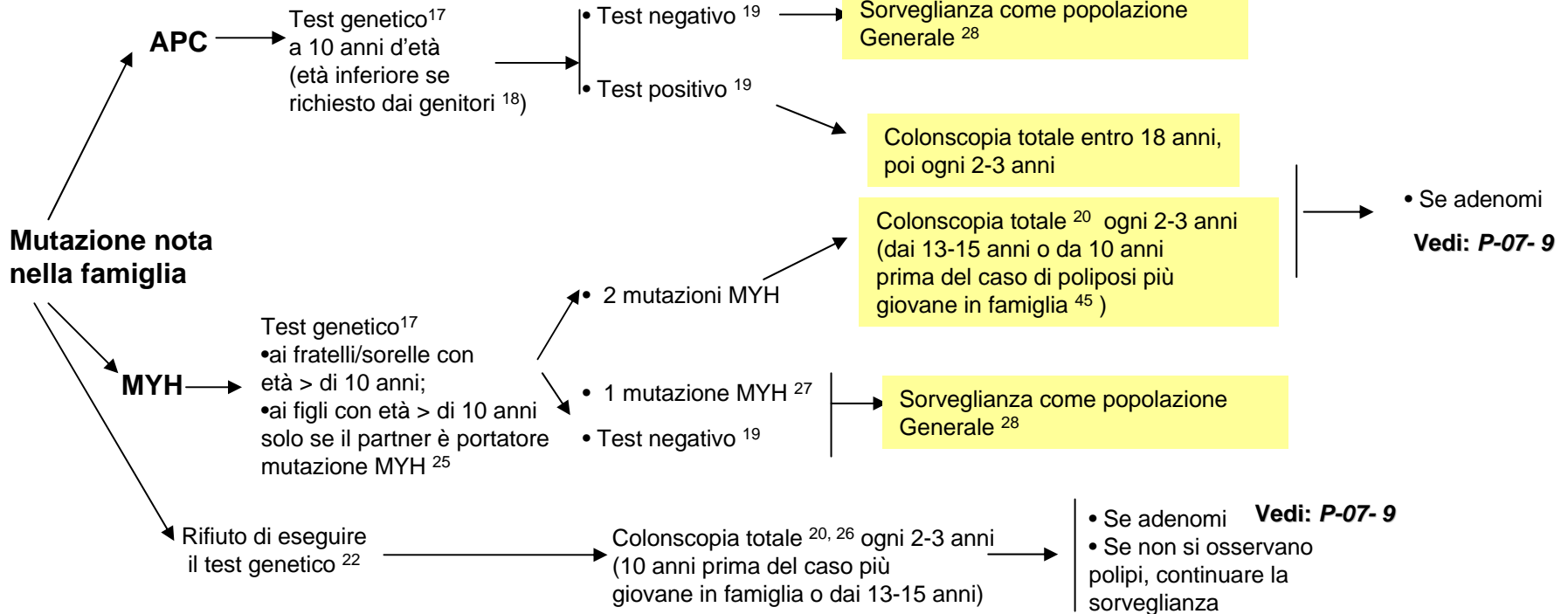
¹² Test informativo = è stata identificata la mutazione malattia-associata. Test non informativo = non è stata identificata alcuna mutazione nei geni esaminati; il fattore ereditario causa di malattia nella famiglia è rimasto sconosciuto. ¹⁹ L'esito del test viene confermato con due analisi indipendenti.

²³ Le indicazioni corrispondono a quelle del test non informativo (50% di soggetti sono effettivamente a rischio). La rettosigmoidoscopia viene ritenuta sufficiente perché nella FAP classica solitamente gli adenomi compaiono prima nel colon sinistro. I pro (visione dell'intero colon) e contro (rischi di complicanze della procedura) dell'esecuzione della colonscopia totale (alternata alla rettosigmoidoscopia) possono essere discussi individualmente sulla base della storia familiare. Rispetto alla versione precedente tolto il limite dei 55 anni per la continuazione della sorveglianza

⁴⁶ Nel periodo di attesa del risultato del test genetico, l'inizio della sorveglianza clinica è previsto per soggetti a rischio di età maggiore ai 18 anni mentre al di sotto di tale età si considera ragionevole attendere la risposta del test sul familiare malato perché nel 70% dei casi sarà possibile effettuare un test predittivo.



