

Guida alla consulenza genetica Sindrome di Lynch

Motivazione e obiettivi



- Che cosa si aspetta dal colloquio?
- Quali sono i suoi obiettivi concreti per questo colloquio?
- Ci sono questioni concrete per le quali ha bisogno del nostro aiuto?

Contenuti del colloquio

Contesto

- Ereditarietà delle malattie tumorali in famiglia
- Basi della genetica e dell'ereditarietà

Ricostruzione dell'albero genealogico

- Probabilità di una mutazione genetica?

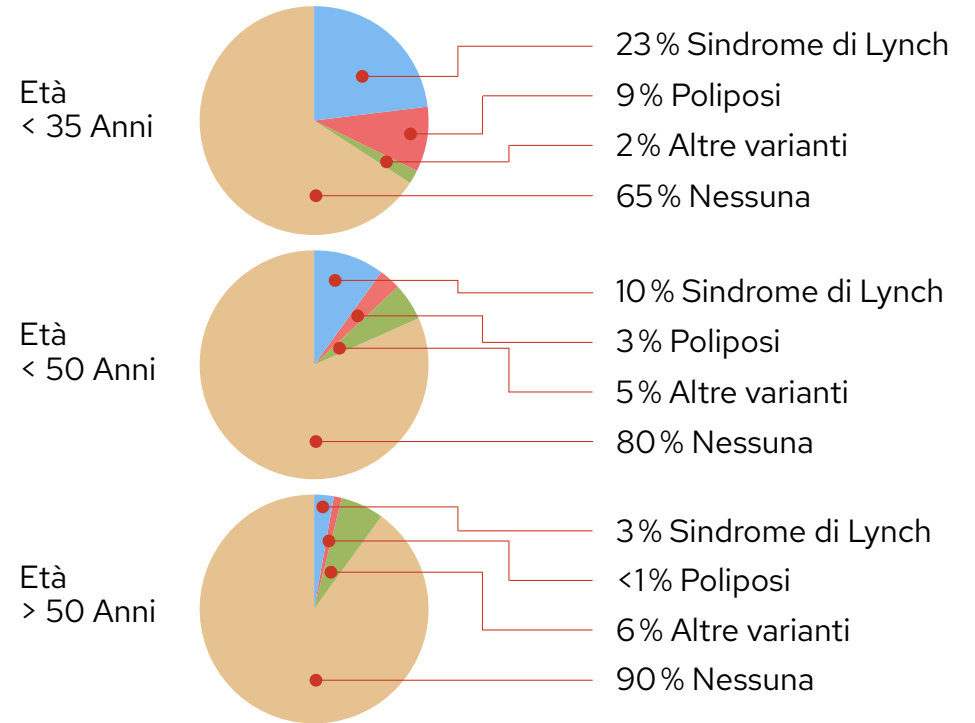
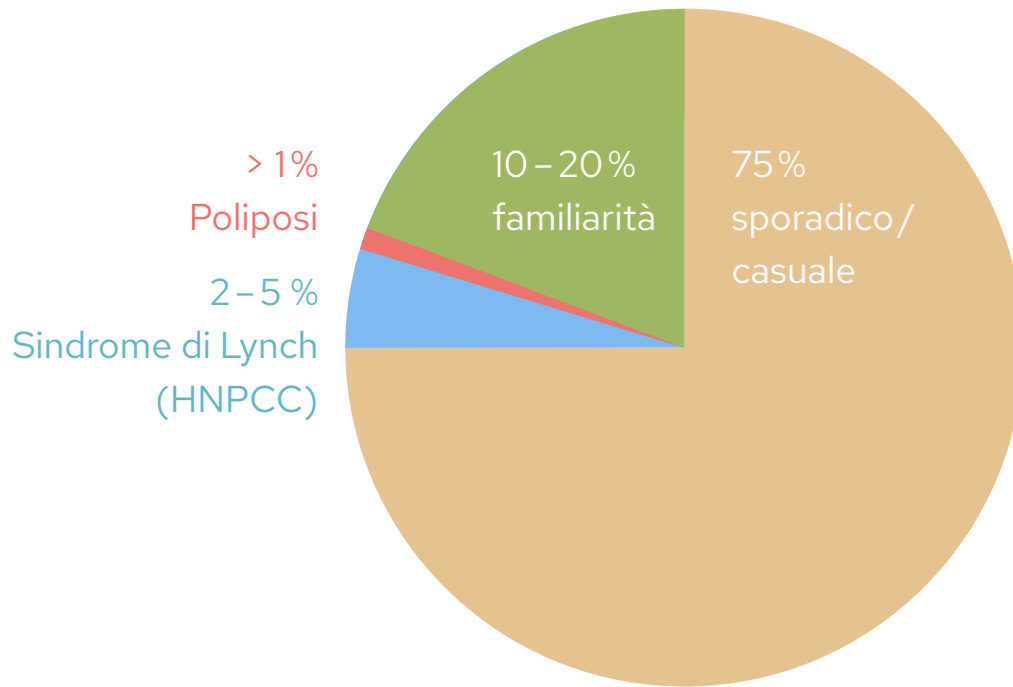
Test genetico

- Svolgimento di un test genetico
- Fondamenti giuridici

Conseguenze personali dai risultati del test

- Possibili risultati del test
- Che cosa fare in caso di rischio di tumore elevato?

Cause del tumore al colon



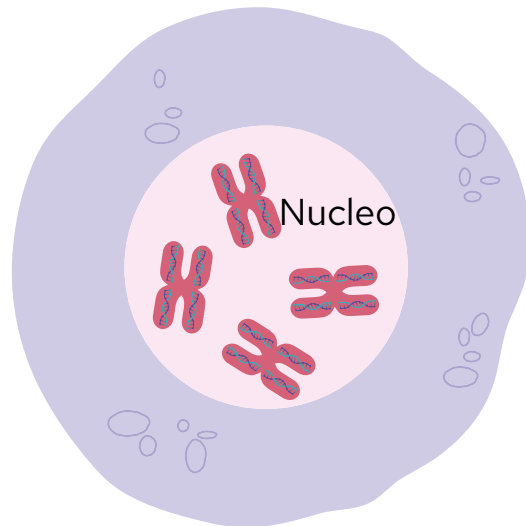
Alterazioni genetiche nella sindrome di Lynch

MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM

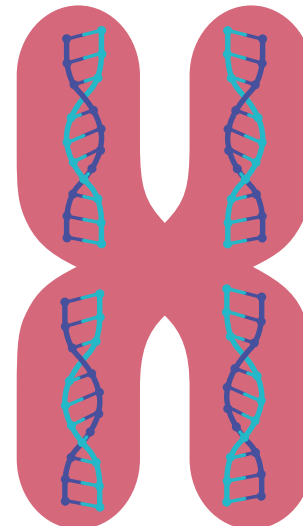
Quando si sospetta una causa ereditaria?

