

Guida alla consulenza genetica

Sindrome di Lynch



Motivazione e obiettivi

- Che cosa si aspetta da questo colloquio?
- Ha delle aspettative concrete?
- Ha delle domande specifiche da porci?



Contenuti del colloquio

Contesto

- Malattie tumorali familiari - ereditarie?
- Basi della genetica e dell'ereditarietà

Costruzione dell'albero genealogico

- Probabilità della presenza di una mutazione genetica?

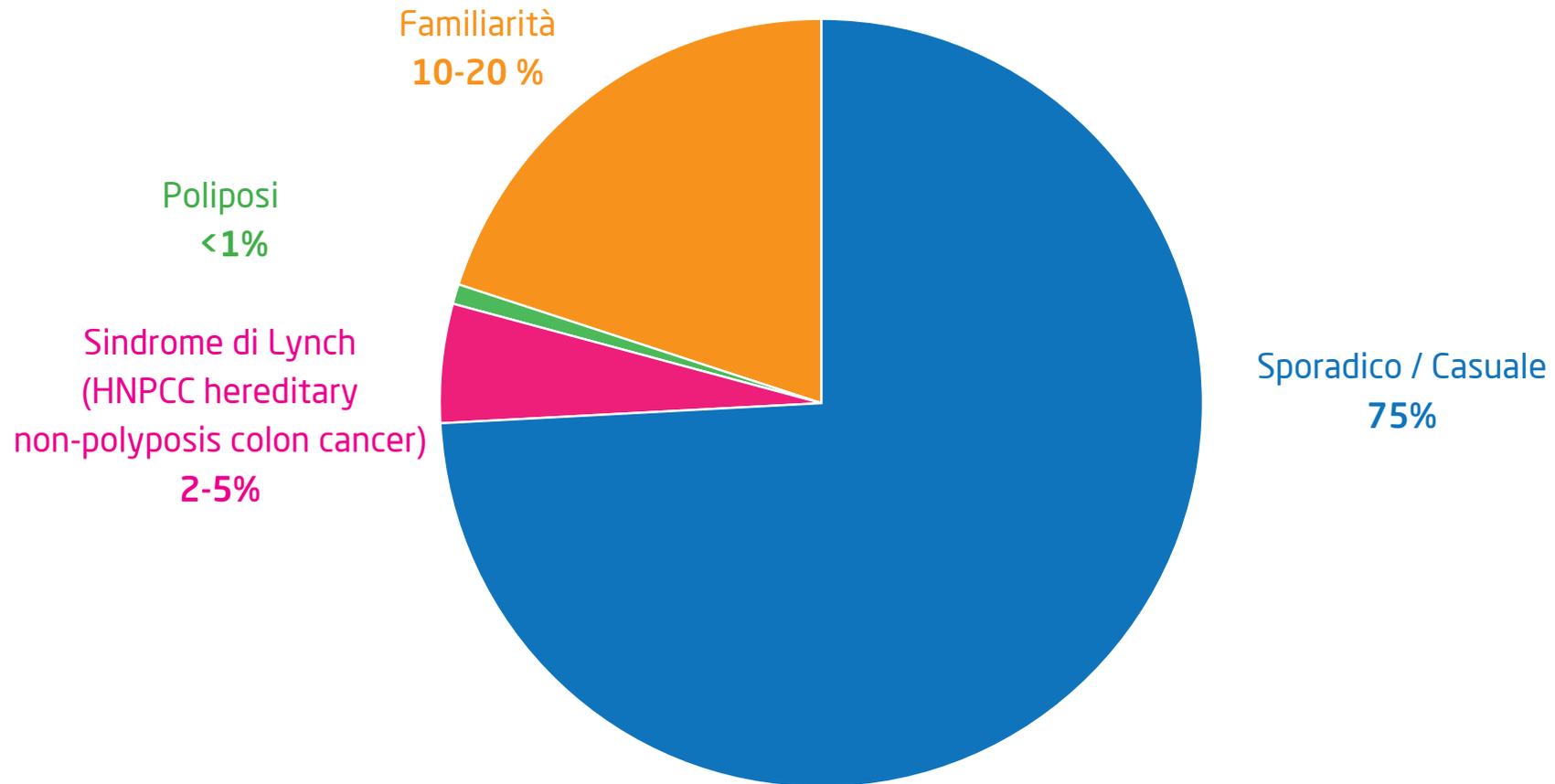
Consulenza genetica

- Svolgimento di un test genetico
- Basi giuridiche

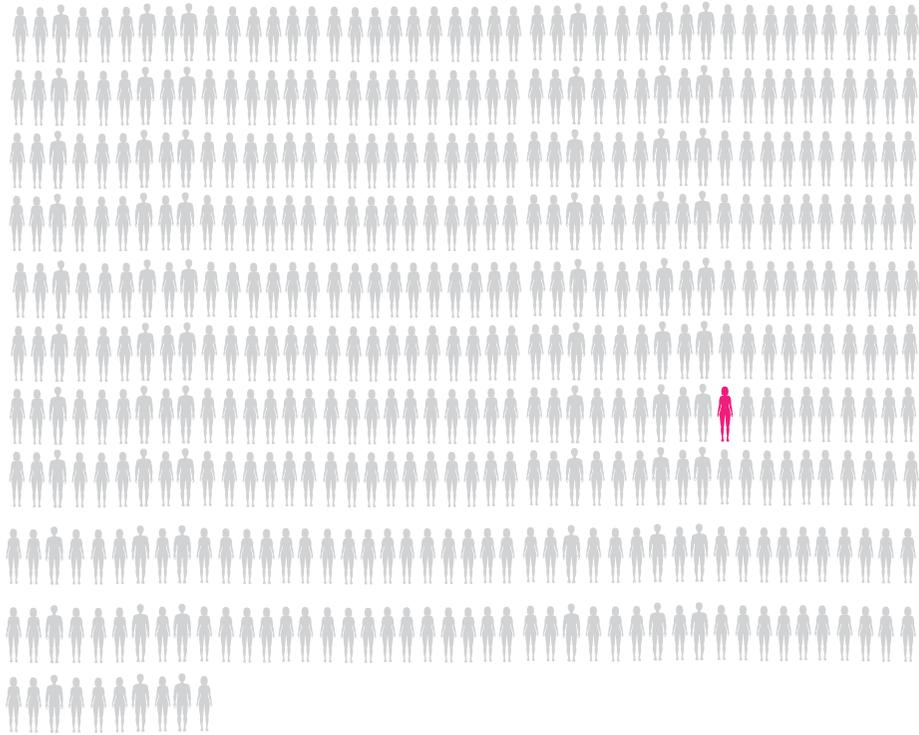
Conseguenze personali derivanti dai risultati del test

- Possibili risultati del test
- Come procedere in caso di aumentato rischio per tumori?