PROGRAMMA CLINICO-GENETICO per A RISCHIO AFAP ¹¹



¹¹ Si raccomanda che i pazienti siano seguiti da medici o centri con esperienza nella FAP e che la gestione clinica sia 'personalizzata' tenendo conto del genotipo (i.e. del risultato del test genetico se informativo), del fenotipo (i.e. la severità della poliposi) e delle considerazioni personali del paziente

¹⁷ L'esito del test viene confermato con due analisi indipendenti. ¹⁸ Le linee guida ASCRS indicano i 10-12 anni come età a cui eseguire il test genetico. Prima di questa età non vi è attualmente indicazione medica ad eseguire il test ma possono esserci delle motivazioni psicologiche per cui la richiesta di eseguire il test genetico al di sotto dei 10 anni solitamente viene accolta dopo adeguato counseling della coppia genitoriale (almeno 2 colloqui in presenza dello psicologo) se i genitori rimangono del parere di eseguirlo.

¹⁹ Test negativo = non è presente la mutazione osservata nei famigliari affetti. ²⁰ Nei soggetti più giovani è consigliata l'esecuzione dell'esame con assistenza anestesiológica.

²² Evenienza non attesa ma possibile. Si raccomanda un adeguato counseling per assicurare la comprensione dell'utilità del test genetico proposto.

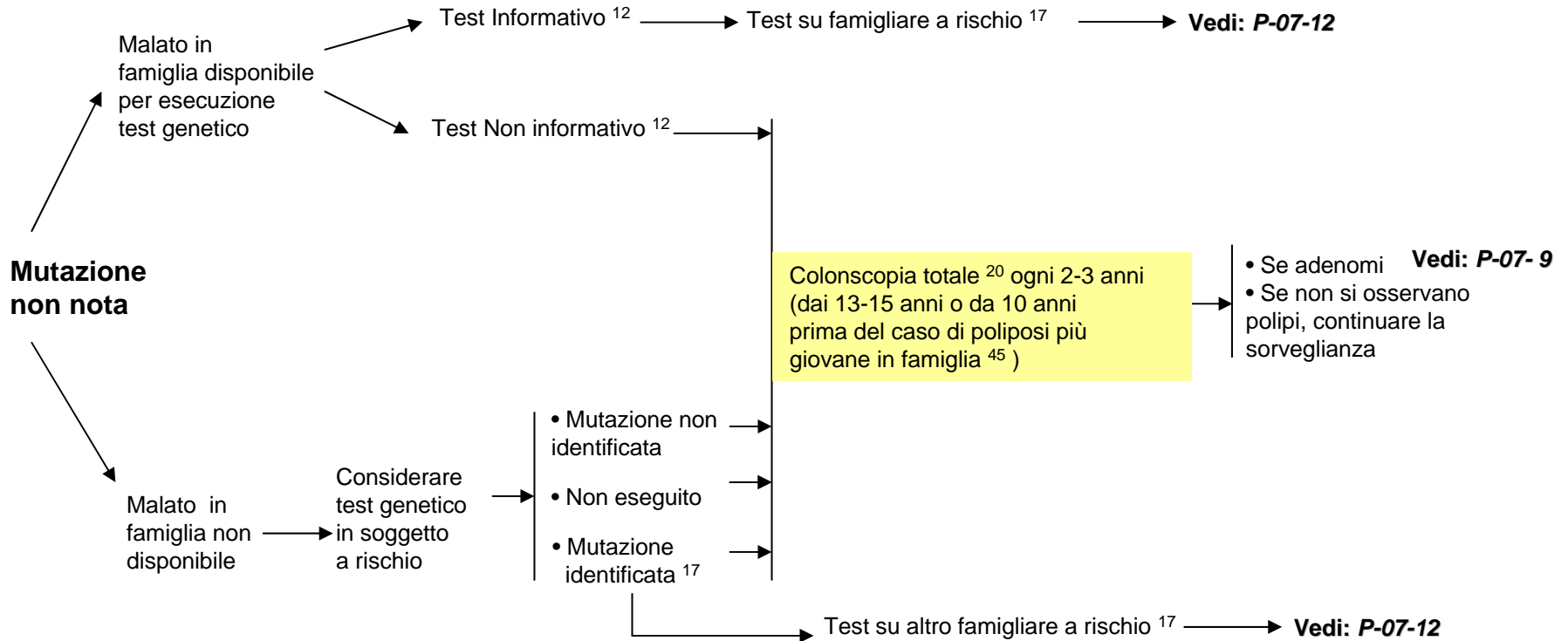
²⁵ Ciascun fratello/sorella di una persona con 2 mutazioni MYH bialleliche ha il 25% di probabilità di avere lo stesso genotipo a rischio. I figli di una persona con 2 mutazioni MYH bialleliche sono portatori obbligati di una delle due mutazioni e il loro genotipo dipende da quello dell'altro genitore: se questi è portatore di una mutazione MYH, ciascun figlio avrà il 50% di probabilità di aver ereditato 2 mutazioni MYH. ²⁷ Al momento attuale non è noto il significato della presenza di una sola mutazione MYH (dai dati disponibili non sembra essere associata ad un elevato rischio di adenomi o adenocarcinomi coloretali). Pertanto, il rischio di questo genotipo viene assimilato a quello del test negativo ovvero a quello della popolazione generale.