- 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.
- Tumori cerebrali e cancro alla prostata (< 50 anni).
- Tumore del pancreas e delle vie biliari.
- 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



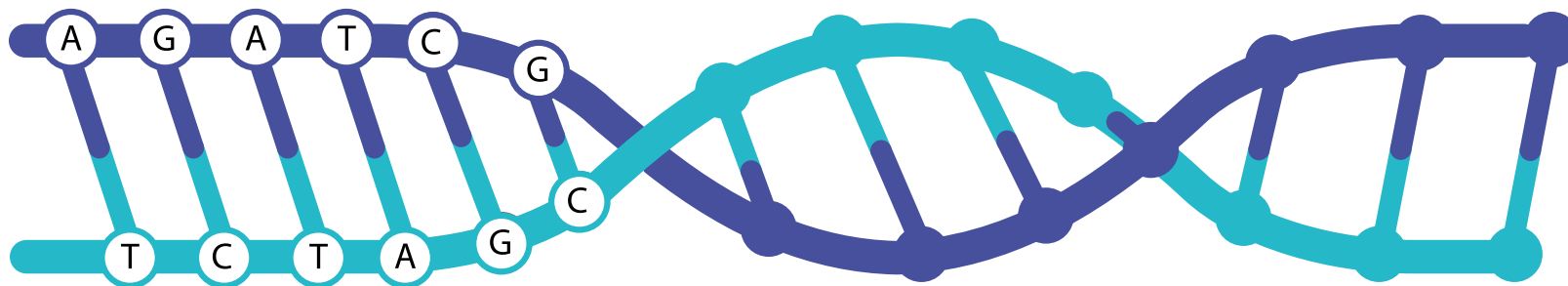
Cellula



Cromosoma



Gene



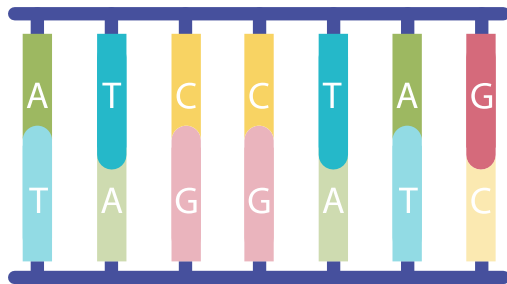
Coppie di basi

DNA (catena a doppio filamento)

I geni come basi di formazione delle proteine



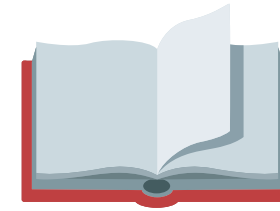
Gene



Coppie di basi/ nucleotidi



Proteina



Ricetta

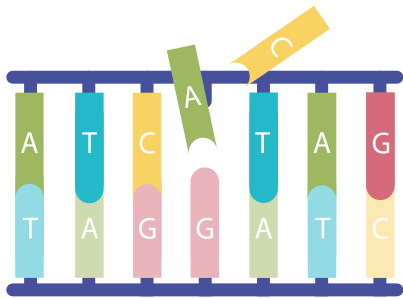


Ingredienti



Torta

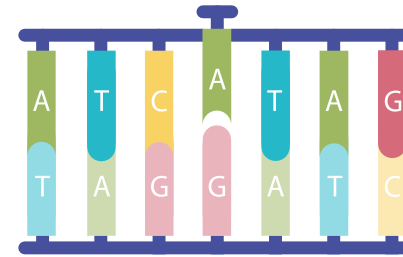
Conseguenze di una mutazione genetica



Mutazione



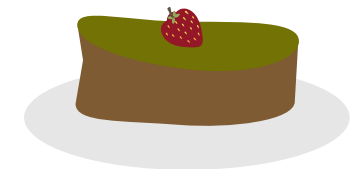
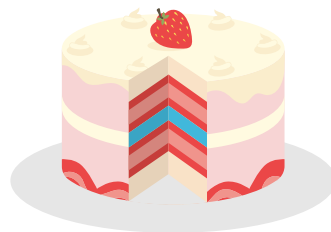
Ingrediente sbagliato



