

**LINEE GUIDA REGIONALI PER LE
SINDROMI EREDITARIE AD ALTO RISCHIO DI CANCRO
Dipartimento Ligure di Genetica, Gruppo di lavoro Genetica Oncologica**

**PARTE SPECIFICA 2:
SINDROMI EREDITARIE ASSOCIATE AD UN ALTO RISCHIO DI
CARCINOMA DEL COLON-RETTO**

1.0 LINEE GUIDA DI RIFERIMENTO

Le linee guida (LG) individuate come riferimento sono:

Estensori	Titolo	Anno	Referenze
National Health and Medical Research Council (Australian Cancer Network)	Clinical Practice Guidelines – Familial aspects of cancer: a guide to clinical practice (chapter 7)	1999	ISBN 1 86496 020 5 Commonwealth of Australia
The British Society of Gastroenterology (BSG) and the Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland (ACPGBI)	Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome	2002	Gut; 51 Suppl V: 21-27
The Standards Task Force, The American Society of Colon and Rectal Surgeons	Practice parameters for the treatment of patients with dominantly inherited Colorectal Cancer (Familial Adenomatous Polyposis and Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer)	2003	Dis Colon Rectum, August 2003, Vol 46; N° 8: 1001-1012
American Gastroenterological Association (AGA)	Colorectal Cancer Screening And Surveillance: Clinical Guidelines and Rationale – Update based on new evidence	2003	Gastroenterology 2003; 124: 544-560
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Colorectal Screening	2003	Clinical Practice Guidelines in oncology – v.1.2003 (e v. 1.2005)

Commento

Il confronto delle posizioni espresse nelle 5 LG evidenzia un generale accordo sull'approccio alla problematica e sull'analisi delle evidenze disponibili.

Poiché mancano su questi argomenti evidenze scientifiche forti dal punto di vista metodologico, i livelli di evidenza su cui si basano tutte le linee guida sono necessariamente quelli di grado più basso (serie di casi, opinioni di esperti).

Ove necessario, è stata inserita un'esplicita indicazione su quale sia la LG internazionale di riferimento delle LG regionali per quell'argomento.

Per quanto riguarda la Poliposi Adenomatosa Familiare (FAP), le LG regionali fanno riferimento a due delle LG internazionali (The Standards Task Force, The American Society of Colon and Rectal Surgeons; NCCN). Queste stesse LG sono state utilizzate per la stesura dei percorsi diagnostico-assistenziali che sono stati recentemente elaborati dal Centro di Riferimento Regionale della Rete Malattie Rare per tale patologia (allegato 10).

1.1 CRITERI DIAGNOSTICI [CRITERI di INVIO alla CONSULENZA GENETICA ONCOLOGICA per i TUMORI del COLON-RETTO(CGO-C/R)]

I seguenti criteri di riferimento vengono utilizzati in sede di Consulenza Genetica Oncologica specialistica per i tumori del Colon-Retto (CGO-Colon-Retto, di seguito indicata come CGO-C/R) per proporre approfondimenti atti a valutare la presenza di una situazione di alto rischio genetico di tumore del colon-retto. L'invio alla CGO-C/R deve essere considerato dai medici di famiglia, o altri specialisti, in presenza di una storia personale o familiare del proprio assistito che rientri potenzialmente in uno (o più) di questi criteri.

RACCOMANDAZIONE (tipo A)

STORIA PERSONALE O FAMILIARE (*) DI :

- **Mutazione nota in un gene predisponente (APC, MYH, MSH2, MLH1, MSH6, ecc.)**
- **Carcinoma del colon-retto a meno di 50 anni d'età**
- **Carcinoma dell'endometrio a meno di 50 anni d'età**
- **Carcinomi del colon-retto multipli (sincroni o metacroni)**
- **Tumori multipli che interessano le seguenti sedi oltre al colon-retto (tumori HNPCC-associati) : endometrio, piccolo intestino, uretere, pelvi renale, stomaco, pancreas, piccolo intestino, ovaio, cervello, vie biliari, adenomi sebacei e cheratoacantomi.**
- **Carcinoma del colon-retto + un parente di primo grado con tumore del colon-retto o HNPCC-associato diagnosticato a meno di 50 anni.**
- **Carcinoma del colon-retto + due parenti di primo o secondo grado con tumore del colon-retto o HNPCC-associato**
- **3 o più casi di carcinoma del colon-retto in parenti di primo grado tra di loro, in almeno due generazioni, e dei quali almeno uno diagnosticato a meno di 50 anni d'età (Criteri di Amsterdam I)**
- **3 o più casi di carcinoma del colon-retto, endometrio, piccolo intestino, uretere e pelvi renale in parenti di primo grado tra di loro, in almeno due generazioni, e dei quali almeno uno diagnosticato a meno di 50 anni d'età (Criteri di Amsterdam II)**
- **Diagnosi di adenoma colon-rettale a meno di 40 anni**
- **10 o più adenomi istologicamente verificati o "poliposi adenomatosa" non meglio definita**
- **Polipi multipli amartomatosi o giovanili**
- **Segni o malattie associate alla FAP/s. di Gardner:**
 - a) **CHRPE (Congenital Hypertrophy of Retinal Pigmented Epithelium)**
 - b) **Desmoidi e/o fibromi di tipo nucale**
 - c) **Polipi gastrici di tipo fundico**
 - d) **Cisti epidermoidi e/o osteomi multipli**
 - e) **Pregresso Epatoblastoma**

(*) Presenza di un familiare di primo grado (genitore, fratello/sorella, figlio) con le caratteristiche di malattia specificate.

LG di riferimento

Le cinque LG internazionali presentano criteri largamente sovrapponibili di definizione dell'alto rischio genetico di tumore del colon-retto.