²⁸ L'indicazione è stata uniformata alle linee guida NCCN e ASCRS danno le stesse indicazioni della popolazione generale.

⁴⁵ L'indicazione sull'età è diversa dalle LG NCCN2007 che indicano prima colonscopia a 25-30 anni ed intervallo di 3-5 anni. Si è deciso di mantenere la precedente versione che permette di tener conto della storia familiare, che spesso non presenta casi al di sotto dei 35-40 anni, in attesa di dati prospettici e di utilizzare un intervallo minore.



PROGRAMMA CLINICO-GENETICO per A RISCHIO AFAP ¹¹



¹¹ Si raccomanda che i pazienti siano seguiti da medici o centri con esperienza nella FAP e che la gestione clinica sia 'personalizzata' tenendo conto del genotipo (i.e. del risultato del test genetico se informativo), del fenotipo (i.e. la severità della poliposi) e delle considerazioni personali del paziente.

¹² Test informativo = è stata identificata la mutazione malattia-associata. Test non informativo = non è stata identificata alcuna mutazione nei geni esaminati; il fattore ereditario causa di malattia nella famiglia è rimasto sconosciuto. ¹⁹ L'esito del test viene confermato con due analisi indipendenti.

²⁰ Nei soggetti più giovani è consigliata l'esecuzione dell'esame con assistenza anestesiológica. ²⁶

⁴⁵ L'indicazione sull'età è diversa dalle LG NCCN2007 che indicano prima colonscopia a 25-30 anni ed intervallo di 3-5 anni. Si è deciso di mantenere la precedente versione che permette di tener conto della storia familiare, che spesso non presenta casi al di sotto dei 35-40 anni, in attesa di dati prospettici e di utilizzare un intervallo minore.



Trattamento Chirurgico del Colon e del Retto ^{11, 29}

(indicazioni, vantaggi e svantaggi delle singole opzioni sono descritti nelle due pagine successive)

**Paziente
FAP/
AFAP** →

- Il trattamento deve essere preceduto da un counseling approfondito su: natura genetica della malattia, storia naturale, manifestazioni extra-coloniche, necessità di sottoporsi a terapie e controlli nel tempo.
- **La colectomia profilattica o la proctocolectomia sono gli interventi di routine.**
- Il timing ³⁰ e il tipo di chirurgia dipendono dalla severità del fenotipo poliposi e, in misura minore, dal genotipo, età e situazione psico-sociale.

- **COLECTOMIA TOTALE CON ILEO-RETTO ANASTOMOSI (CT/IRA)**
- **PROCTOCOLECTOMIA TOTALE CON POUCH ILEALE E ANASTOMOSI ANALE (PCT/IPAA)**

Vedi: P-07-14-2

- **PROCTOCOLECTOMIA TOTALE CON ILEOSTOMIA TERMINALE (PCT/IT)**
(riconosce solo particolari indicazioni)

Vedi: P-07-14-3

→ Sorveglianza retto o pouch o ileostomia

Vedi: P-07-15

¹¹ Si raccomanda che i pazienti siano seguiti da medici o centri con esperienza nella FAP e che la gestione clinica sia 'personalizzata' tenendo conto del genotipo (i.e. del risultato del test genetico se informativo), del fenotipo (i.e. la severità della poliposi) e delle considerazioni personali del paziente.