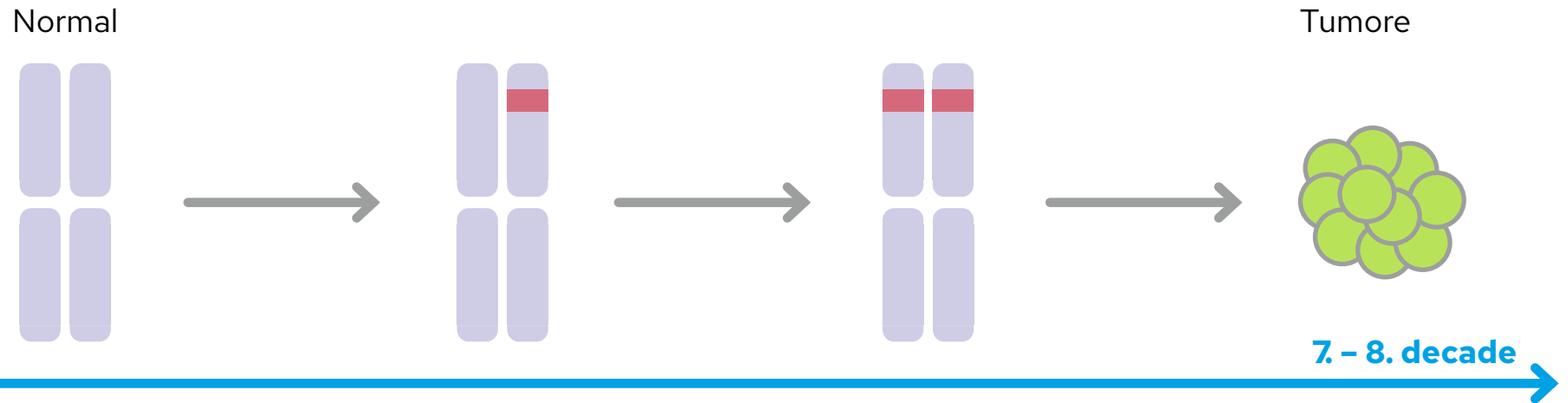
Mutazione



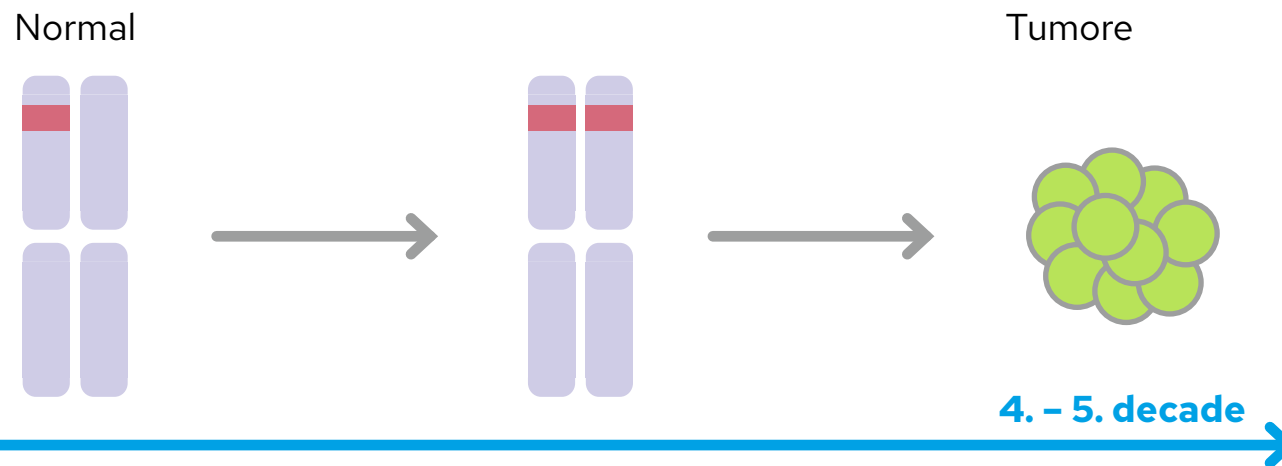
Ingrediente mancante



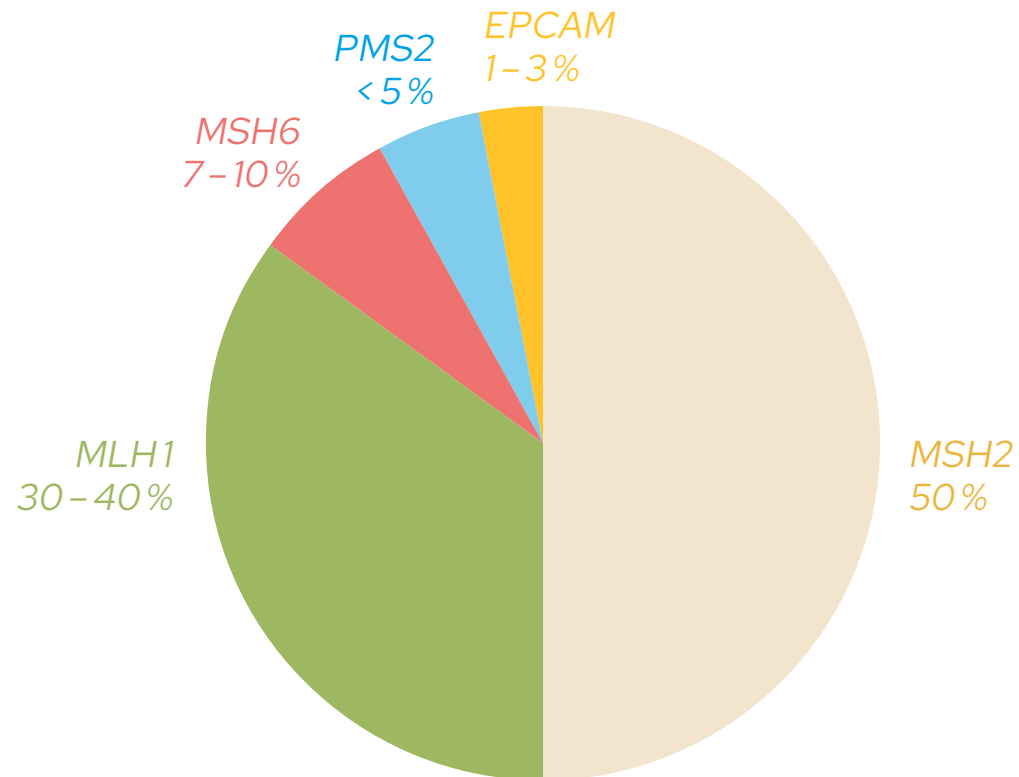
Tumore sporadico



Tumore ereditario



Varianti genetiche nella Sindrome di Lynch

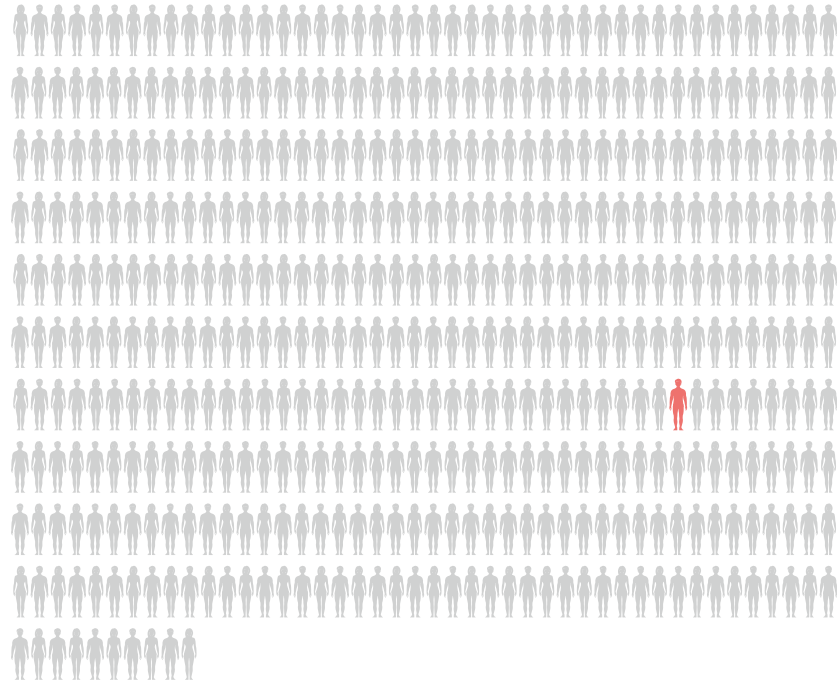


Varianti genetiche in un gene di riparazione del DNA (MLH1, MSH2/EPCAM, MSH6, PMS2)

- Portano alla perdita della relativa proteina risp. all'instabilità dei microsatelliti nel tessuto tumorale

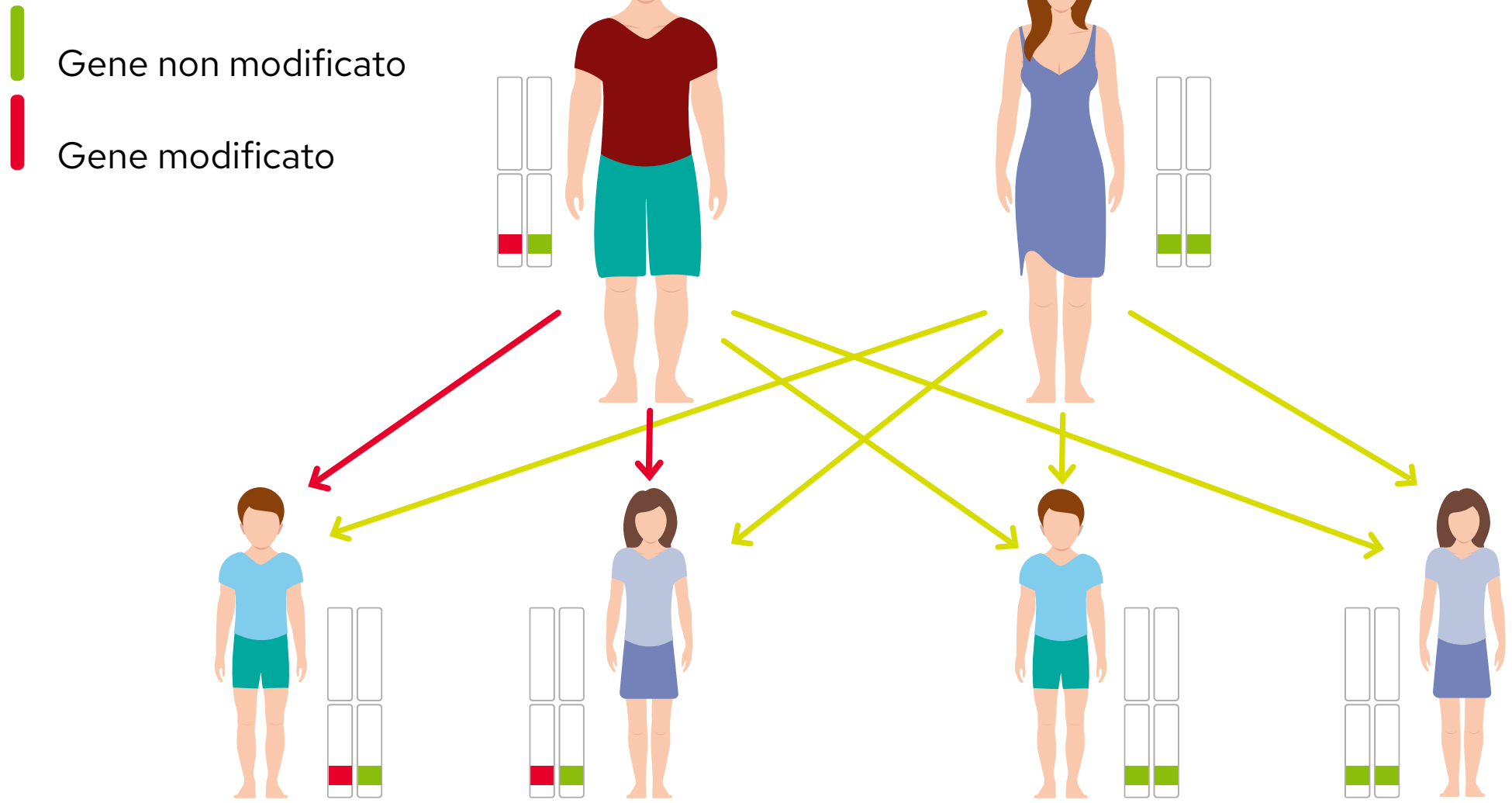
Referenza: Tuttlewska et al. Hereditary Cancer in Clinical Practice 2013