Cause del tumore al colon



Sindrome di Lynch nella popolazione

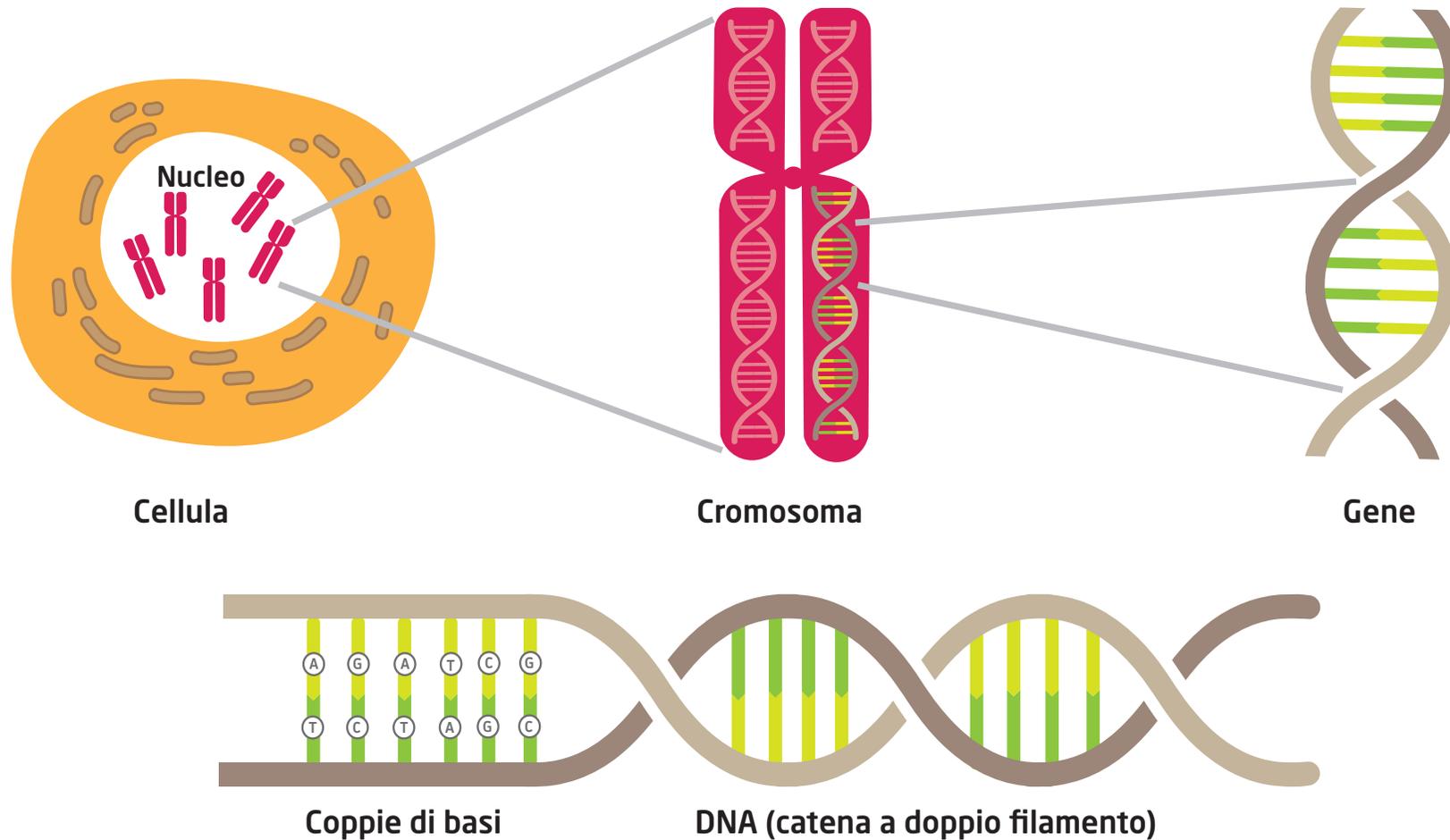


- rara, 1:270 - 1:440 nella popolazione
- riguarda ca. 3% dei pazienti con tumore al colon
- riguarda ca. 5% dei pazienti con tumore all'utero
- sindrome ereditaria più frequente per i tumori al colon e all'utero

Quando si sospetta una causa ereditaria?

- Tumore al colon in età giovane (<50 anni), localizzazione destra
- Multipli tumori coloretali
- Tumore al colon e altri tumori dello spettro della Sindrome di Lynch: tumore all'utero, tumore alle ovaie, tumore allo stomaco, tumore all'intestino tenue, tumore al pancreas, tumore all'uretere/alla vescica, ecc.
- Tumore all'utero <60 anni
- Accertata instabilità dei microsatelliti o perdita dell'espressione delle proteine nel tessuto tumorale
- Più casi in famiglia di tumori riconducibili alla Sindrome di Lynch

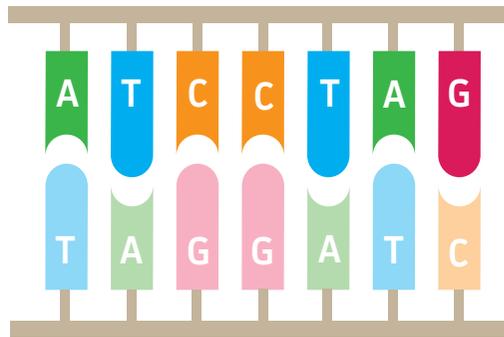
Basi della genetica



I geni come base per la formazione delle proteine



Gene



Copie di basi / nucleotidi



Proteina



Ricetta

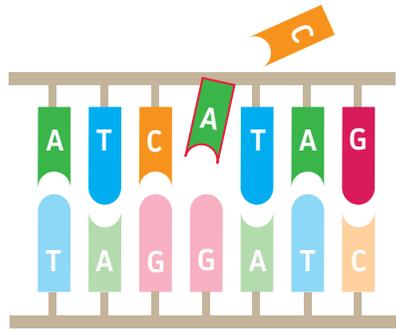


Ingredienti



Torta

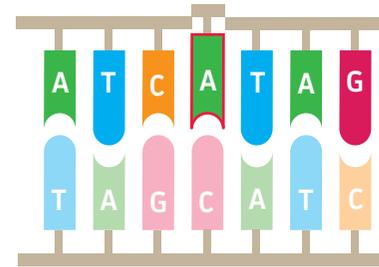
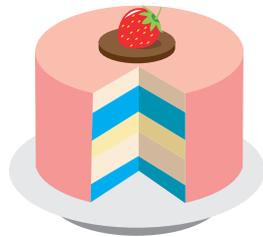
Conseguenze di una mutazione genetica