Per quanto riguarda il carcinoma colon-rettale ereditario non associato a poliposi (HNPCC – Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer, OMIM 114500, 120435), i criteri riconosciuti a livello internazionale sono i cosiddetti criteri di Amsterdam I – ACI (1990), Amsterdam II – ACII (1999), i criteri di Bethesda (1997) o i criteri di Bethesda modificati (AGA Medical Position Statement, 2001)(vedi LG AGA). I criteri di Amsterdam vengono utilizzati per la diagnosi di HNPCC su base clinica. I criteri di Bethesda sono utilizzati per individuare situazioni in cui può essere utile eseguire una preventiva analisi sul tessuto tumorale con lo scopo di evidenziare fenomeni di inattivazione dei geni HNPCC-associati; solo i casi che presentano tali caratteristiche vengono considerati come sospetti HNPCC ed indirizzati al successivo test genetico.

Le LG regionali fanno riferimento alle LG americane in cui più espressamente viene indicato l'utilizzo di tutti e tre i set di criteri.

Commento

Sono note diverse sindromi ereditarie associate ad un alto rischio di sviluppo di tumore colonrettale.

In questa prima versione delle LG regionali non è presente una trattazione specifica delle sindromi molto rare (es. s. di Peutz-Jeghers, Poliposi Giovanile, s. di Cowden) che sono diagnosticate in base a criteri riconosciuti a livello internazionale essendo caratterizzate dalla presenza di specifiche associazioni di manifestazioni cliniche, tumorali e non, in diversi apparati.

Tra le forme sindromiche, più frequente è la *Poliposi Adenomatosa Familiare (FAP- OMIM175000)* e le sue varianti cliniche, s. di Gardner e Poliposi Adenomatosa Familiare Attenuata (AFAP).

La FAP è compresa nell'elenco delle Malattie Rare riconosciute dal Ministero della Salute nel decreto n. 279 del 18 maggio 2001. Questo decreto prevede l'identificazione di Centri di Riferimento Regionali per le varie patologie che hanno compiti di certificazione, consulenza ai medici sul territorio e definizione dei percorsi diagnostico-assistenziali. Con delibera regionale n. 1413 del 22/11/2002, la Regione Liguria ha individuato il Centro di Riferimento Regionale per la FAP e s. di Gardner presso l'IST (Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro). Come già ricordato, detto centro ha prodotto un documento relativo ai "Percorsi diagnostico-assistenziali" (Versione 2003; inviato alla Regione nel luglio 2004) basandosi sulle due LG internazionali americane comprese nell'elenco delle LG internazionali di riferimento.

La forma più frequente di tumore colonrettale su base ereditaria non è associata a manifestazioni cliniche e/o associazioni di manifestazioni cliniche patognomoniche di malattia. L'acronimo inglese con cui essa viene oggi comunemente indicata è HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer, OMIM 114500, 120435) cioè 'cancro colon-rettale ereditario non associato a poliposi'. In alternativa, essa viene anche indicata come sindrome di Lynch dal nome del dott. Henry Lynch che negli anni '80 per primo sollecitò la comunità medico-scientifica a riflettere sull'ipotesi genetica per spiegare l'osservazione clinica di famiglie con un'evidente aggregazione di tumore colon-rettale non associato a poliposi (e di altri tumori).

I **criteri di Amsterdam I** (1990) sono stati definiti come criteri di ricerca per l'individuazione di famiglie con caratteristiche di aggregazione familiare di cancro suggestive della presenza di una mutazione ereditaria di tipo autosomico dominante (almeno 3 casi di tumore in parenti di primo grado tra di loro, su più di una generazione). Sulla base dei criteri ACI sono state selezionate le famiglie in cui è stato identificato il fenomeno tumorale dell'alta instabilità dei microsatelliti (MicroSatellite Instability- MSI) e dal 1994-1995 sono state successivamente identificate le mutazioni ereditarie dei geni del Mismatch Repair (MMR) MSH2, MLH1, MSH6 e PMS2. In circa l'80% delle famiglie con criteri ACI si osserva il fenomeno dell'alta instabilità dei microsatelliti a livello tumorale. Mutazioni ereditarie dei geni MMR sono identificabili nel 50-70% delle famiglie HNPCC.

Esistono, tuttavia, anche famiglie con mutazioni MMR che non rientrano nei criteri ACI. Due approcci sono stati sviluppati con l'obiettivo di individuare situazioni cliniche in cui effettuare il test genetico:

- un approccio è basato sulla storia familiare e parte dall'osservazione che in alcune famiglie con mutazione MMR si osserva un' aumentata frequenza di altri tumori (endometrio, piccolo intestino, uretere e pelvi renale, stomaco, ovaio, tumori cutanei sebacei), di doppi tumori e di tumori con diagnosi in età giovane (prima dei 50 anni);

- un approccio alternativo è quello di utilizzare il test MSI in un' ampia serie di situazioni cliniche ed indirizzare poi allo studio delle mutazioni germinali solo i casi in cui questo rivela un' alta instabilità.

I **criteri di Amsterdam II** (1999) prendono in considerazione l'aggregazione familiare di tumori non colon-rettali e 'sostituiscono' al tumore colon-rettale quei tumori per i quali si è osservato un maggior aumento nelle famiglie mutazione-positive (endometrio, piccolo intestino, uretere e pelvi renale ma non stomaco, ovaio, tumori cutanei sebacei).

I **criteri di Bethesda** (1998) sono stati sviluppati con l'intento di individuare situazioni in cui, pur in assenza di un' aggregazione familiare evidente, fossero presenti alcuni elementi suggestivi della presenza di mutazioni ereditabili dei geni MMR: presenza di doppi tumori, età di diagnosi al di sotto della fascia d'età in cui la malattia è frequente nella popolazione, presenza di 2 casi in parenti di primo grado di cui almeno uno in età giovane. L'età da prendere in considerazione come limite superiore per definire il gruppo di pazienti senza storia familiare era stata originariamente stabilita ai 45 anni. L'American Gastroenterological Association (AGA) in un suo documento successivo ha modificato questo limite a 50 anni (**Criteri di Bethesda modificati**, AGA Medical Position Statement, 2001).