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

Ogni discendente ha il 50% di probabilità di ereditare la variante genetica



Portatore della mutazione

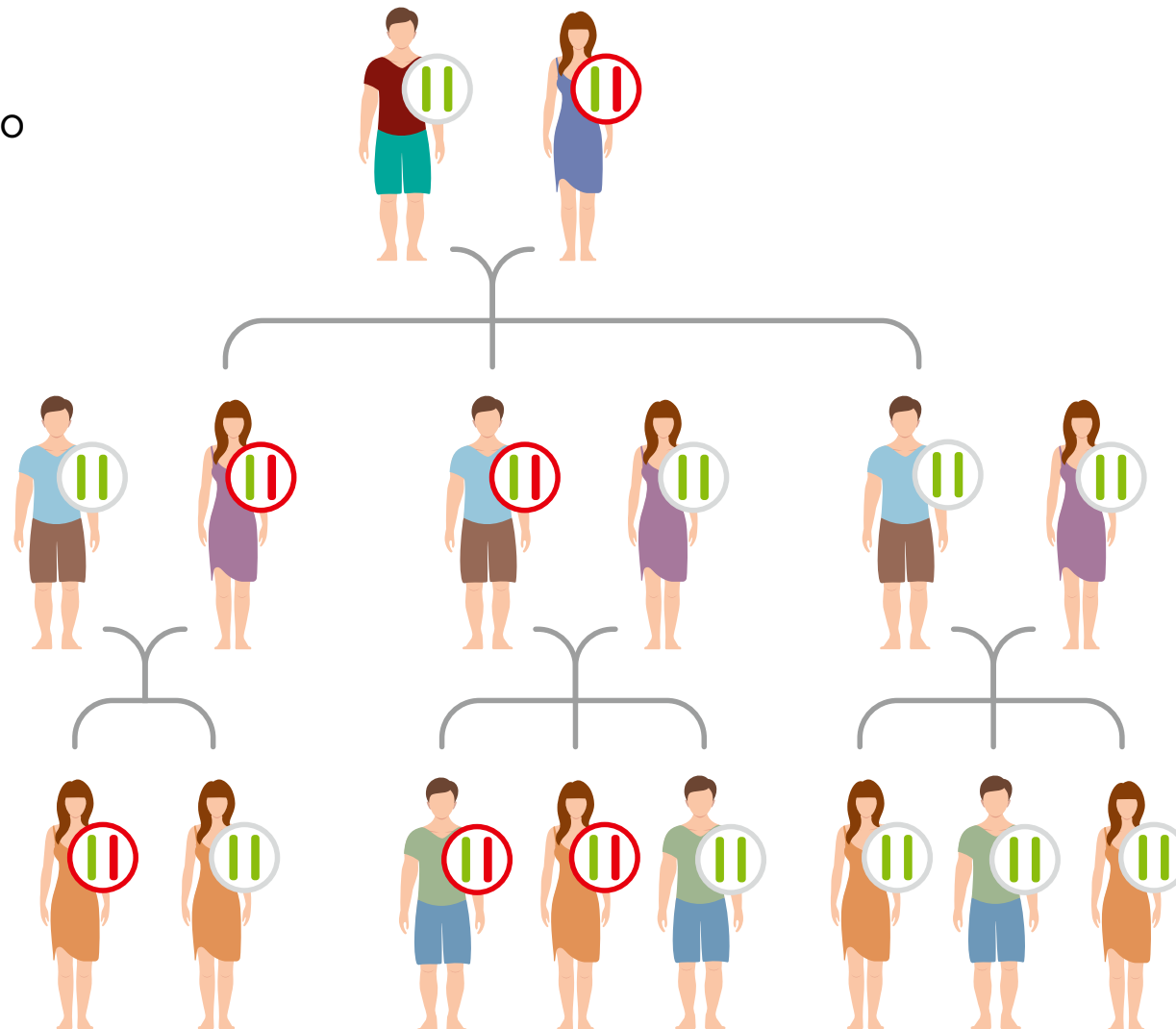
Portatrice della mutazione

La variante genetica si trasmette alla generazione successiva con il 50% di probabilità