Mutazione



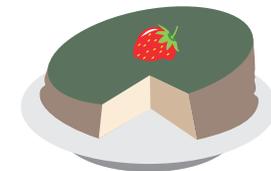
Ingrediente sbagliato



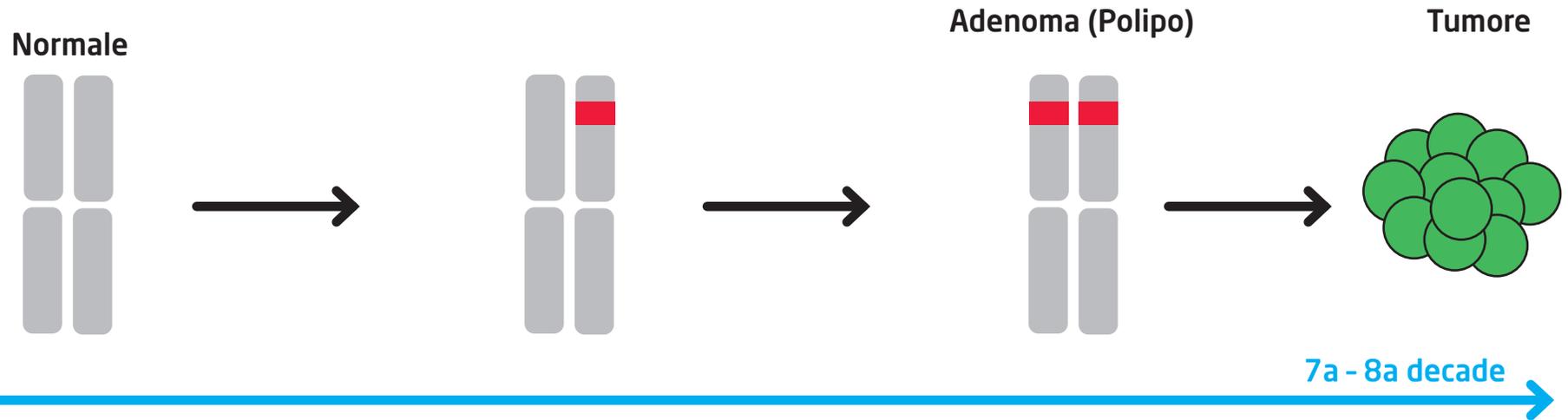
Mutazione



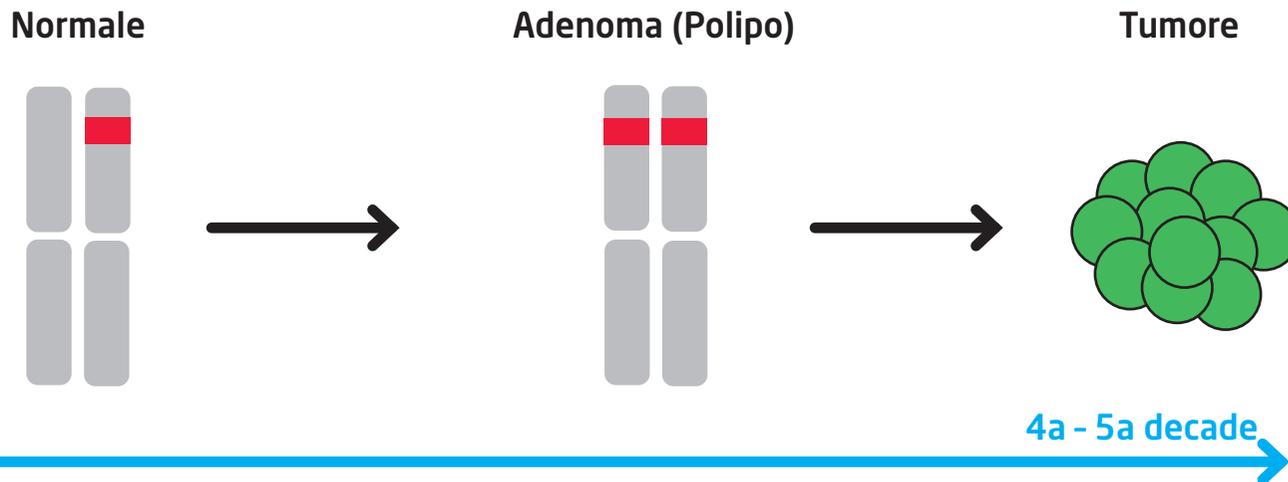
Ingrediente mancante



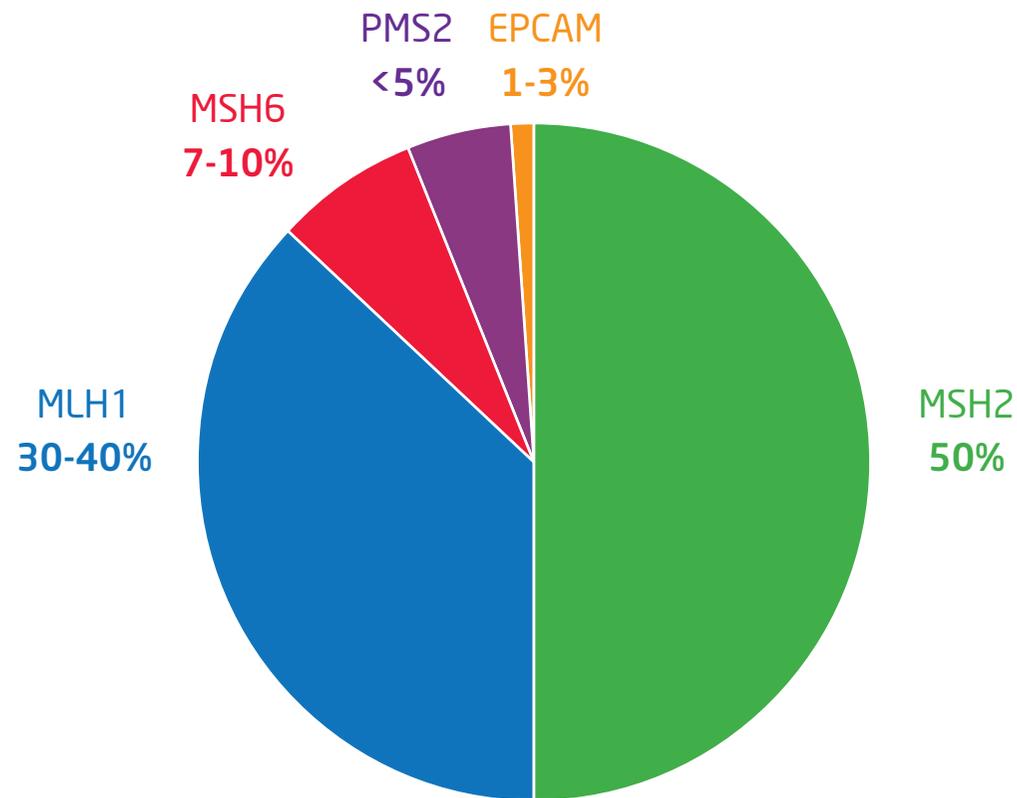
Tumore colorettaie sporadico



Tumore colorettaie ereditario



Mutazioni genetiche nella Sindrome di Lynch



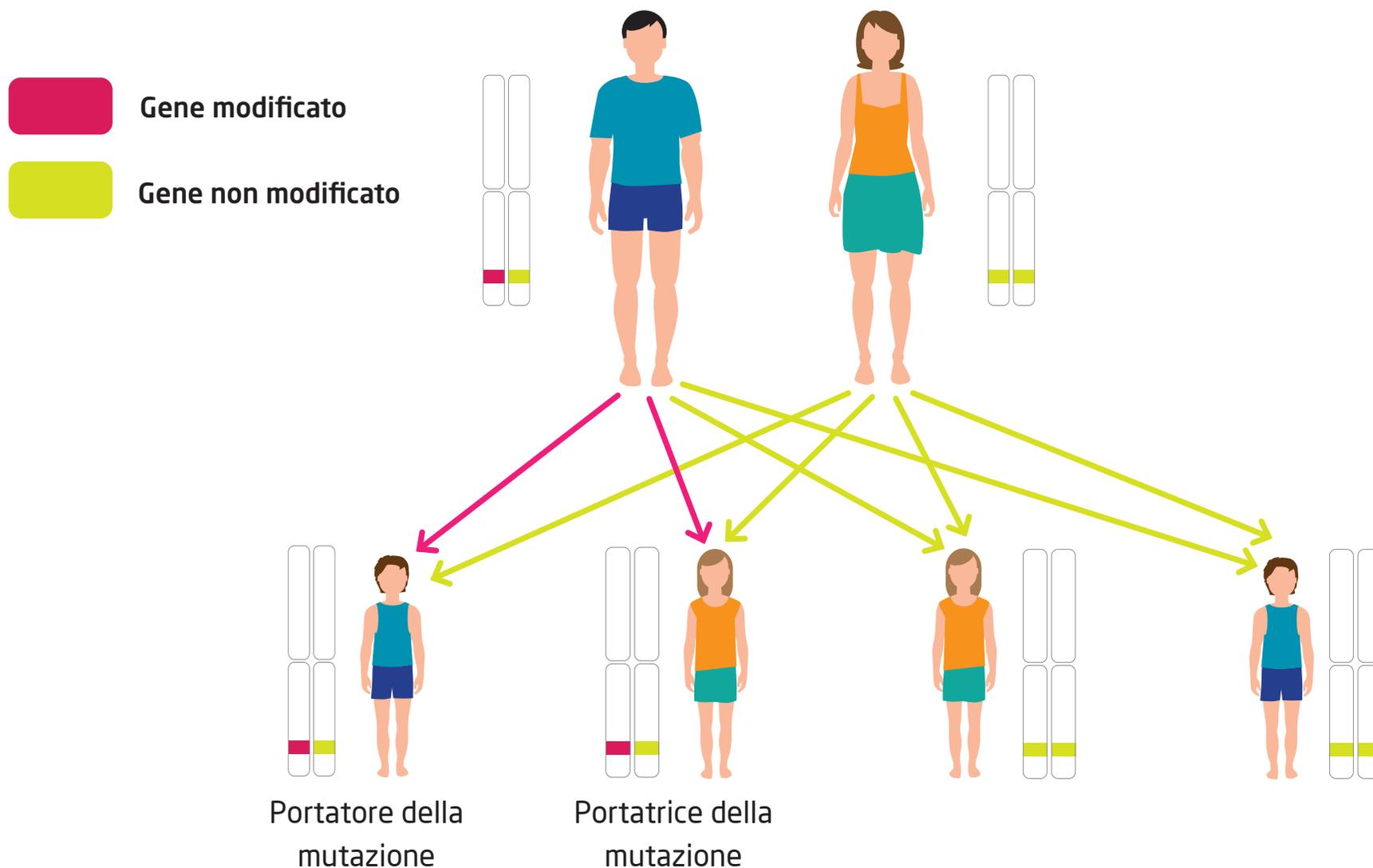
Mutazione in un gene di riparazione del DNA (MLH1, MSH2/EPCAM, MSH6, PMS2)