I criteri ottimali devono essere sufficientemente 'stretti' da consentire di evitare il più possibile l'invio alla CGO-C/R di situazioni di familiarità per le quali oggi non è riconoscibile alcuna base genetica.

Sono anche stati sviluppati dei modelli che permettono una quantificazione della probabilità di identificare la s. di Lynch/HNPCC a partire da alcune variabili cliniche e molecolari (modello di Wijnen, modelli Amsterdam-plus e Alternative di Lipton, JCO 2004) ed essi sembrano avere maggiore sensibilità dei criteri di Amsterdam senza perdere troppo in specificità (meno dei criteri di Bethesda per esempio). Lo scopo di questi modelli è sia migliorare la nostra capacità di diagnosi di HNPCC che evitare indagini di laboratorio non necessarie; questi due obiettivi però sono spesso in conflitto e, di conseguenza, nessun modello ottimale è (per ora) emerso.

Si ritiene che, almeno in questa fase, sia indicato a livello regionale utilizzare a scopo assistenziale tutti i criteri individuati a livello internazionale per avviare l'iter diagnostico di identificazione /esclusione di HNPCC associata a mutazioni MMR: l'obiettivo è quello di arrivare a riconoscere la maggior parte delle situazioni a base ereditaria legate a mutazioni MMR al fine di individuare la gran parte dei soggetti a rischio liguri che potrebbero beneficiare del programma di sorveglianza per HNPCC. Si tratta infatti di un programma particolarmente 'intenso' che si discosta molto (per età d'inizio e per la frequenza degli esami) da quello consigliato ai soggetti con familiarità per tumore colon-rettale 'di tipo comune', cioè non riconducibile a forme a base ereditaria note.

A questo proposito è importante notare che la maggior parte delle situazioni di storia familiare di carcinoma del colon-retto non rientra nei criteri dell'alto rischio genetico e, pertanto, la domanda di prevenzione da parte di questo gruppo di persone deve essere eventualmente gestita dai medici di famiglia/altri specialisti facendo riferimento a LG specifiche per il rischio familiarità la cui trattazione esula dall'obiettivo di queste LG regionali.

1.1.1 UTILIZZO DEI CRITERI

L'utilizzo dei criteri di invio deve essere preceduto, e accompagnato, da iniziative di presentazione degli stessi ai medici sul territorio e deve essere oggetto di una periodica valutazione.

La proposta stessa dell'approfondimento genetico da parte del medico è da considerarsi parte di quel delicato processo comunicativo che è parte sostanziale della CGO-C/R.

RACCOMANDAZIONE (tipo A)

- **RACCOLTA DELLA STORIA FAMILIARE ONCOLOGICA.** La raccolta dell'anamnesi familiare dei parenti di primo grado (genitori, fratelli/sorelle, figli) fa parte della pratica medica corrente. Qualora emerga una storia di carcinoma del colon-retto, endometrio, piccolo intestino, uretere, pelvi renale è importante acquisire alcune ulteriori informazioni (età alla diagnosi, presenza di tumori multipli) che sono discriminanti per l'invio alla CGO-C/R. La storia familiare può cambiare ed è, quindi, importante che essa venga periodicamente aggiornata. Non è necessario in questa fase procedere all'acquisizione di documentazione scritta relativa ai casi di malattia riferiti.
- **PROPOSTA DI INVIO ALLA CGO-C/R.** E' necessario valutare i tempi e i modi più opportuni per suggerire l'avvio del percorso di CGO-C/R, in particolare nel caso in cui non sia il soggetto a portare il problema familiarità all'attenzione del medico. Devono essere raccolte le aspettative, e le preoccupazioni, delle persone con l'intento di rassicurarle (nella maggior parte dei casi la presenza di familiarità non cambia in modo importante il rischio di malattia che rimane sovrapponibile a quello delle persone della stessa età) fornendo loro la possibilità di ulteriori fonti di approfondimento personale (materiale informativo di varia tipologia, successivo colloquio dopo contatto del medico con il centro che offre CGO-C/R).
- **CONSULENZA PER I MEDICI SUL TERRITORIO.** E' importante che vengano previste modalità di consulenza diretta tra i medici sul territorio ed i medici genetisti che effettuano CGO-C/R al fine di assicurare una migliore applicazione dei criteri, sia rispetto alla loro applicabilità che alla gestione degli aspetti psico-sociali.

LG di riferimento

Le LG internazionali non contengono indicazioni particolari su questo aspetto.

Le LG regionali pongono l'accento sull'opportunità che il percorso di CGO sia avviato tenendo presente sia gli aspetti medici che gli aspetti psico-sociali.

Commento

La CGO-C/R rappresenta il percorso assistenziale specifico che permette di soddisfare in modo corretto una specifica richiesta del proprio assistito/a riguardo al significato, per sé e/o i propri cari, della storia oncologica familiare e/o personale di tumore del colon-retto.

Si pone tuttavia il problema di quanto il medico debba essere 'attivo' nella richiesta di informazioni al fine di individuare situazioni di rischio genetico di carcinoma colon-rettale quando non vi è un'esplicita domanda da parte dell'interessato/a. A differenza di altre sindromi genetiche, le evidenze disponibili indicano che il riconoscimento delle situazioni a base genetica di rischio di tumore colonrettale porta ad una significativa riduzione del rischio di sviluppare carcinoma colonrettale e della mortalità per questo tumore attraverso l'assunzione di protocolli intensi di sorveglianza e/o l'utilizzo della chirurgia profilattica. Dal punto di vista medico, quindi, vi è l'indicazione ad approfondire il sospetto di una base ereditaria della storia di malattia colon-rettale.