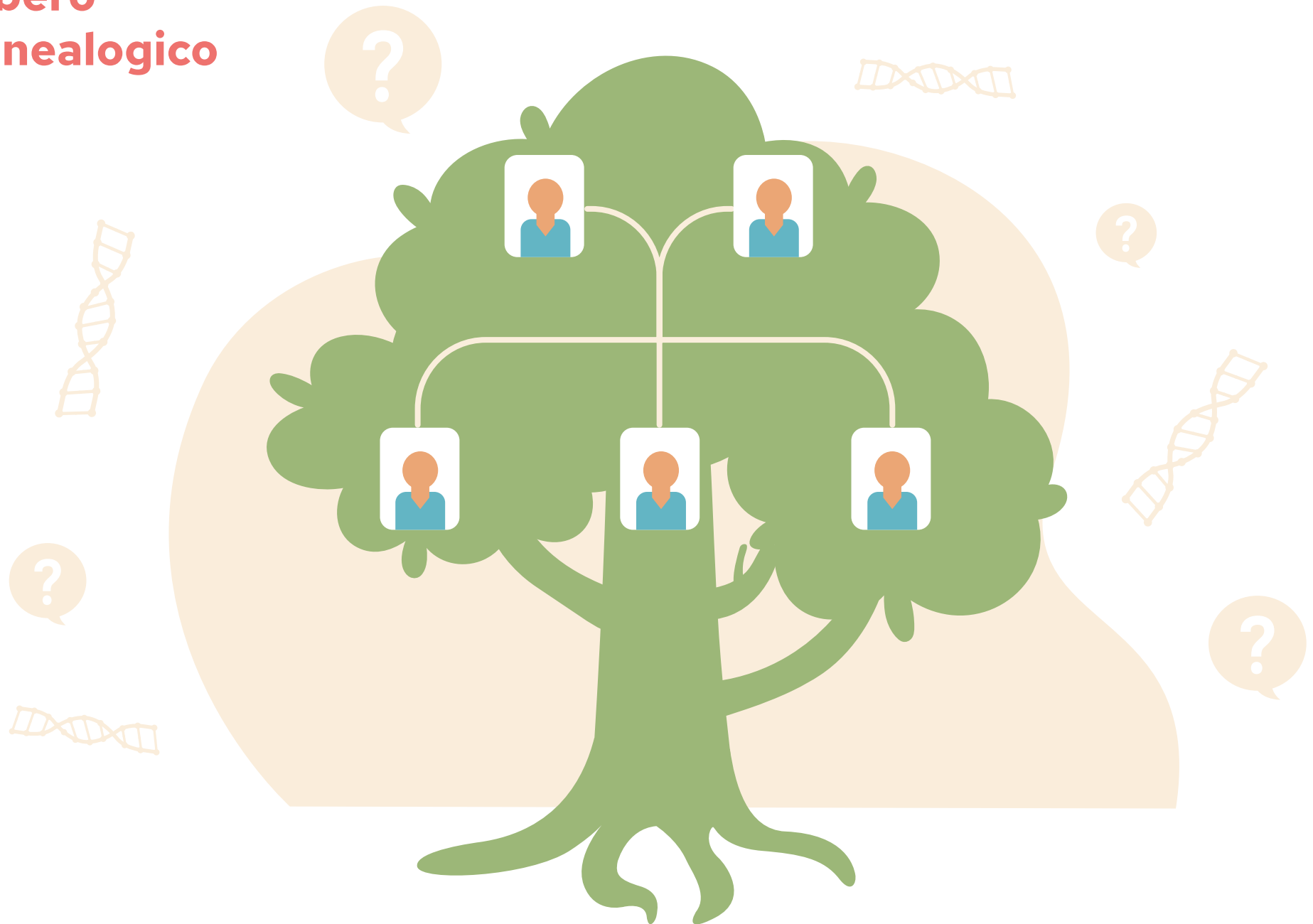


Gene non modificato

Gene modificato



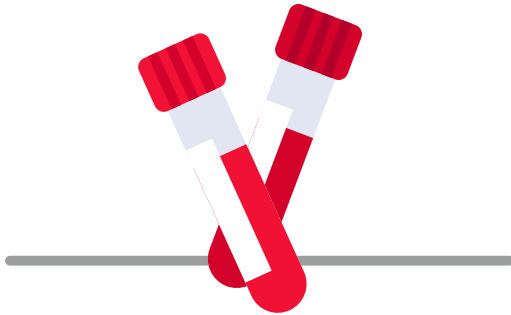
Albero genealogico



Calcolo del rischio – Indicazione del test?

- Quanto è probabile che nella mia famiglia ci sia una variante genetica?
- Da un punto di vista medico è opportuna un'indagine genetica?
- La cassa malati coprirebbe i costi per un'indagine genetica?
- Desidero sottopormi a un'indagine genetica?
- Il test genetico è utile per adattare il trattamento del mio cancro?

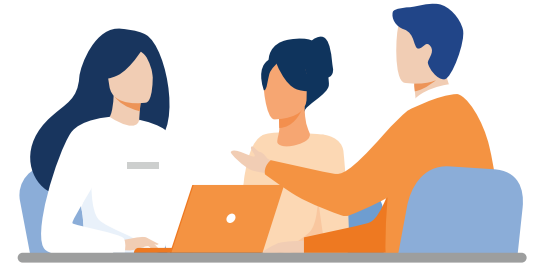
Procedimento di un test genetico



Prelievo di sangue



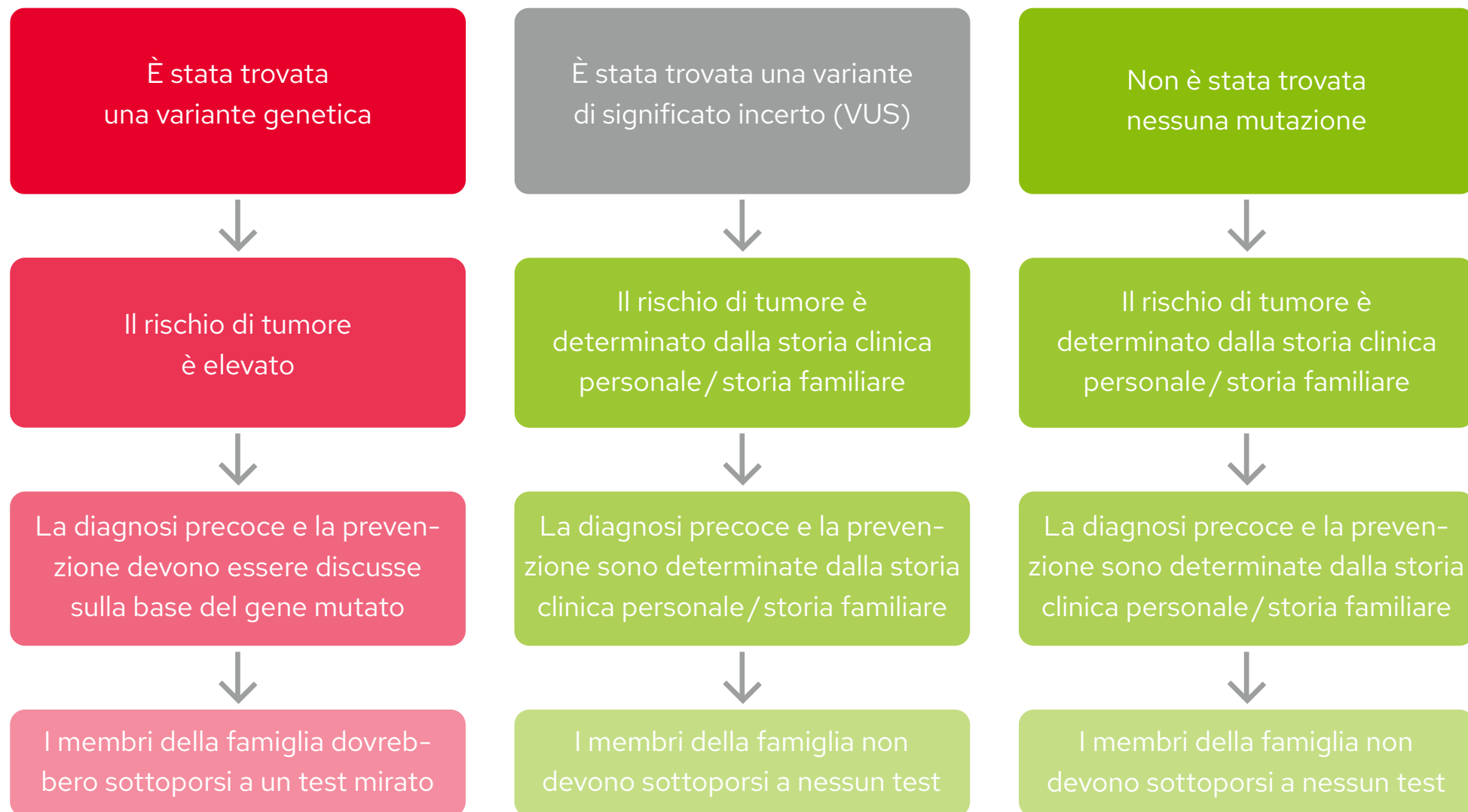
Analisi genetica



**Discussione dei risultati
nell'ambito di una
consulenza genetica**

- Prestazione obbligatoria a carico della cassa malati se le direttive svizzere sull'indagine genetica sono soddisfatte.
- Prima del test deve essere richiesta alla cassa malati una garanzia di 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 variante