→ porta alla perdita della relativa proteina risp. all'instabilità dei microsatelliti nel tessuto tumorale

Referenza: Tuttlewska et al. Hereditary Cancer in Clinical Practice 2013

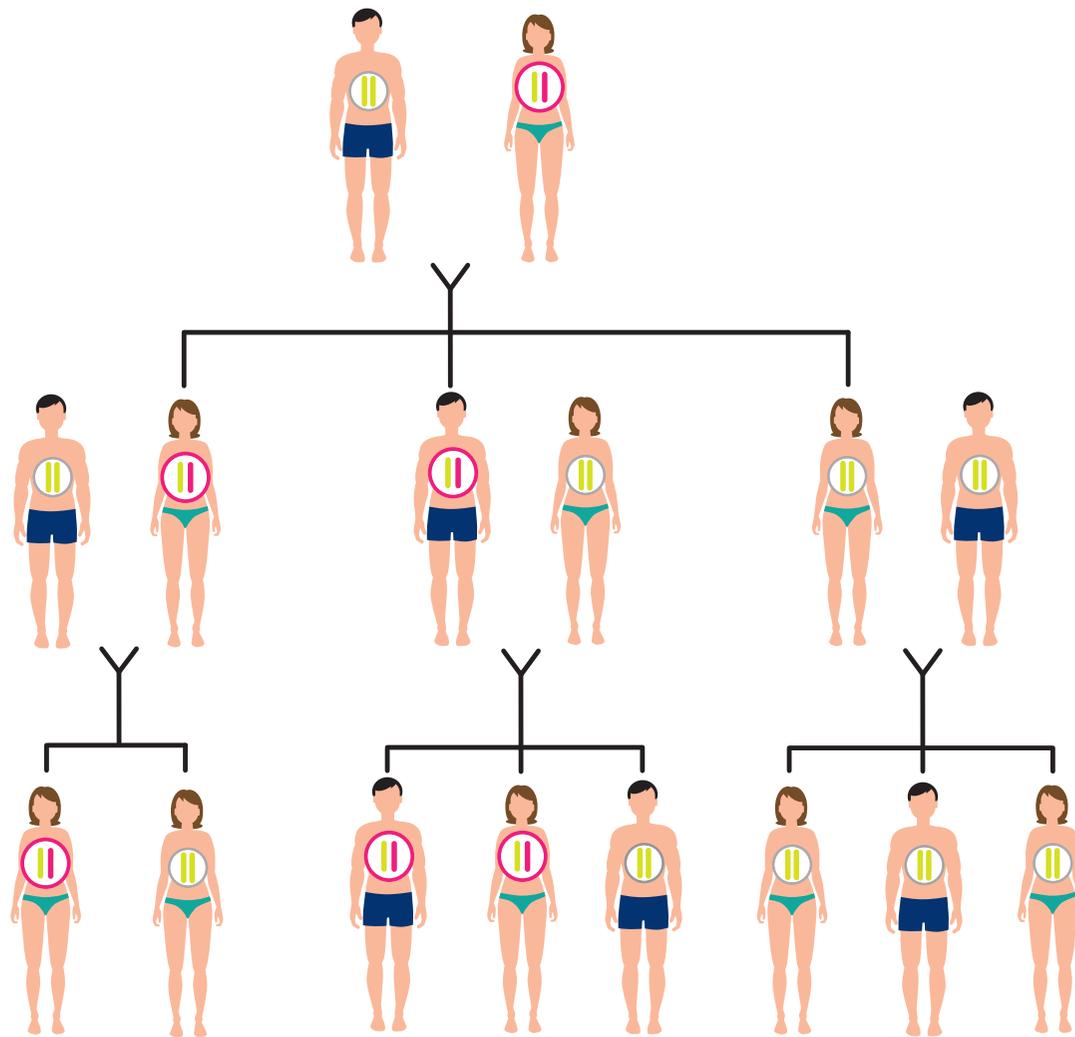
Trasmissione autosomica dominante

Si trasmette alla generazione successiva con il 50% di probabilità



Gene non modificato

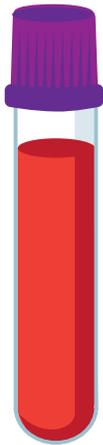
Gene modificato



Albero genealogico



Procedimento di un test genetico



Prelievo di sangue



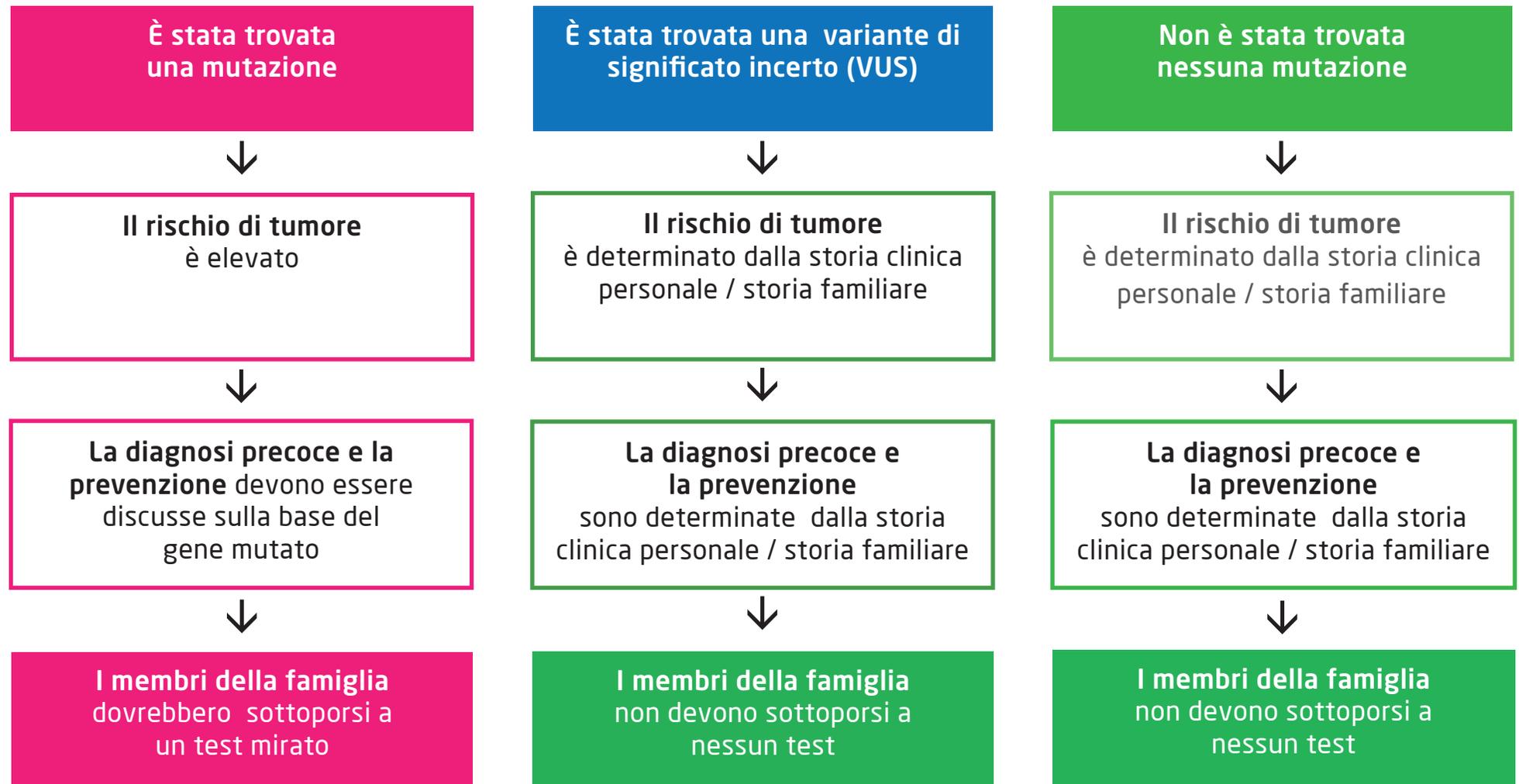
Analisi genetica



Discussione dei risultati nell'ambito di una consulenza genetica

- Prestazione obbligatoria a carico della cassa malati se le direttive svizzere sull'indagine genetica sono adempiute.
- Prima del test deve essere fatta una richiesta di garanzia alla cassa malati per la copertura dei costi.