In generale, tuttavia, vi è anche da considerare l'impatto emozionale dell'ipotesi genetica. Essere portati a riflettere sulla possibilità di aver ereditato (o di trasmettere ai propri figli) un gene che ci rende a rischio di ammalarsi di cancro è una situazione inevitabilmente collegata ad una reazione di stress. Inoltre, spesso, le conoscenze su meccanismi genetici sono molto limitate. Ciò può portare ad un'interpretazione errata (ad esempio in senso deterministico) del rischio genetico collegato alla storia familiare. Il momento (ed il modo) con cui questo argomento viene affrontato dai medici può condizionare i comportamenti successivi perché diversa può essere la strategia utilizzata dalla persona per il superamento di questa situazione di stress (evitamento oppure risposte in base ad obiettivi personali).

I criteri devono essere presentati in modo 'semplice' per consentire l'individuazione di situazioni a sospetta base genetica da inviare alla CGO-C/R anche da parte di medici non specialisti in genetica oncologica. *E' prevedibile che in un certo numero di casi si avrà un'oggettiva difficoltà ad applicare i criteri (per la particolare struttura della famiglia e/o la mancanza di informazioni facilmente reperibili su alcuni familiari, la presenza di aggregazioni familiari di altri tipi di cancro).* Pertanto, devono essere previste modalità definite di superamento di tali difficoltà (es. consulenze a distanza tra medico di famiglia/altro specialista e medico genetista).

1.2 CONSULENZA GENETICA ONCOLOGICA

La consulenza genetica oncologica (CGO) è l'attività clinica che affronta il problema della prevenzione dei tumori e delle loro conseguenze in relazione al rischio genetico di malattia stimato in base alla storia familiare e personale.

RACCOMANDAZIONE (tipo A)

- **EQUIPE MULTIDISCIPLINARE E PERCORSI ASSISTENZIALI.** La CGO per le situazioni di alto rischio genetico di carcinoma del colon-retto (CGO-C/R) è una attività altamente specialistica che necessita di un'equipe composta da più figure professionali. Tra queste è indispensabile la figura del medico genetista con esperienza nel settore dell'oncologia. Inoltre, è importante che sia presente anche la figura dello psicologo con esperienza nei settori dell'oncologia e/o della genetica. All'interno di una responsabilità d'equipe è ipotizzabile che, a seconda delle problematiche specifiche della CGO-C/R, i colloqui diretti con l'utente coinvolgano solo alcune delle professionalità presenti. Ciò può avvenire attraverso la formalizzazione di varie tipologie di percorsi assistenziali.
- **COLLOQUIO INIZIALE.** Al momento del colloquio iniziale, devono essere valutate le motivazioni e l'effettiva intenzione del soggetto a procedere nella CGO-C/R. Il primo colloquio è infatti un momento che deve dare risposta a tre importanti domande che hanno contenuti medici e non medici: a) qual è la probabilità che la famiglia (o uno dei suoi rami) sia 'a rischio genetico' (diagnosi genetica); b) qual è la probabilità che il soggetto venuto in CGO-C/R sia portatore di una mutazione genetica (rischio individuale); c) quali sono le modalità di svolgimento delle fasi successive della consulenza, in particolare vi è o meno la proposta del test genetico (appropriatezza e fattibilità del test) e qual è la reale volontà della persona di effettuare il test genetico (scenari, medici e non medici, aperti dai possibili risultati del test e dalla mancata esecuzione del test).
- **TEST GENETICO.** La decisione di effettuare il test genetico deve essere presa solo dopo un adeguato counselling. Le persone che proseguono nel percorso di CGO-C/R debbono decidere se sono interessate o meno al test genetico (e/o se intendono

proporre l'esecuzione dello stesso alla persona affetta della famiglia indicata dal medico genetista) dopo aver avuto modo di comprendere le informazioni riguardanti la natura e i limiti tecnici del test proposto, i tempi di consegna dei risultati, conseguenze mediche e non mediche dei diversi risultati possibili del test e della mancata esecuzione del test, limiti e rischi delle opzioni preventive disponibili. In ogni momento l'interessato può cambiare idea riguardo l'esecuzione del test genetico o la volontà di conoscerne l'esito.

- **FOLLOW-UP.** Ai soggetti che hanno eseguito il test predittivo (appartenenti cioè a famiglie in cui è stata identificata la mutazione responsabile del rischio genetico di malattia) e ai soggetti a rischio appartenenti a famiglie con diagnosi clinica di sindrome ereditaria deve essere offerta la possibilità di essere seguiti nel tempo dall'equipe di CGO-C/R, direttamente o attraverso un'attività di consulenza e condivisione 'in rete' con i medici specialisti che operano sul territorio, mediante un programma che includa un supporto psicologico (in particolare nelle fasi immediatamente successive alla comunicazione del risultato del test genetico).
- **AUDIT.** Deve essere previsto un programma di controllo del processo di CGO-C/R che includa la valutazione degli aspetti medici, psicologici e sociali della consulenza e di ogni intervento ad essa correlato. Tutte le procedure del percorso di CGO-C/R (test genetico, esami di sorveglianza, etc.) devono essere soggette ad un programma di controllo di qualità.

LG di riferimento

Le LG internazionali concordano sulla necessità di effettuare un'appropriata consulenza genetica pre-test ma non fanno esplicito riferimento alle professionalità da includere nel team multidisciplinare.

Nelle LG regionali si è ritenuto importante specificare che le figure del medico genetista e dello psicologo sono componenti necessarie dello staff di un centro che offra CGO-C/R. E' parso anche ragionevole suggerire che nella pratica siano espressamente individuati percorsi in cui i vari specialisti intervengano in modo diverso poichè le situazioni di invio alla CGO-C/R sono molto eterogenee per quanto riguarda la complessità della gestione degli aspetti genetici, psico-sociali o di sorveglianza/riduzione del rischio di cancro.

Commenti

Nella parte generale delle LG regionali si fa riferimento alle LG della SIGU (Società Italiana di Genetica Medica) che individuano nella presenza di protocolli diagnostico-assistenziali e di una equipe multidisciplinare le condizioni minime per una CGO adeguata.