²⁹ Le linee guida ASCRS sono più dettagliate rispetto a quelle NCCN per gli aspetti del trattamento chirurgico e della sorveglianza post-chirurgica.

³⁰ Per quanto riguarda il momento dell'intervento, le linee guida ASCRS indicano i 15-18 anni come età in cui programmare l'intervento in pazienti con malattia coloretale non severa e basso rischio di cancro. Quando si osserva poliposi severa, l'intervento deve essere programmato al momento della diagnosi (vedi P-03-08 e P-03-09).



Opzioni standard per il trattamento Chirurgico del Colon e del Retto

COLECTOMIA TOTALE CON ILEO-RETTO ANASTOMOSI (CT/IRA)

INDICAZIONI:

- Paziente giovane, asintomatico con pochi (<20) polipi rettali e malattia colonica 'lieve' (<1000) polipi
- AFAP senza interessamento del retto

CONTROINDICAZIONI:

- Cancro curabile nel colon o retto
- Malattia severa nel colon o nel retto (numero o dimensioni degli adenomi)
- Aspettativa di bassa compliance del paziente alla sorveglianza del moncone rettale

VANTAGGI:

- Tecnicamente non complesso
- Tasso di complicanze relativamente basso
- Risultati funzionali buoni
- No stomia permanente
- Evita i rischi della proctectomia (disfunzioni sessuali o vescicali)

PROCTOCOLECTOMIA TOTALE CON POUCH ILEALE E ANASTOMOSI ANALE (PCT/IPAA)

INDICAZIONI:

- Malattia severa nel colon o nel retto
- Cancro curabile nel colon o retto.
- Dopo CT/IRA se poliposi rettale non controllabile endoscopicamente
- Bassa compliance del paziente alla sorveglianza del moncone rettale

CONTROINDICAZIONI:

- Cancro incurabile
- Cancro del retto con indicazione ad una amputazione secondo Miles
- Paziente non candidabile per concomitante malattia infiammatoria cronica ileale
- Paziente non candidabile per disfunzioni dello sfintere anale
- Paziente non candidabile per desmoide intra-addominale

VANTAGGI:

- Rischio trascurabile di cancro su eventuali residui di mucosa rettale (linea dentata)
- No stomia permanente
- Esiti funzionali compatibili con qualità di vita discreta/accettabile

SVANTAGGI

- Operazione complessa
- Solitamente prevede la stomia temporanea
- Rischi legati alla proctectomia (disfunzioni sessuali o vescicali)
- I risultati funzionali non sono interamente prevedibili (rischio di bassa qualità di vita)



Opzioni per il Trattamento Chirurgico del Colon e del Retto

PROCTOCOLECTOMIA TOTALE CON ILEOSTOMIA TERMINALE NON CONTINENTE ³¹

INDICAZIONI:

- Cancro del retto con indicazione ad una amputazione secondo Miles
- Impossibilità di effettuare IPAA
- Paziente con esiti funzionali inaccettabili post-IPAA
- Paziente con controindicazioni per IPAA

VANTAGGI:

- Elimina il rischio di cancro del retto
- Una sola operazione

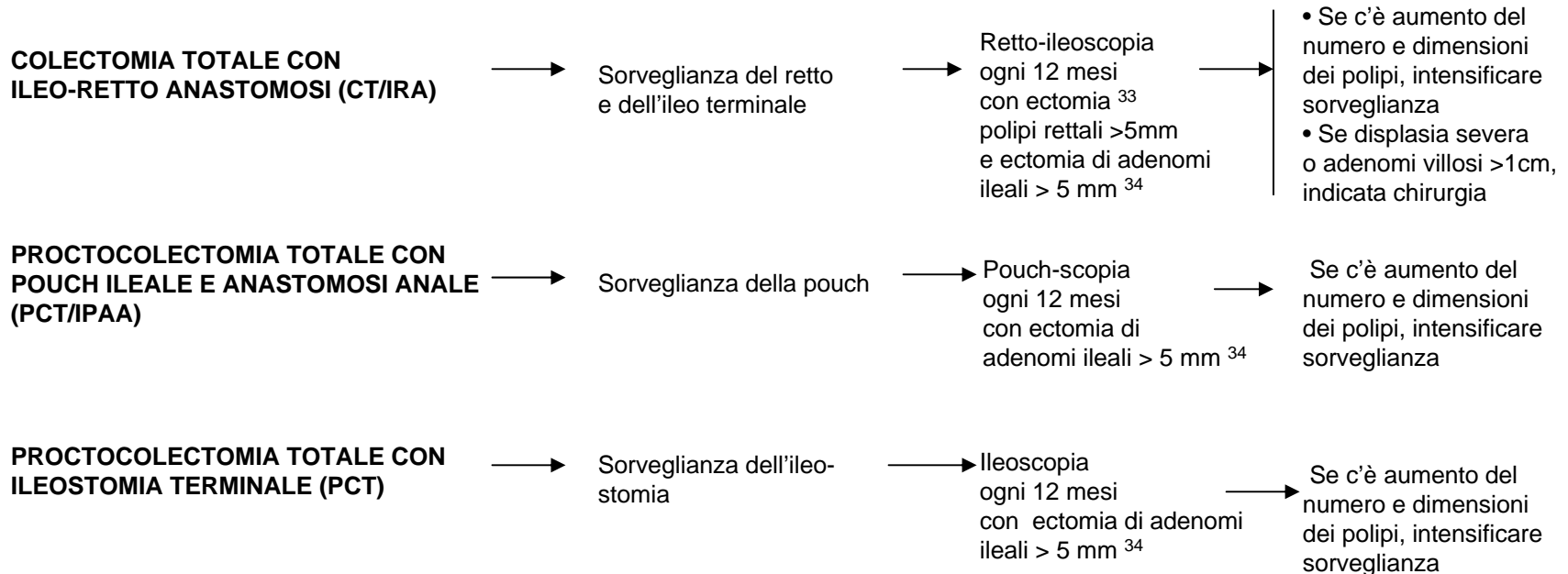
SVANTAGGI:

- Rischi della proctectomia
- Stomia permanente
- Può scoraggiare la prevenzione nei familiari per paura della stomia permanente

³¹ Esiste una variante con pouch continente, di rara esecuzione.



Sorveglianza endoscopica retto, tasca ileale o ileostomia ^{11, 32}



¹¹ Si raccomanda che i pazienti siano seguiti da medici o centri con esperienza nella FAP e che la gestione clinica sia 'personalizzata' tenendo conto del genotipo (i.e. del risultato del test genetico se informativo), del fenotipo (i.e. la severità della poliposi) e delle considerazioni personali del paziente.

³² Le linee guida ASCRS indicano come standard la sorveglianza endoscopica annuale dell'intestino dopo la chirurgia indice.

³³ Lesioni < 5mm possono essere tenute in osservazione ma si devono effettuare biopsie random per escludere la displasia severa. La folgorazione ripetuta dei polipi rettali nel corso di diversi anni può causare la formazione di aree cicatriziali dense con possibile sviluppo di cancri piatti e difficili da individuare, inoltre la dissezione rettale durante la proctectomia può essere molto difficile. Infine, può essere difficile eseguire biopsie su mucosa cicatriziale. Il processo cicatriziale può portare anche a ridotta funzionalità del retto, aumento della frequenza della defecazione e ad una tendenza all'incontinenza.

³⁴ I criteri del trattamento degli adenomi ileali non sono specificati nelle linee guida NCCN e ASCRS. I riferimenti di letteratura sono attualmente molto limitati.