Che cosa significa il risultato del mio test?



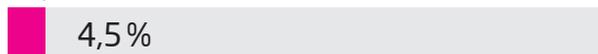
Sindrome di Lynch - Rischio di sviluppare un tumore nell'arco della vita nei portatori di mutazione

Tumore al colon

Sindrome di Lynch

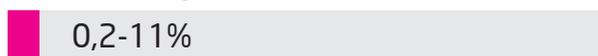


Popolazione

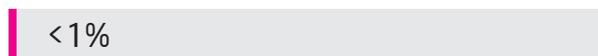


Tumore all'intestino tenue

Sindrome di Lynch

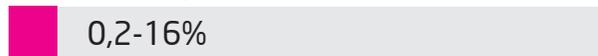


Popolazione

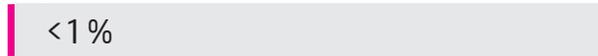


Tumore allo stomaco

Sindrome di Lynch

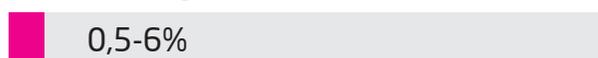


Popolazione

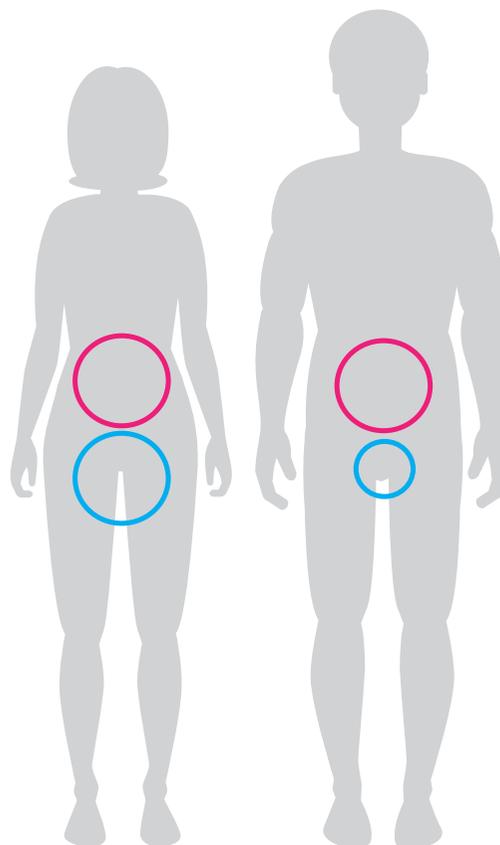
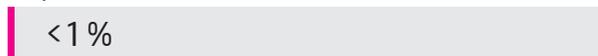


Tumore al pancreas

Sindrome di Lynch



Popolazione

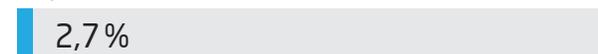


Tumore all'utero

Sindrome di Lynch



Popolazione

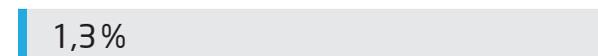


Tumore alle ovaie

Sindrome di Lynch

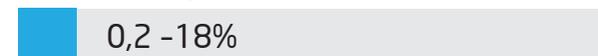


Popolazione

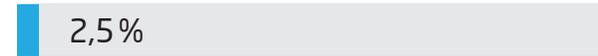


Tumore all'uretere/alla vescica

Sindrome di Lynch



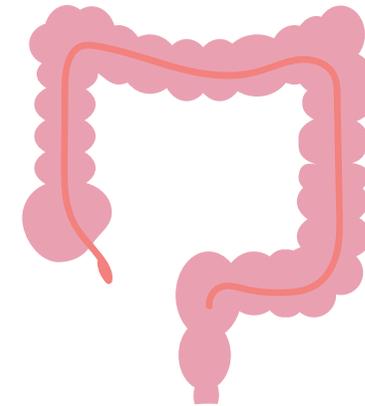
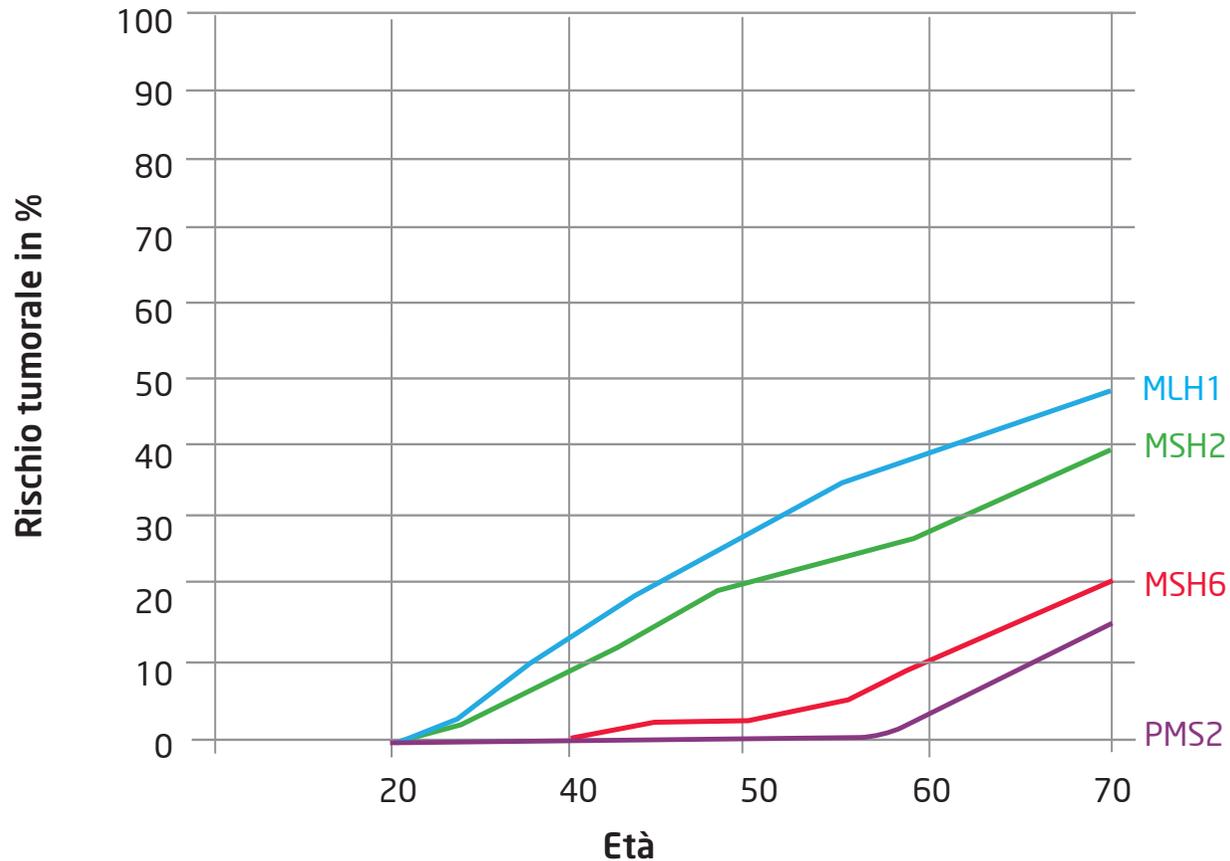
Popolazione