La presenza di un'equipe di specialisti si considera necessaria per poter offrire una gestione corretta di tutte le problematiche associate all'identificazione di un soggetto ad alto rischio di cancro. All'interno dell'equipe, il medico specialista in Genetica Medica, responsabile della diagnosi genetica, è affiancato dai genetisti di laboratorio per l'interpretazione delle analisi genetiche, dallo psicologo per le problematiche psicologiche e di relazione familiare, e dai medici specialisti per le problematiche cliniche connesse alle opzioni preventive. In assenza di evidenze su quali siano le modalità migliori per rispondere alla richiesta di CGO-C/R, si è ritenuto importante specificare che la formalizzazione di percorsi assistenziali può aiutare a razionalizzare l'utilizzo delle diverse risorse professionali disponibili. La valutazione nel tempo di tali attività pre-definite consentirà di ottenere informazioni utili alla successiva offerta di un servizio migliore e più efficiente.

Le LG inglesi raccomandano di istituire Registri di Patologia per FAP e HNPCC che abbiano anche la funzione di centri di riferimento per la consulenza genetica.

In Italia è già prevista l'istituzione di centri di riferimento per la FAP in quanto questa malattia è inserita nell'elenco delle patologie rare (decreto di istituzione della Rete Nazionale Malattie Rare, maggio 2001).

1.2.1 CONTENUTI E MODALITA'

I contenuti e le modalità di effettuazione della CGO-C/R devono essere illustrati nelle loro linee generali nel momento in cui viene proposta / richiesta una CGO.

Durante lo svolgimento delle varie fasi della CGO-C/R, debbono essere adeguatamente forniti sia i contenuti di tipo informativo (inclusi i limiti dei test e delle opzioni disponibili) che quelli di counseling (relativi agli aspetti personali più rilevanti messi in gioco dalla diagnosi genetica).

RACCOMANDAZIONE (tipo A)

- **INFORMAZIONI SUI CONTENUTI PRIMA DELLA CGO-C/R.** Le persone inviate in CGO-C/R devono ricevere prima del colloquio materiale informativo standard che descriva il processo della CGO-C/R, le informazioni da raccogliere prima del colloquio, gli argomenti che verranno discussi e un breve materiale educativo sui tumori ereditari del colon-retto e sui test genetici disponibili.
- **ASPETTATIVE E PREOCCUPAZIONI.** Devono essere raccolte le aspettative e le preoccupazioni delle persone che si presentano in CGO-C/R attraverso l'acquisizione di informazioni relative alle motivazioni personali e alle conoscenze già in possesso sulla genetica e sulla prevenzione oncologica.
- **STORIA FAMILIARE.** Deve essere raccolta una storia familiare almeno fino ai parenti di terzo grado; per un'accurata valutazione del rischio è importante avere informazioni sull'età alla diagnosi dei familiari affetti e sull'età attuale dei familiari non affetti. La validazione dei casi riferiti mediante acquisizione della relativa documentazione clinica deve essere sempre effettuata ove possibile.
- **STIMA DEL RISCHIO.** Deve essere offerta una stima del rischio individuale che sia accompagnata da informazioni sulle incertezze ad essa collegate. Inoltre, questa stima deve essere presentata secondo più modalità (es. un rischio numerico e un rischio qualitativo).
- **OPZIONI PREVENTIVE.** Deve essere offerta una discussione dei vantaggi e dei limiti connessi alle opzioni mediche disponibili per la riduzione del rischio del carcinoma colon-rettale. Devono, inoltre, essere date informazioni generali sulla storia naturale e sulle possibilità terapeutiche che si aprono a seguito della diagnosi di tali patologie.
- **RELAZIONE SCRITTA.** Al termine della CGO-C/R diagnostica, deve essere inviata una relazione scritta sui contenuti che includa l'informazione sul rischio individuale e le opzioni di sorveglianza/riduzione del rischio ritenute appropriate.

LG di riferimento

Le LG internazionali non contengono raccomandazioni dettagliate su questi aspetti.

Le LG regionali fanno riferimento alle LG generali sulla CGO (vedi parte generale).

Commenti

Le raccomandazioni relative ai contenuti e alle modalità pongono in risalto la necessità di dedicare estrema attenzione all'aspetto comunicativo sia durante i colloqui che mediante l'utilizzo di materiale scritto pre- e post-CGO che può essere condiviso dall'utente con altri medici o persone di fiducia. L'obiettivo della CGO-C/R è, infatti, aiutare le persone a gestire le informazioni ricevute in modo corretto sia nel caso in cui si arrivi ad una diagnosi genetica sia nel caso (più frequente) in cui i test disponibili non siano informativi. In quest'ultimo caso ad esempio una cattiva comunicazione può generare false rassicurazioni (= la mancata diagnosi genetica equivale ad assenza di rischio) e, conseguentemente, comportamenti che trascurino altri tipi di evidenze (rischio per età, rischio per familiarità di tipo comune).

1.2.2 TEST GENETICO

La responsabilità della proposta del test genetico è del genetista operante nell'equipe di CGO-C/R. L'indicazione al test genetico si basa sulla presenza dei criteri di diagnosi elencati al punto 1.1 che deve essere valutata in riferimento alla situazione specifica a cui essi sono confrontabili (es. dimensioni della famiglia, qualità delle informazioni disponibili). L'esecuzione del test genetico deve essere valutata caso per caso quando il test genetico non sia proposto dal genetista ma venga ugualmente richiesto dalla persona adeguatamente informata in colloqui di CGO-C/R

Il test genetico deve essere eseguito in un laboratorio specialistico con esperienza nel settore e che partecipi a controlli di qualità secondo le direttive dell'accordo stato-regioni sulle strutture di genetica (vedi parte generale).

L'interpretazione del risultato del test genetico ai fini clinici è responsabilità del medico genetista che fornisce la CGO-C/R (vedi parte generale).