Tumore al colon

Sindrome di Lynch



Popolazione



Tumore all'intestino tenue

Sindrome di Lynch



Popolazione



Tumore allo stomaco

Sindrome di Lynch



Popolazione

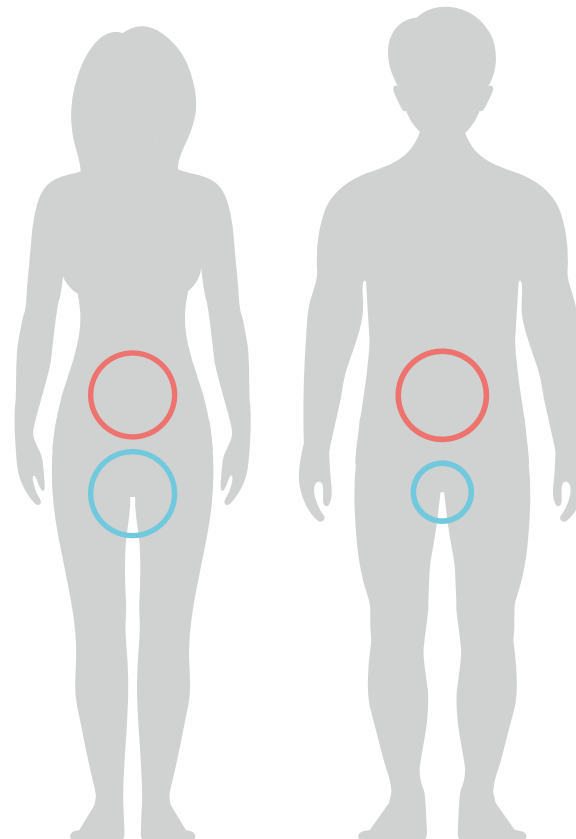


Tumore al pancreas

Sindrome di Lynch



Popolazione



Tumore all'utero

Sindrome di Lynch

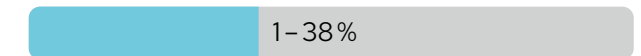


Popolazione



Tumore alle ovaie

Sindrome di Lynch

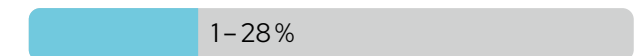


Popolazione



Tumore all'uretere / alla vescica

Sindrome di Lynch



Popolazione

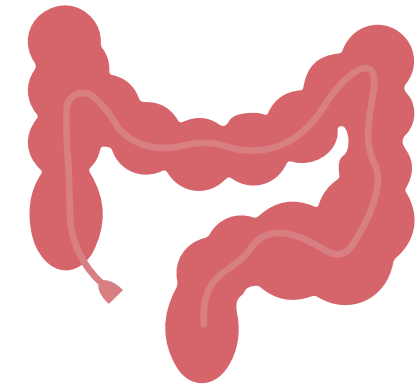
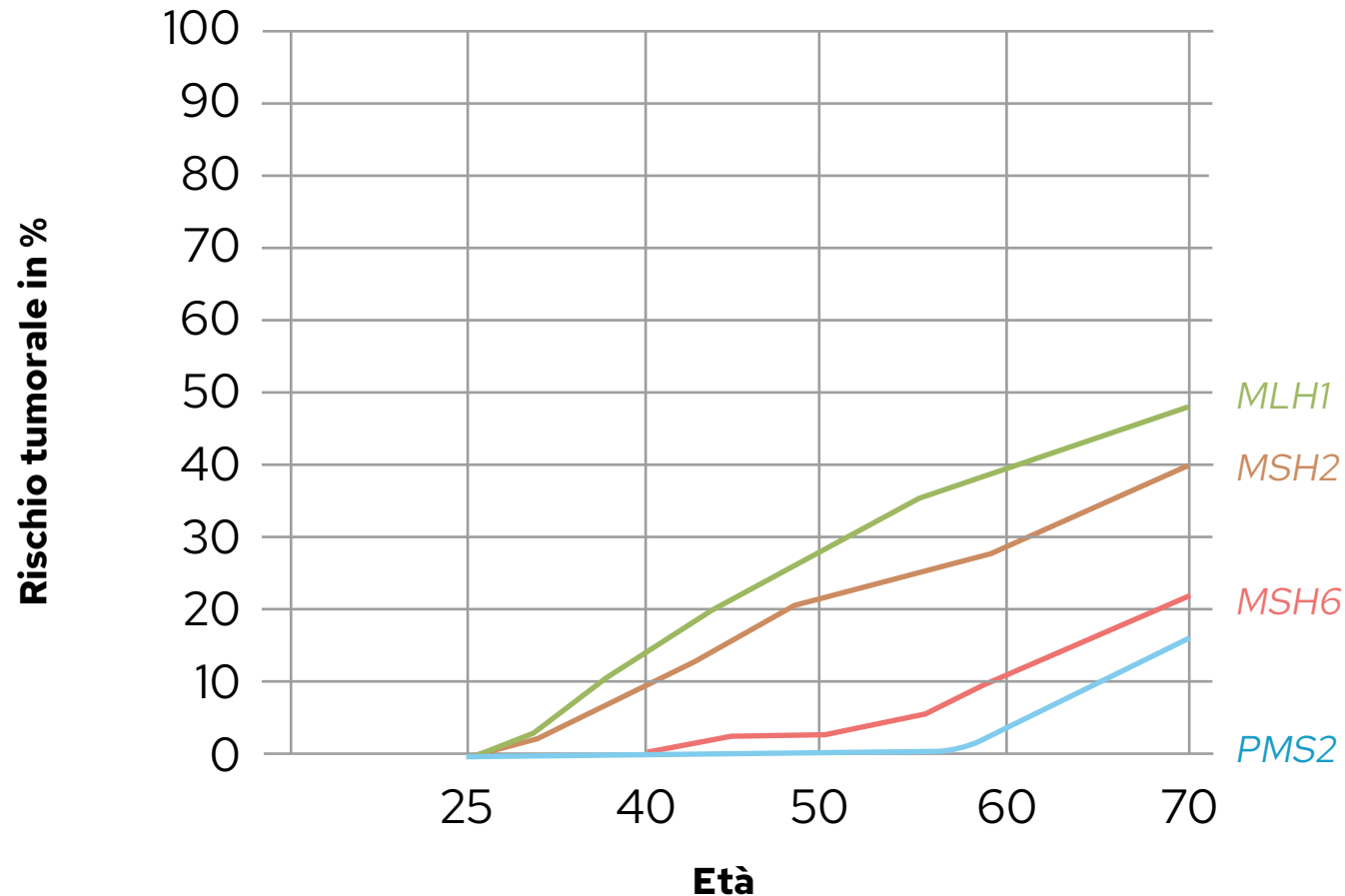


- Inoltre, rischio leggermente aumentato per tumori dei dotti biliari, del seno, della prostata e cerebrali.