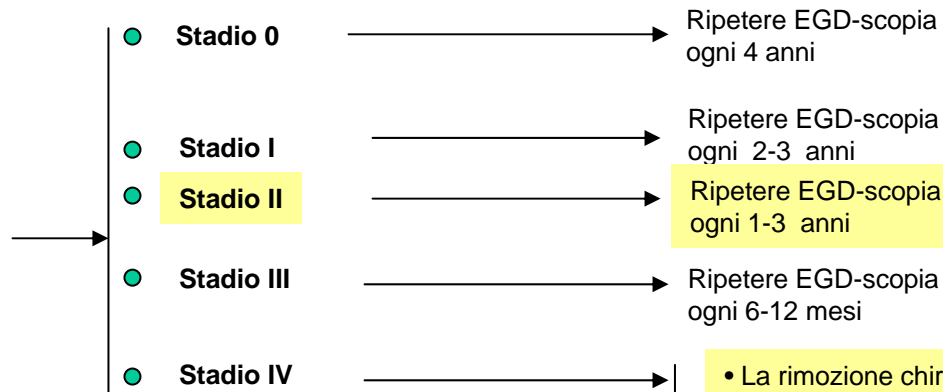
Sorveglianza e trattamento adenomi duodenali ¹¹

Classificazione di Spigelman ³⁶

Sorveglianza/Trattamento

In pazienti FAP/AFAP
asintomatici per
digerente prossimale:

prima EGD-scopia ³⁵
a 20 anni
o al momento della
programmazione
della colectomia profilattica
(se questo è precedente) ³⁷



- La rimozione chirurgica è raccomandata in presenza di carcinoma invasivo, poliposi densa o displasia severa che non possono essere trattate endoscopicamente⁴⁴
- Per la poliposi densa senza displasia severa: valutazione chirurgica e/o sorveglianza e trattamento endoscopico esperto ogni 6-12 mesi

¹¹ Si raccomanda che i pazienti siano seguiti da medici o centri con esperienza nella FAP e nel trattamento di lesioni duodenali e papillari.

³⁵ Si raccomanda esame in sedazione profonda, con strumento a visione frontale e strumento a visione laterale, colorazione con indago-carminio, biopsie multiple su lesioni maggiori, trattamento endoscopico di adenomi villosi o grandi (< 1 cm), sorveglianza più intensa e/o trattamento di lesioni peri-ampollari e all'età > 50 anni.

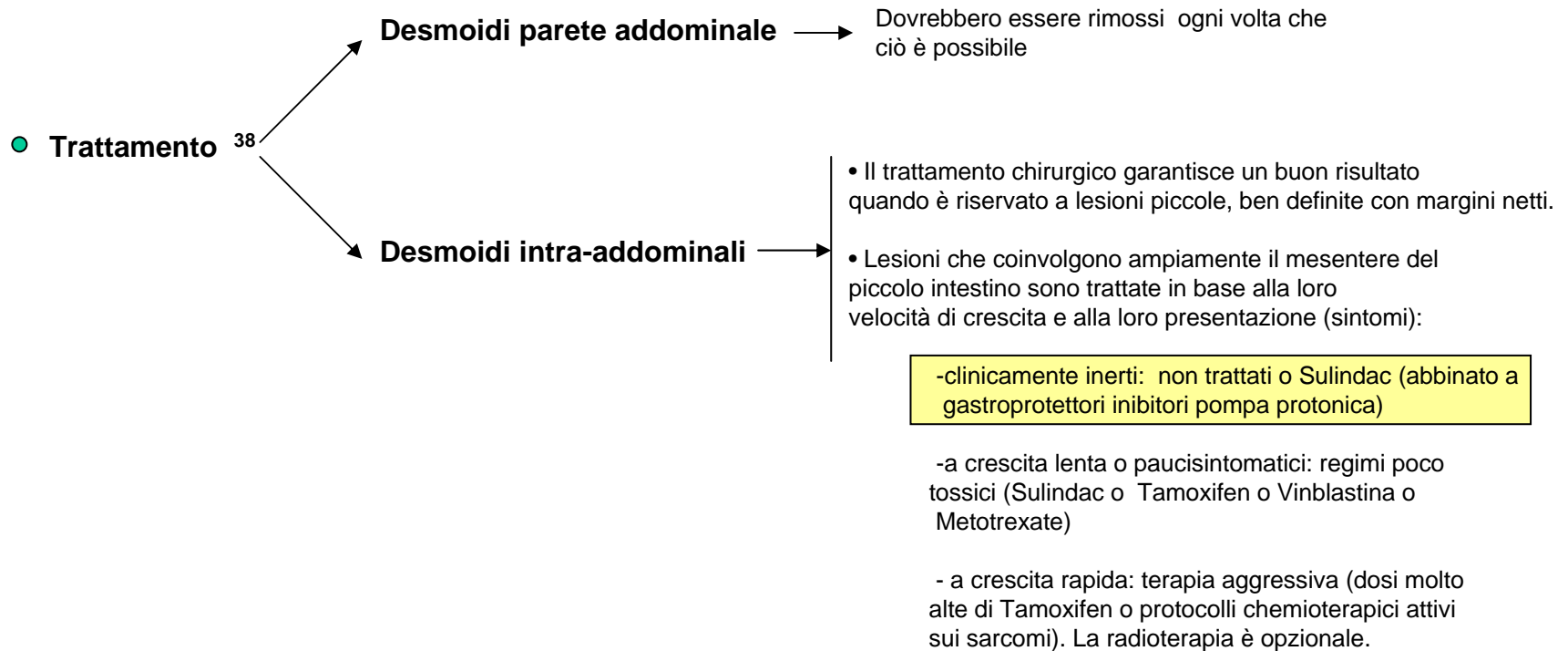
³⁶ La classificazione di Spigelman è basata su uno score che considera quattro caratteristiche delle lesioni duodenali: numero (n. 1-4 =score 1; n. 5-20= score 2; n. > 20= score 3); dimensione (1-4 mm=score 1; 5-20mm= score 2; > 10mm= score 3); istologia (iperplastici/infiamm/adenomi tubulari =score 1; adenomi tubulo-villosi= score 2; adenomi villosi= score 3); displasia (lieve=score 1; moderata= score 2; severa= score 3). Uno score totale 1-4 corrisponde allo stadio I; uno score totale 5-6 allo stadio II; un score totale 7-8 allo stadio III; uno score totale 9-12 allo stadio IV. Per stadio 0 si intende l'assenza di polipi duodenali.