RACCOMANDAZIONE (tipo A)

Ove possibile, il test genetico per la ricerca di mutazioni ereditabili (germinali) in geni associati ad alto rischio di cancro colon-rettale (APC, MYH, MSH2, MLH1, MSH6, ecc.) deve essere condotto inizialmente su un familiare affetto da tumore.

Il test genetico è infatti un processo a due fasi:

- **FASE 1. Ricerca della mutazione in un familiare affetto.**

La ricerca di mutazione deve tendere all'utilizzo di metodi che consentano l'individuazione di alterazioni codificanti con una sensibilità vicina al 100%; l'intero gene deve essere analizzato. Quando il significato della mutazione identificata nel malato rimane incerto (test dubbio), l'eventuale esecuzione del test genetico in altri membri della famiglia deve essere proposta al solo scopo di chiarire il ruolo biologico di quella mutazione e non come test di tipo predittivo. Quando il test genetico sul malato non porta all'identificazione di alcuna mutazione, il test viene considerato non conclusivo per l'interpretazione della storia di quella famiglia i cui membri non potranno sapere se c'è un gene alterato in famiglia (test non informativo).

Nel sospetto di HNPCC, le metodiche disponibili per l'individuazione di tumori con difetto funzionale dei geni del riparo del DNA HNPCC-associati (test MSI, analisi immunoistochimica delle proteine MMR) possono essere d'aiuto nel migliorare l'efficienza del successivo test genetico. Queste analisi consentono di valutare se nel tumore è presente o meno un fenomeno che è caratteristico ma non esclusivo dei tumori associati ad un difetto

ereditario dei geni MMR; pertanto, l'interpretazione del risultato di tali analisi relativamente all'ipotesi di HNPCC è complessa e dipende anche dal grado di approfondimento con cui queste analisi possono essere eseguite.

E' necessario quindi che l'utilizzo a scopo clinico del test MSI e dell'analisi immunoistochimica delle proteine MMR sia definito all'interno di specifici protocolli di comportamento.

- **FASE 2. Test predittivo (test su un individuo sano).**

Quando una mutazione ereditaria viene identificata in un familiare affetto, è possibile mettere a disposizione dei parenti consanguinei un test specifico di mutazione che valuta la presenza o meno nei singoli membri della famiglia di quel preciso difetto genetico.

Il test genetico predittivo per forme di predisposizione al tumore del colon-retto può essere proposto anche ad individui minorenni nel caso di poliposi familiare classica (FAP), in relazione all'opportunità di conoscere il genotipo del singolo individuo nella fascia d'età consigliata per l'inizio dei controlli (10-15 anni).

LG di riferimento

Le LG internazionali contengono raccomandazioni sostanzialmente sovrapponibili su questo aspetto anche se solo le LG americane indicano in modo esplicito l'utilizzo del test MSI (o anche dell'immunoistochimica delle proteine MMR nelle LG NCCN) nei pazienti che soddisfano i criteri modificati di Bethesda per identificare i casi in cui è indicata l'esecuzione del test genetico sui geni MMR.

Commenti

Le raccomandazioni relative al test genetico ribadiscono la necessità di procedere al coinvolgimento nella CGO-C/R di un familiare affetto da tumore al fine di poter avviare l'esecuzione di un test genetico che possa essere d'aiuto nella valutazione del rischio individuale. Una gran parte di storie personali/familiari di carcinoma del colon-retto suggestive per la presenza di una predisposizione di tipo ereditario in un singolo gene maggiore non sono attribuibili ai geni noti. Pertanto, è necessario per prima cosa capire se in quella singola famiglia siano rilevabili mutazioni nei geni oggi analizzabili andando a studiare il DNA di una persona della famiglia che ha sviluppato la malattia con le caratteristiche più tipiche per le forme a base ereditaria (età giovane, tumori multipli). Se analizziamo per primo un soggetto sano, in caso di test 'negativo' non potremo distinguere tra due situazioni del tutto diverse: - il soggetto non ha ereditato la mutazione presente in famiglia (quindi, non è a rischio aumentato); - il soggetto appartiene ad una famiglia in cui è presente una mutazione non rilevabile dal test (quindi, è a rischio aumentato anche se quel test è negativo).

Nel sospetto di HNPCC, il test MSI svolge un ruolo importante come marcatore utile nella selezione dei casi in cui è ipotizzabile la presenza di una mutazione ereditaria dei geni MMR perchè il coinvolgimento di tali geni può essere ragionevolmente escluso quando il test non rivela un'alta instabilità dei microsatelliti nel tessuto tumorale (falsi negativi del test MSI sono stati riportati; una causa dimostrata di falso negativo è la scarsa componente di cellule neoplastiche della specifica sezione istologica del tumore utilizzata per il test MSI). Il pannello di marcatori utilizzato a livello internazionale è stato definito nell'ambito di un workshop internazionale (Bethesda, 1996)(allegato 11). Esso è stato sviluppato espressamente per la ricerca del fenomeno di alta instabilità nei tumori colon-rettali e vi sono studi che suggeriscono che non sia ugualmente valido per altri tipi di tumore.

Il test MSI è più esattamente un marcatore del particolare fenomeno di instabilità genetica associato a difetti funzionali dei geni MMR e può risultare positivo anche in presenza di fenomeni di inattivazione somatica, e non ereditaria, di questi geni (nella maggior parte dei casi ipermetilazione del promotore del gene MLH1).

La positività del test MSI, quindi, è associata ad una maggiore probabilità di diagnosi genetica ma non deve essere confusa con la positività di un test genetico condotto direttamente sui geni MMR.

Lo studio mediante immunistochemica delle proteine MMR può essere d'aiuto nell'indirizzare il successivo studio molecolare perché la perdita di espressione delle proteine MSH2 o MSH6 è suggestiva della presenza di una mutazione germinale in tali geni. La mancata espressione della proteina MLH1 è invece tipica dei casi in cui l'instabilità dei microsatelliti è legata a fenomeni somatici; in assenza di storia familiare altamente indicativa di HNPCC, l'origine ereditaria dei casi con difetto d'espressione MLH1 può essere meglio valutata eseguendo un test molecolare che riconosce la presenza del fenomeno di ipermetilazione del promotore MLH1.