→ Inoltre, rischio leggermente aumentato per tumori dei dotti biliari, del seno, della prostata e cerebrali

Tumore al colon

Rischio legato all'età e alla specifica mutazione

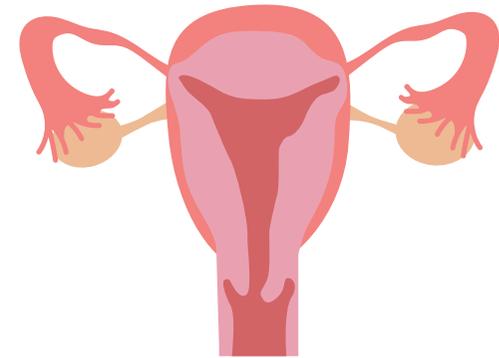
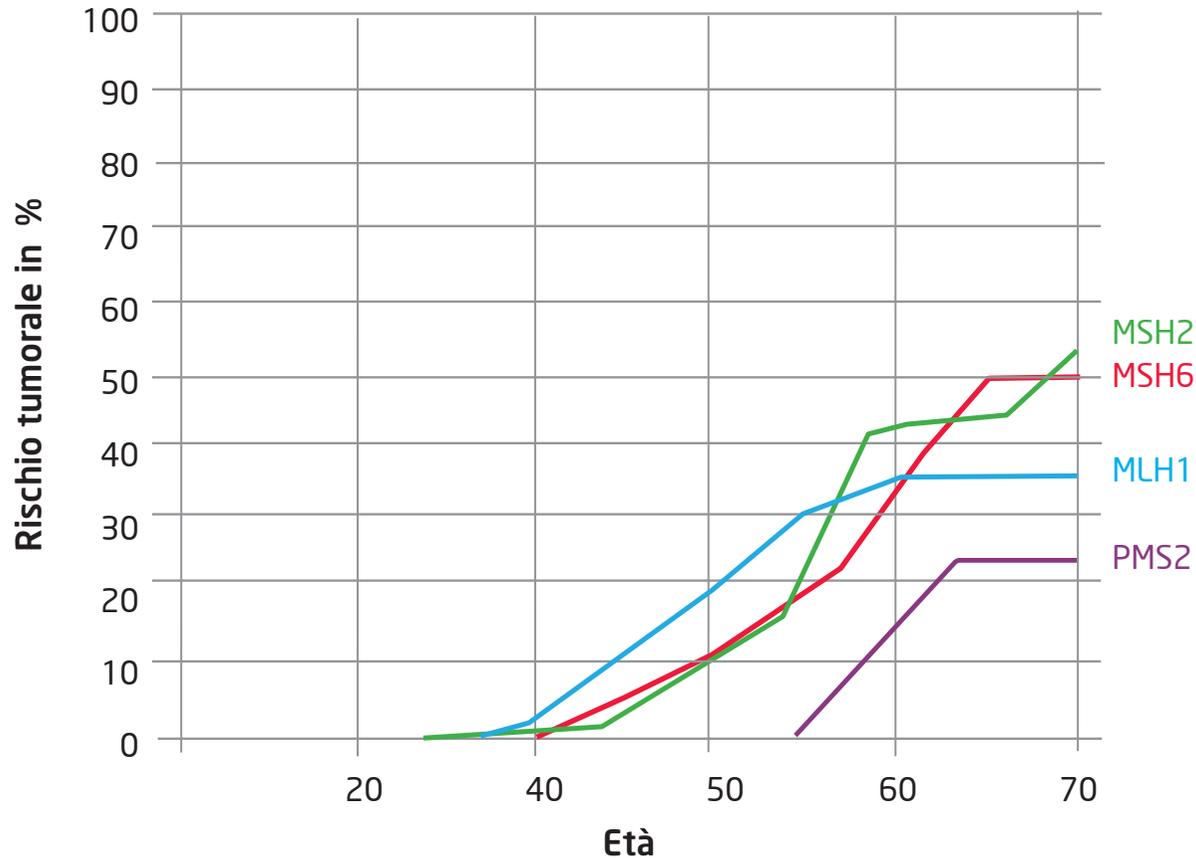


→ Calcolo del rischio individuale:
Database prospettico sulla sindrome
di Lynch: www.plsd.eu