Referenza: NCCN Guidelines Version 2.2023

Tumore al colon

Rischio legato all'età e alla specifica variante

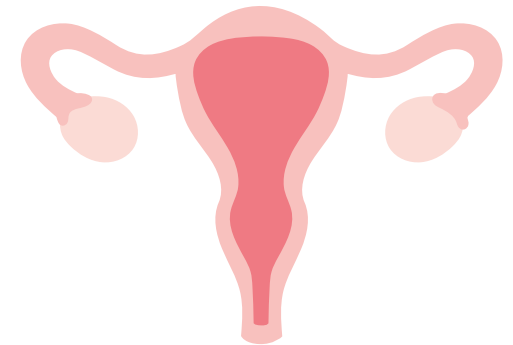
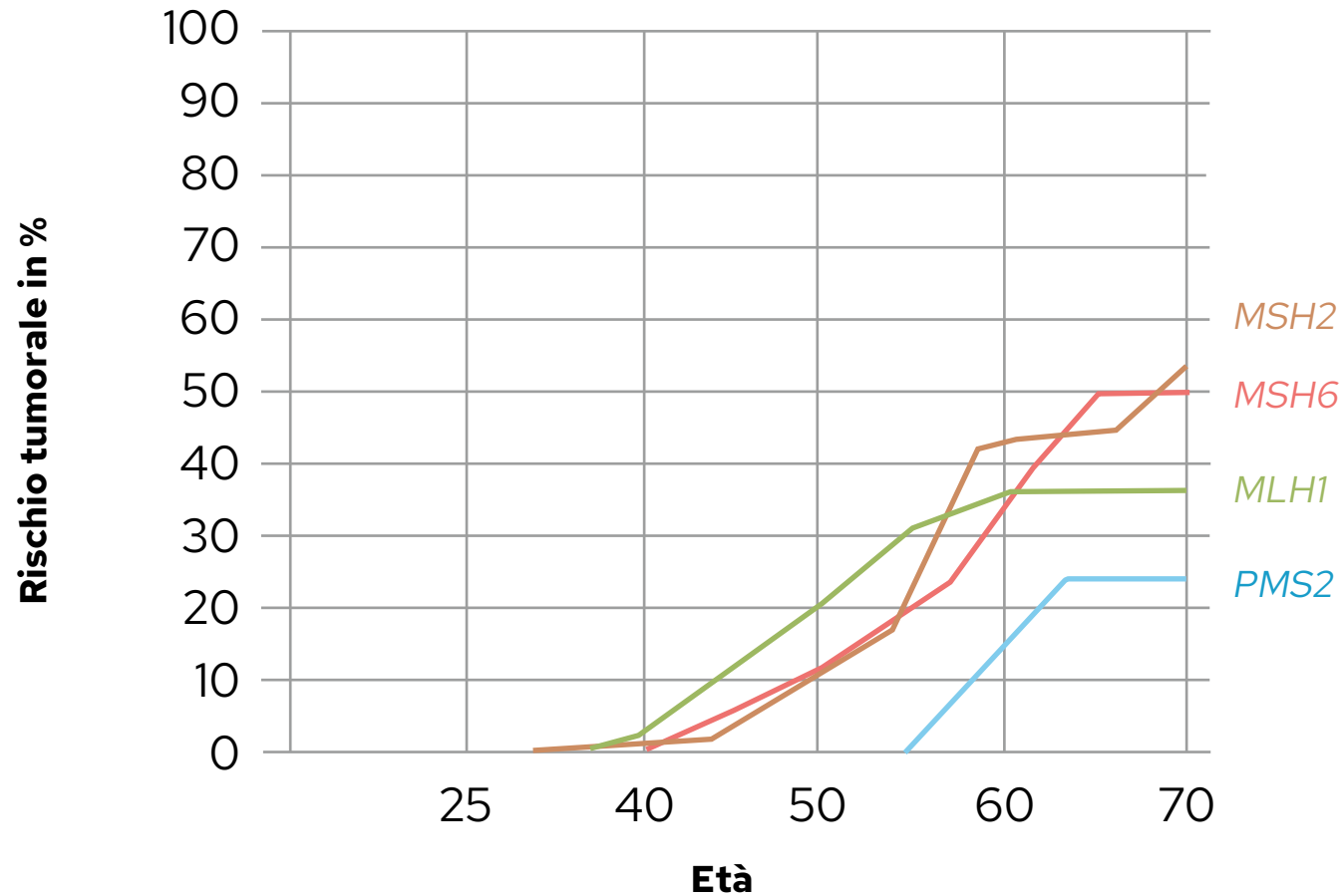


- Calcolo del rischio individuale: Database prospettico sulla sindrome di Lynch: www.plsd.eu