Nel sospetto di HNPCC ma in assenza di criteri clinici o di una mutazione ereditaria identificabile, uno dei modi per discriminare meglio tra origine ereditaria e somatica del fenomeno MSI è quello di analizzare più tumori della stessa famiglia. L'approfondimento può essere utile perché sappiamo che molte mutazioni MMR non vengono riconosciute dai test genetici standard.

Le LG regionali raccomandano la definizione di protocolli operativi sulla base delle risorse disponibili in quanto l'algoritmo decisionale nel sospetto di HNPCC risulta complesso e dipende grandemente dalle disponibilità operative di varie metodologie d'analisi, molecolare ed immunistochemica.

1.3 FOLLOW-UP

Dopo la fase diagnostica, vi è la necessità di fornire ulteriori prestazioni assistenziali sia alla persona che ha concluso l'iter diagnostico ed inizia quello di prevenzione sulla base della valutazione genetica effettuata, sia ai suoi familiari che potenzialmente sono interessati ad iniziare l'iter diagnostico.

RACCOMANDAZIONE (tipo A)

- **Dopo la fase di valutazione del rischio individuale (che include la risposta del test genetico ove questo venga eseguito), deve essere proposta la possibilità di essere seguita nel tempo dall'equipe di CGO-R/C. Nelle fasi immediatamente successive alla comunicazione dell'esito del test genetico deve essere assicurata la possibilità di un supporto psicologico. Nel tempo, deve essere aiutata la fruizione corretta delle informazioni disponibili dopo la prima CGO-R/C all'interno del gruppo familiare allargato.**
- **Dopo la fase di valutazione del rischio individuale devono, inoltre, essere fornite indicazioni sulle modalità di accesso alle strutture in grado di assicurare un'adeguata gestione delle attività cliniche previste dai programmi di prevenzione/riduzione del rischio. L'organizzazione delle stesse deve tenere conto delle peculiari problematiche mediche e non mediche presenti in questa tipologia di utenti ad alto rischio (sorveglianza in più organi, con più metodiche e con intervalli brevi).**

LG di riferimento

Le LG internazionali contengono raccomandazioni sostanzialmente sovrapponibili su questi aspetti.

Le LG regionali ribadiscono la necessità di considerare la CGO come un tipo di intervento che non è limitato ad una singola persona ma coinvolge un'intera famiglia e prosegue nel tempo (vedi anche parte generale).

Commenti

Sulla base dei criteri individuati in queste LG, alla CGO-R/C dovrebbero accedere solo quelle (poche) persone che presentano una storia personale/familiare di carcinoma del colon-retto (o dell'endometrio) che fa sospettare la presenza di una base genetica nota.

Questi soggetti presentano un rischio di malattia più elevato della popolazione generale, soprattutto in giovane età. Il riconoscimento di un alto rischio in soggetti (anche solo su base anamnestica, in presenza di un test genetico non informativo) necessita di una gestione specialistica sia degli aspetti medici (programmi di sorveglianza/riduzione del rischio) che di quelli non medici (percezione ed adattamento dell'individuo relativamente al 'rischio genetico' proprio e/o dei suoi familiari, es. figli) al fine di affrontare adeguatamente i momenti di criticità (es. necessità di approfondimenti dopo un controllo di routine, diagnosi di carcinoma nel soggetto o in un familiare) e di ridurre i possibili danni iatrogeni, inclusi quelli di tipo psico-sociale.

1.4 PREVENZIONE

Presupposti indispensabili alla realizzazione nel tempo di un migliore utilizzo delle opzioni preventive disponibili, per ogni singola persona a rischio genetico, sono sia l'esperienza nelle specifiche problematiche cliniche da parte dei singoli operatori coinvolti nell'esecuzione delle procedure diagnostiche che la presenza di un approccio multidisciplinare al problema (vedi parte generale).

RACCOMANDAZIONE (tipo A)

- **SORVEGLIANZA COLON-RETTO.** In presenza di un rischio genetico di carcinoma colon-rettale deve essere proposta una sorveglianza mediante colonscopia totale. L'età d'inizio e la frequenza dei controlli successivi, in assenza di lesioni, è diversa per le varie forme note. L'obiettivo della sorveglianza endoscopica è ridurre l'incidenza di cancro colonrettale in questi soggetti attraverso l'identificazione delle lesioni benigne (adenomi) in fase asintomatica e la loro rimozione (per via endoscopica o chirurgica).
- **OPZIONI CHIRURGICHE COLON-RETTO.** La colectomia totale o la proctocolectomia totale a scopo preventivo devono essere discusse con pazienti a rischio genetico che presentino patologia colonrettale benigna o maligna.
- **SORVEGLIANZA ALTRI ORGANI.** La presenza di un rischio genetico di carcinoma colon-rettale può essere associata ad un aumentato rischio di cancro in altre sedi. Il tipo di patologia e/o l'entità del rischio variano a seconda della forma ereditaria. Di conseguenza la programmazione dei controlli clinico-strumentali deve essere inserita in un piano personalizzato di sorveglianza a partire dalla diagnosi genetica, clinica e/o molecolare.

LG di riferimento

Le LG di riferimento contengono indicazioni sostanzialmente sovrapponibili. I programmi di sorveglianza per i tumori non colon-rettali vengono oggi proposti in mancanza di solide evidenze scientifiche; su questi aspetti, pertanto, le LG riportano il consenso tra gli estensori delle stesse.