Referenza: Møller P, et al. Gut 2017

Tumore all'utero

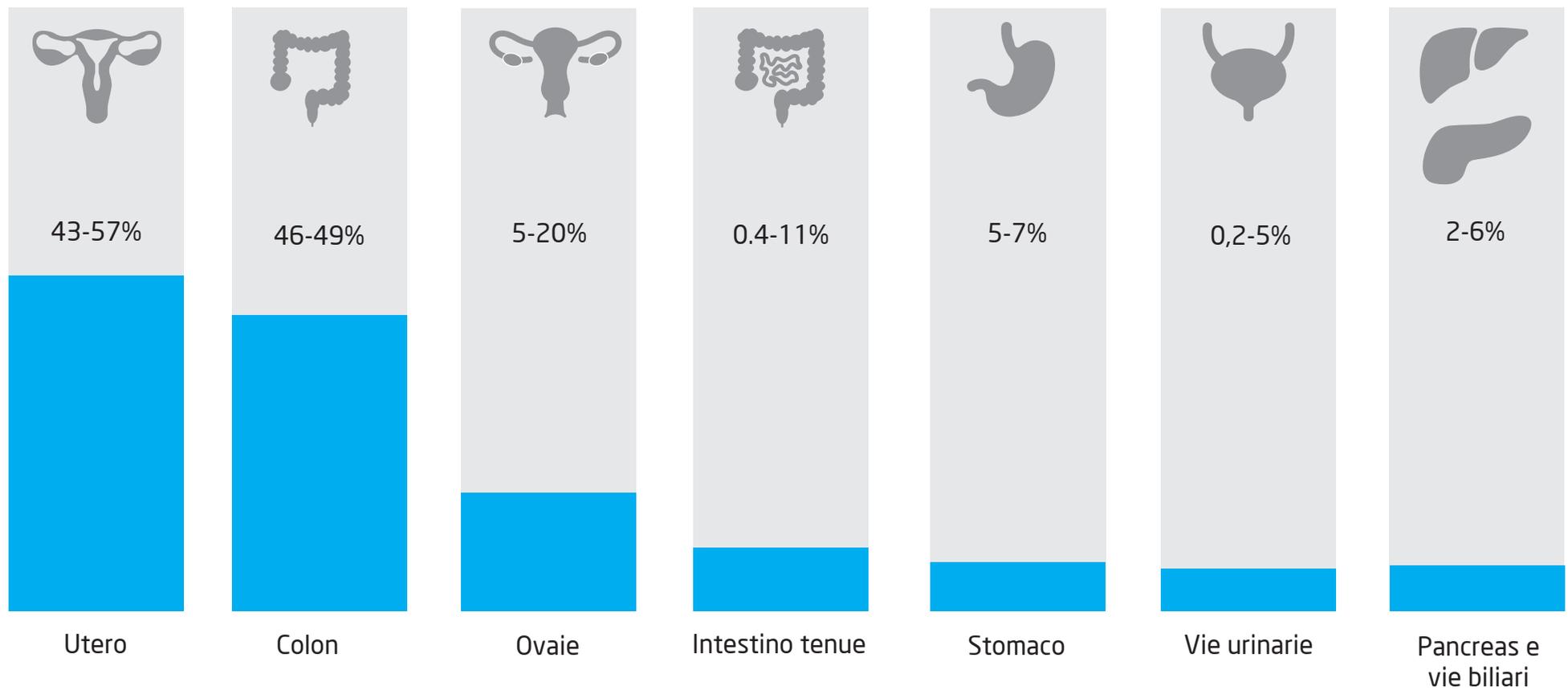
Rischio legato all'età e al gene mutato



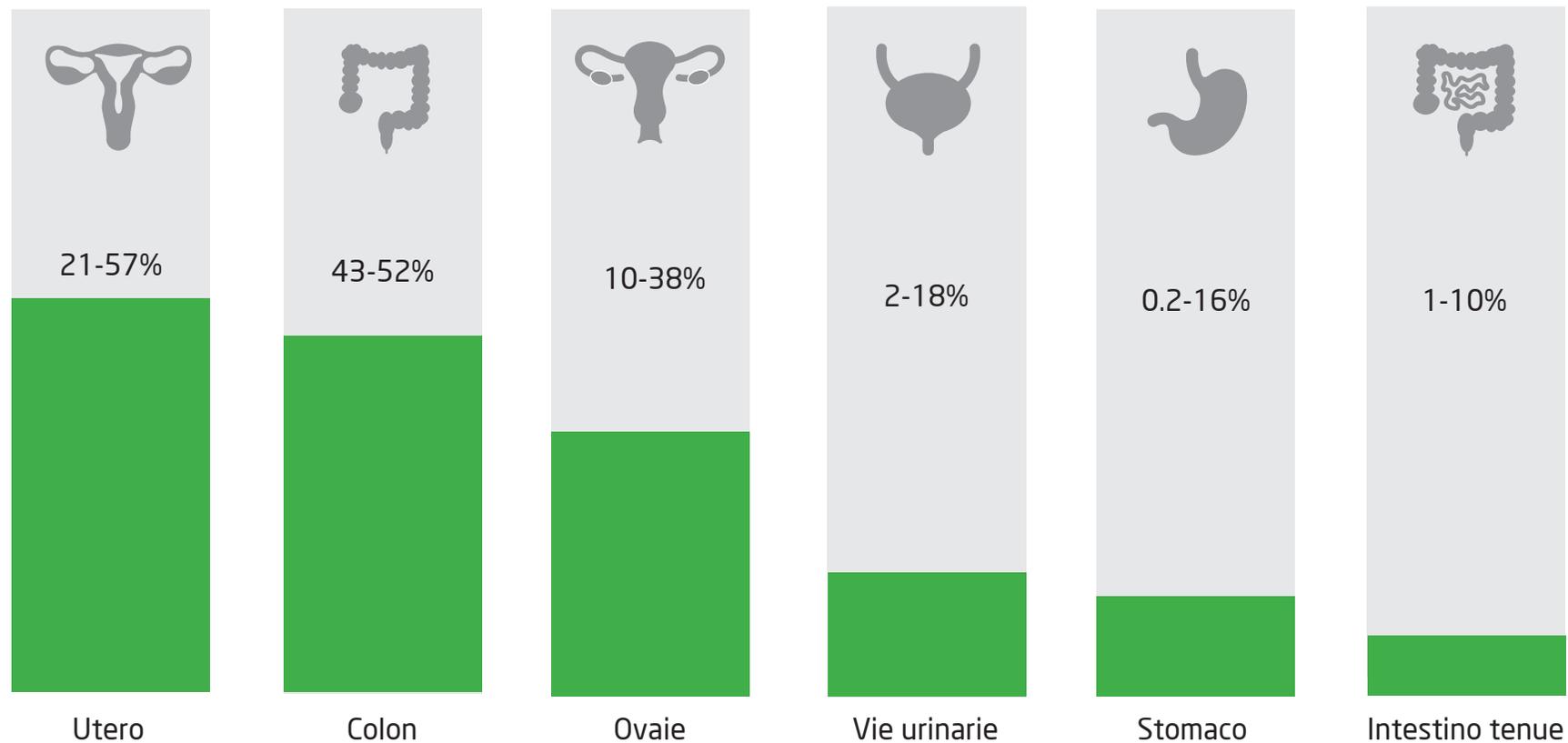
→ Calcolo del rischio individuale:
Database prospettico sulla sindrome
di Lynch: www.plsd.eu

Referenza: Møller P, et al. Gut 2017

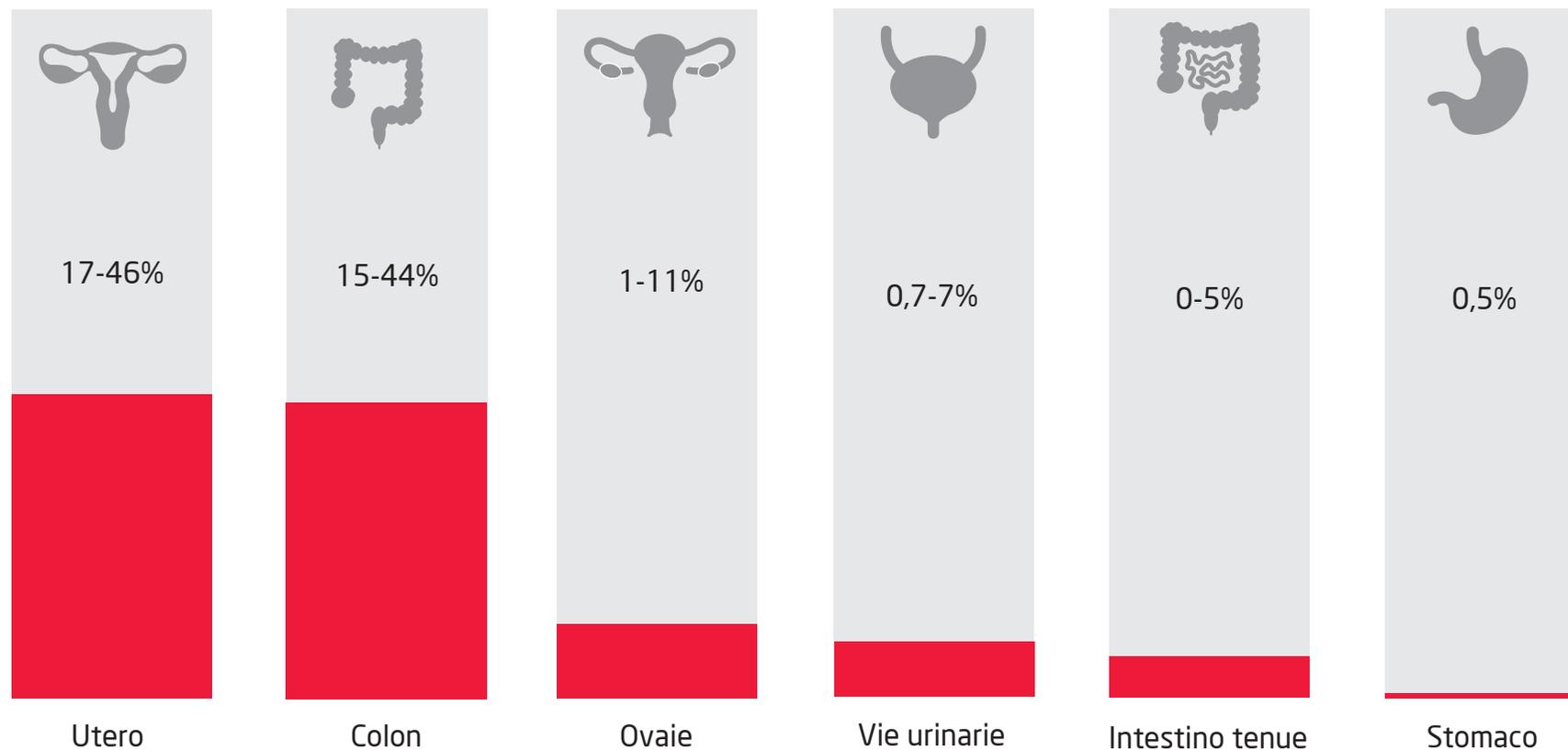
Rischio di sviluppare un tumore nell'arco della vita nei portatori di mutazione in MLH1