³⁷ Nelle linee guida NCCN viene indicata un'età di 25-30 anni mentre nelle linee guida ASCRS viene indicata l'età di 20 anni. Si è deciso di far riferimento a quest'ultima perché vi sono segnalazioni di situazioni di poliposi duodenale severa anche sotto i 25 anni. Inoltre, si ritiene che la valutazione del tratto digestivo superiore sia un utile completamento del quadro clinico nel momento in cui viene effettuato l'intervento chirurgico di colectomia profilattica.

⁴⁴ Le opzioni di trattamento endoscopico includono l'escissione endoscopica o l'ablazione di adenomi asportabili > 1cm o villosi ed anche la mucosectomia di lesioni asportabili avanzate, incluse lesioni con displasia grave contenuta, fino potenzialmente alla chirurgia aperta con l'osservanza delle linee guida anatomo-patologiche per un'adeguata resezione.



ALTRO - Desmoidi



³⁸ Le linee guida NCCN non parlano di questo aspetto che è invece esplicitamente trattato dalle linee guida ASCRS.



ALTRO - Miscellanea

- **Sorveglianza altri organi** ³⁹ →
 - Tiroide
 - Surrene →
 - Visita clinica annuale
 - Eventuali esami strumentali a partire da segni obiettivi individuati all'esame fisico o da sintomi riportati dal/la paziente

- **Chemioprevenzione** →
 - L'uso della chemioprevenzione come terapia primaria della poliposi adenomatosa coloretale non è supportato da alcuna prova e pertanto non è raccomandato ⁴⁰.
 - In casi di poliposi rettale severa dopo IRA in paziente che non opta per la rimozione del retto si può considerare un trattamento NSAID in aggiunta alla sorveglianza endoscopica ⁴¹.