Commenti

Studi condotti su soggetti a rischio di FAP hanno dimostrato che l'utilizzo della sorveglianza endoscopica e della chirurgia profilattica consente di ridurre in modo significativo il rischio di questi pazienti di sviluppare cancro colon-rettale mantenendo una buona qualità di vita. L'utilizzo di questi approcci preventivi sta facendo emergere come problemi clinici importanti altre manifestazioni di malattia quali l'adenomatosi duodenale e il rischio di sviluppo di desmoidi addominali. La gestione clinica di questi pazienti è complessa e richiede spesso valutazioni multidisciplinari presso centri con esperienza nel trattamento di questo tipo di patologia rara. Come già ricordato, nell'ambito della Rete Malattie Rare, esiste in Liguria c/o l'IST un Centro di Riferimento per la FAP - s. di Gardner (vedi allegato) che ha tra i suoi obiettivi quello di fornire consulenza e aggiornamento ai medici sul territorio al fine di assicurare una miglior gestione dei casi critici (es. attraverso la richiesta di consulenza o l'invio del paziente stesso presso centri di riferimento extra-regionali o internazionali).

Studi sui soggetti a rischio HNPCC hanno dimostrato che la sorveglianza endoscopica riduce in modo significativo il rischio di sviluppare cancro del colon-retto. In questi soggetti la colectomia totale a scopo profilattico viene oggi discussa anche per soggetti senza lesioni colonrettali ma con mutazione a sicuro significato patologico perché alcune evidenze suggeriscono che nella tumorigenesi HNPCC il passaggio da adenoma a carcinoma sia accelerato; non vi sono tuttavia oggi dati che consentano di valutare i reali vantaggi di questo tipo di scelta rispetto ad un atteggiamento più conservativo. In accordo, le LG internazionali suggeriscono di discutere questa opzione presentando i pro e i contro delle due opzioni ai soggetti interessati.

1.4.1 OPZIONI DI PREVENZIONE

I programmi di prevenzione ritenuti appropriati per i soggetti a rischio genetico individuabili dopo la CGO-R/C diagnostica sono illustrati nelle loro linee generali già in fase di discussione dei contenuti della CGO-R/C (limiti e vantaggi delle varie opzioni).

RACCOMANDAZIONE (tipo A)

FAP

ORGANO	AZIONE	MODALITA'
COLON-RETTO	Rettosigmoidoscopia	<ul style="list-style-type: none"> - nei soggetti a rischio quando il test genetico non è informativo, dai 10-15 anni d'età - ogni 12 mesi fino ai 24 anni - ogni 2 anni fino ai 34 anni - ogni 3 anni fino ai 44 anni - ogni 3-5 anni dai 45 ai 55 anni
	Colonscopia totale	<ul style="list-style-type: none"> - nei soggetti con mutazione APC come primo esame a 10-15 anni d'età - nei soggetti con due mutazioni MYH dai 13-15 anni o 10 anni prima del caso di poliposi più giovane in famiglia
	Chirurgia profilattica	<ul style="list-style-type: none"> - alla diagnosi di adenomi (comunque entro i 25 anni) - discussione interdisciplinare e scelta informata del paziente sul tipo di chirurgia (conservazione o meno del

		retto)
	Follow-up del retto dopo colectomia totale	- annuale
	Follow-up della tasca ileale e dell'ileo terminale dopo ileo-ano-anastomosi	- annuale
STOMACO E DUODENO	Esofago-gastro-duodenoscopia	- in pazienti FAP asintomatici, primo esame ai 20 anni o al momento della programmazione dell'intervento di colectomia profilattica - successivi esami /trattamenti in base allo Stadio di Spigelman

AFAP

ORGANO	AZIONE	MODALITA'
COLON-RETTO	Colonscopia totale	- a partire dai 13-15 anni d'età o 10 anni prima del caso piu' giovane: - ogni 4 anni fino ai 28 anni - ogni 3 anni dai 29 anni in poi
	Chirurgia profilattica	- alla diagnosi valutazione chirurgica personalizzata, discussione interdisciplinare e scelta informata del paziente
STOMACO E DUODENO	Esofago-gastro-duodenoscopia	- in pazienti AFAP asintomatici, primo esame al momento della diagnosi - successivi esami /trattamenti in base allo Stadio di Spigelman

HNPCC

ORGANO	AZIONE	MODALITA'
COLON-RETTO	Colonscopia totale	- a partire dai 25 anni (o 5 anni prima del caso piu' giovane) - entro i 2 anni (ogni anno per i portatori di mutazione)
	Colectomia totale a scopo profilattico	- valutazione chirurgica personalizzata, discussione interdisciplinare e scelta informata del paziente in caso di: a) adenomi, specie se multipli o con caratteristiche che li rendono meno adatti alla rimozione completa per via endoscopica b) carcinoma coloretale singolo

UTERO	Ecografia transvaginale	- discutibile come opzione a partire dai 25-35 anni, ogni anno
	Chirurgia profilattica	- discutibile dopo completamento della famiglia o in occasione di altra chirurgia addominale
ALTRO	Opzioni di sorveglianza in altre sedi (piccolo intestino, vie urinarie, stomaco, ovaio)	- discutibili in presenza di storia familiare di tumori HNPCC-associati

LG di riferimento e commenti

Le 5 LG internazionali presentano alcune differenze rispetto all'età d'inizio e la frequenza della sorveglianza nei soggetti a rischio.

Per quanto riguarda la FAP (e AFAP), le LG regionali fanno riferimento alle LG americane utilizzate nella stesura dei percorsi diagnostico-assistenziali già elaborati dal Centro di Riferimento regionale della Rete Malattie Rare (allegato 10).

Per quanto riguarda la HNPCC, le LG regionali fanno riferimento alle LG inglesi ed australiane.

Le opzioni riguardanti la chirurgia profilattica o la sorveglianza in sedi extra-colonrettali sono discusse nelle LG internazionali sostanzialmente sulla base dell'opinione degli esperti, in assenza di specifici dati sui pro e contro delle varie scelte. In accordo, le LG regionali riportano tali opzioni come discutibili dall'equipe di CGO-R/C (ovvero da personale 'esperto' nelle problematiche che si vanno a discutere e nel contesto di un processo decisionale assistito e consapevole).