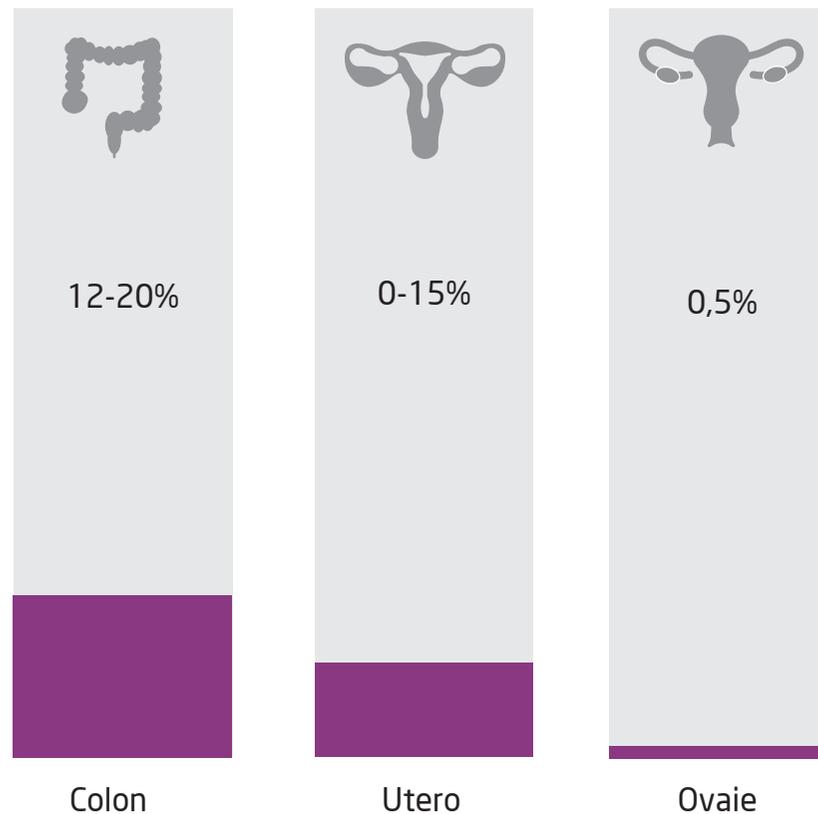
Rischio di sviluppare un tumore nell'arco della vita nei portatori di mutazione in MSH2



Rischio di sviluppare un tumore nell'arco della vita nei portatori di mutazione in MSH6

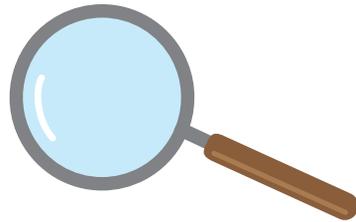


Rischio di sviluppare un tumore nell'arco della vita nei portatori di mutazione in PMS2



- Rischio significativamente minore per i tumori al colon e all'utero
- Non è chiaro se esiste un rischio aumentato per altre malattie tumorali
- Insorgenza di malattie tumorali soprattutto in età avanzata

Misure da adottare in caso di Sindrome di Lynch



Diagnosi precoce



Stile di vita sano



Chirurgia profilattica



**Medicamenti a scopo preventivo
Medicamenti specifici nelle terapie antitumorali**

Indagini di prevenzione nella Sindrome di Lynch

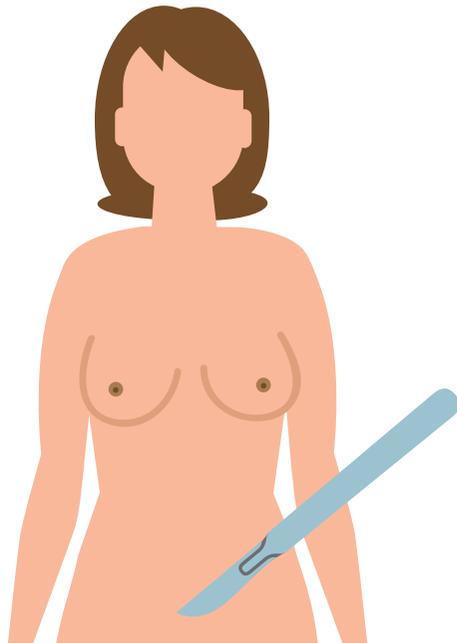
Tipo di tumore	Indagine	Età	Intervallo
Colon	Colonoscopia	dai 20-25 anni	1-3 anni
Utero Ovaie	Approfondimento se sintomi «red flag»* Visita ginecologica, sonografia transvaginale	> 25 anni	1-2 anni
Stomaco	Screening Helicobacter pylori - Eradicazione dell'Helicobacter pylori Gastroscopia	> 25 anni	

* Sintomi «**red-flag**»: sanguinamento eccessivo, perdita di peso, disturbi gastrointestinali, dolori addominali

Monitoraggio supplementare se presenza di altri tumori in famiglia

Referenze: NCCN 3.2019, ESMO 2019, Crosbie EJ, et al. Genet Med 2019

Interventi chirurgici di profilassi nei pazienti con Sindrome di Lynch



L'indicazione agli interventi chirurgici di profilassi non è chiara.

In caso di rischio familiare aumentato, la rimozione profilattica dell'utero, delle ovaie e delle tube di Falloppio può essere presa in considerazione nelle portatrici di mutazione in MLH1, MSH2 e MSH6 a completamento della pianificazione familiare.

Referenza: Crosbie EJ, et al. Genet Med 2019

Farmaco-prevenzione



- Aspirina per prevenire i tumori
(dati non chiari sul dosaggio e la durata)
- Immunoterapia nella cura dei tumori



Legge federale sugli esami genetici sull'essere umano (LEGU)

Art. 10 **Esami genetici su persone**

Esami genetici possono essere eseguiti su una persona solo se servono a uno **scopo medico** ed è preservato il **diritto all'autodeterminazione** di cui all'articolo 18.

Art. 14 **Consulenza genetica in generale**

Gli esami genetici presintomatici e prenatali e gli esami nell'ambito della pianificazione familiare devono essere **preceduti e seguiti da una consulenza genetica non direttiva fornita da una persona competente**. Il colloquio deve essere documentato.

Art. 26 **Divieto di esigere un esame**

L'istituto di assicurazione non può esigere come condizione per la stipulazione di un rapporto assicurativo un esame genetico presintomatico né un esame genetico prenatale.

Art. 27 Divieto di esigere o utilizzare i risultati di precedenti esami

L'istituto di assicurazione non può esigere dal proponente la rivelazione dei risultati di precedenti esami genetici presintomatici o prenatali o di esami nell'ambito della pianificazione familiare né utilizzare tali risultati per le seguenti assicurazioni:

- a. assicurazioni rette interamente o parzialmente dalla legge federale del 6 ottobre 2000 sulla parte generale del **diritto delle assicurazioni sociali**;
- b. **previdenza professionale in ambito obbligatorio e sovraobbligatorio**;
- c. assicurazioni concernenti il **pagamento obbligatorio del salario** in caso di malattia o maternità;
- d. **assicurazioni sulla vita** con una somma assicurata di **400 000 franchi al massimo**;
- e. **assicurazioni facoltative** per l'invalidità con una rendita annua di **40 000 franchi al massimo**.

→ Sono escluse le assicurazioni complementari delle casse malati (art. 28).

Impressum

Autori:

Dr. med. Anna T. Allemann, Luzerner Kantonsspital

Prof. Dr. med. Karl Heinimann, Institut für Medizinische Genetik und Pathologie, Universitätsspital Basel

Dr. med. Salome Riniker, Brustzentrum St. Gallen, Kantonsspital St. Gallen

Dr. med. Susanna Stoll, Stadtspital Waid und Triemli, Zürich

Impaginazione / illustrazioni:

Rahel Meyer, meyer-grafik.ch

Contatto:

SAKK

Effingerstrasse 33

CH-3008 Bern

Telefono +41 31 389 91 91

E-Mail: info@sakk.ch

sakk.ch