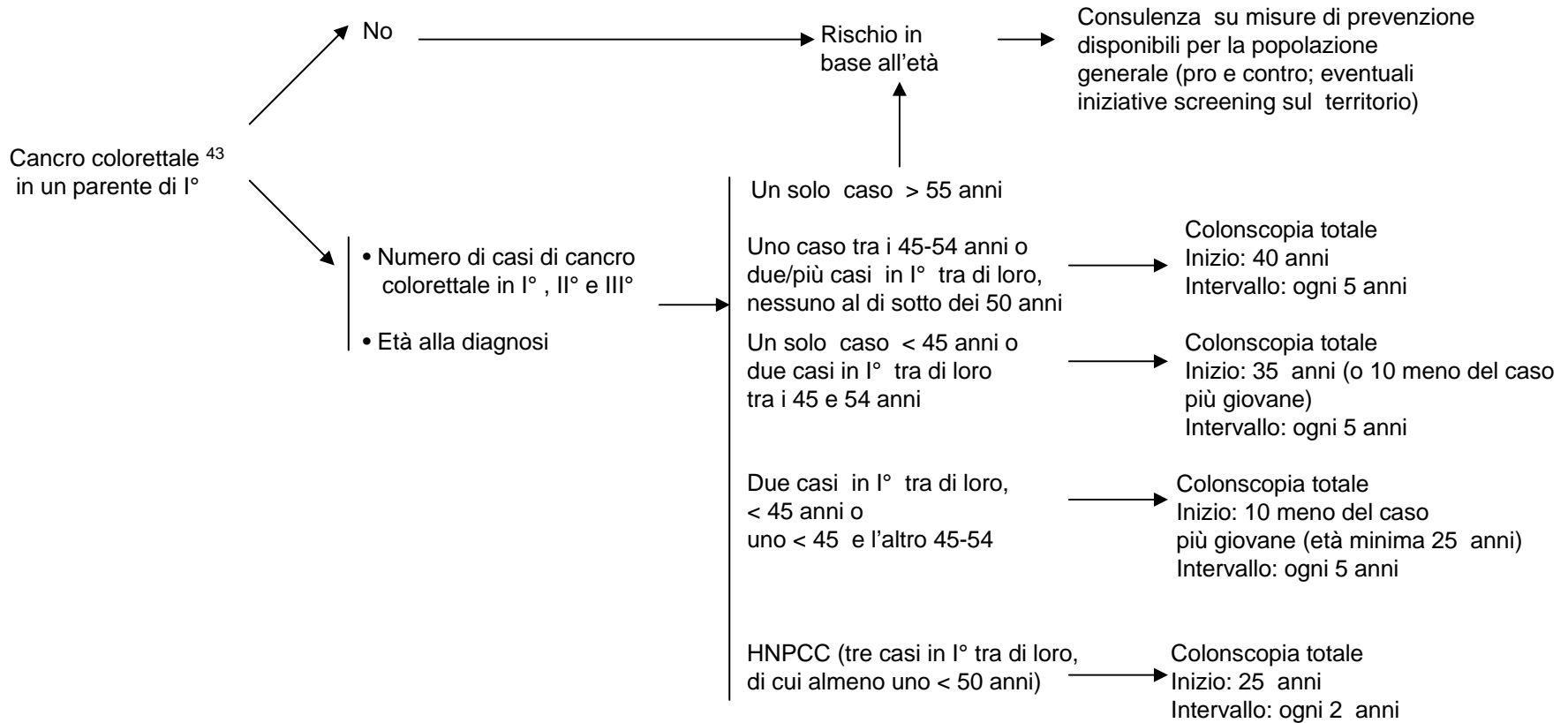
³⁹ Le linee guida NCCN parlano di esame fisico annuale e non danno indicazione specifica per nessun esame di sorveglianza al di fuori del tratto digestivo.

⁴⁰ Le linee guida NCCN non parlano di questo aspetto che è invece esplicitamente trattato dalle linee guida ASCRS.

⁴¹ Si raccomanda che ciò avvenga all'interno di un trial clinico.



Sorveglianza per familiarità ⁴²



⁴² I protocolli indicati sono quelli attualmente in uso presso il CTE (Centro Tumori Ereditari) dell'IST. Si tratta di protocolli sperimentali che sono proposti all'utenza nel corso di una consulenza genetica in cui vengono presentate e discusse le conoscenze disponibili.

⁴³ Ciascun caso di cancro può essere sostituito da un caso con ≥ 3 adenomi o un adenoma ad alto rischio (con displasia severa o villosità o > 1cm).