Referenza:
Møller P, et al. Gut 2017
Genet Med, 2020

Tumore all'utero

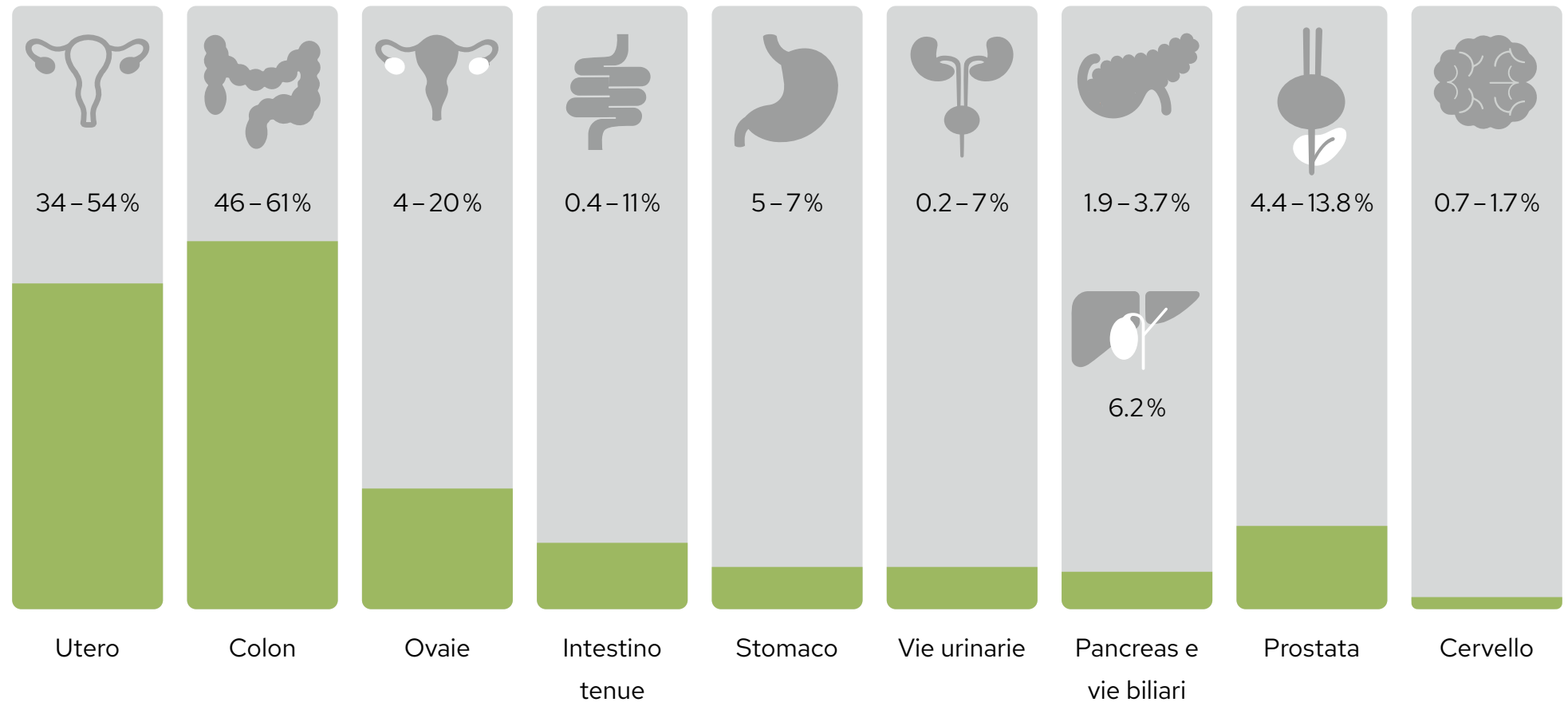
Rischio legato all'età e al gene mutato



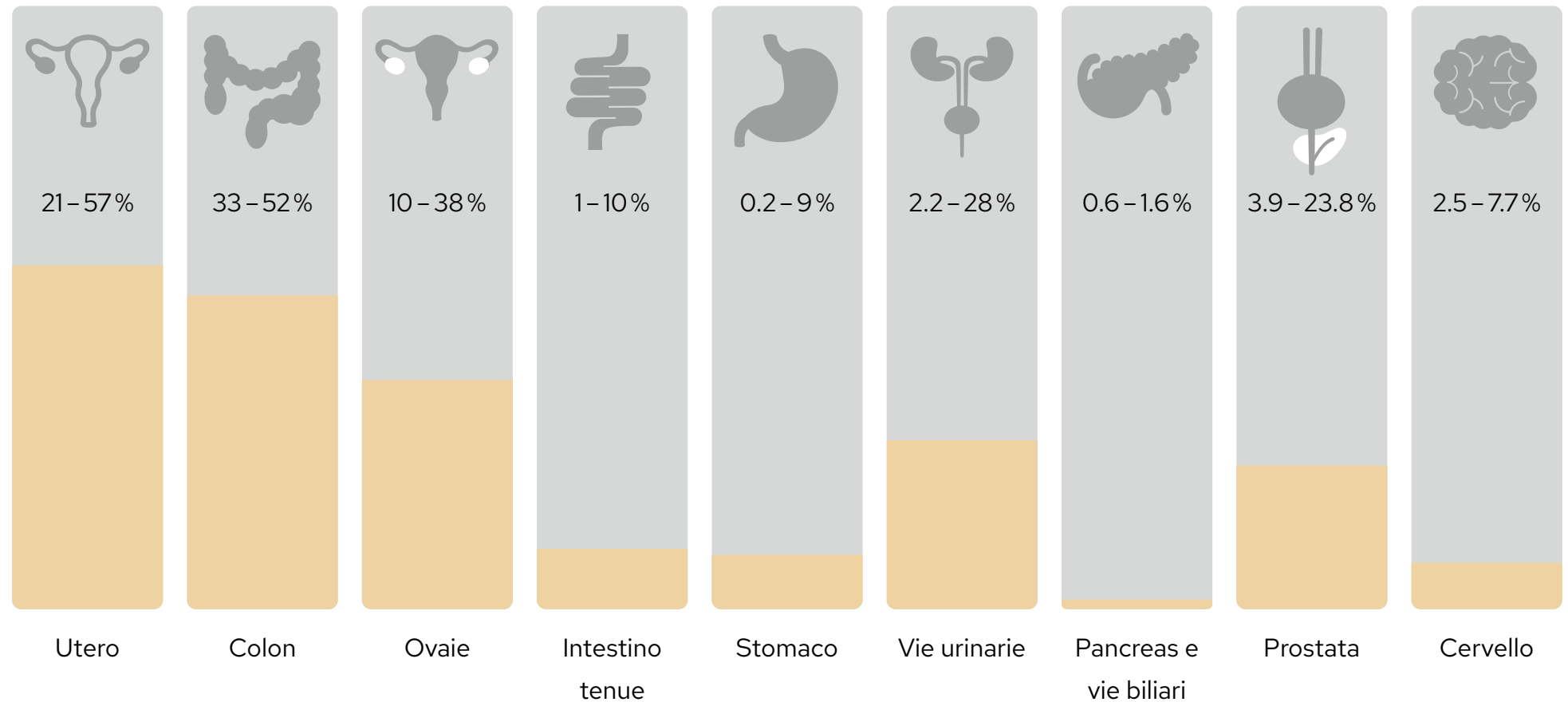
- Calcolo del rischio individuale:
Database prospettico sulla sindrome di Lynch:
www.plsd.eu

Referenza:
Møller P, et al. Gut 2017
Genet Med, 2020

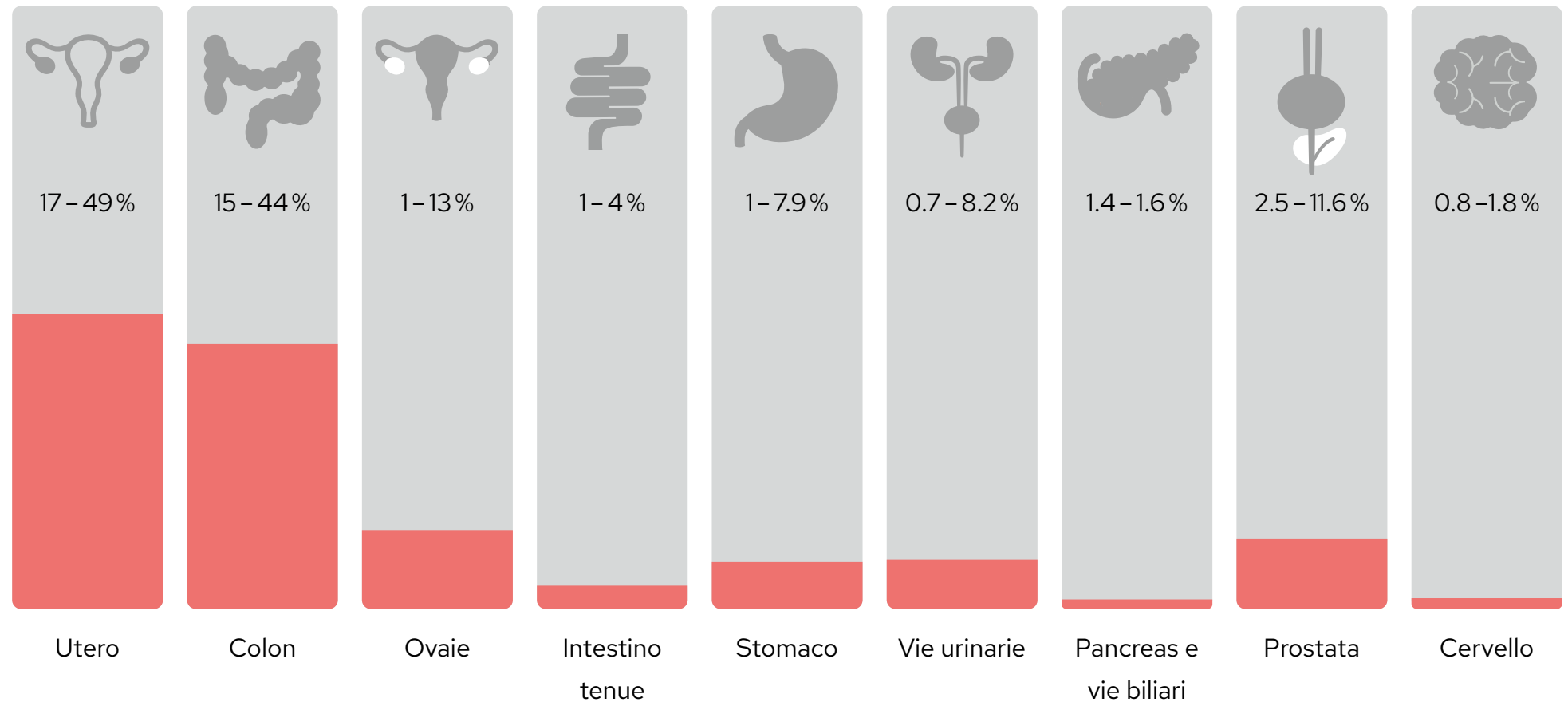
Rischio di sviluppare un tumore nell'arco della vita nei portatori di variante in MLH1



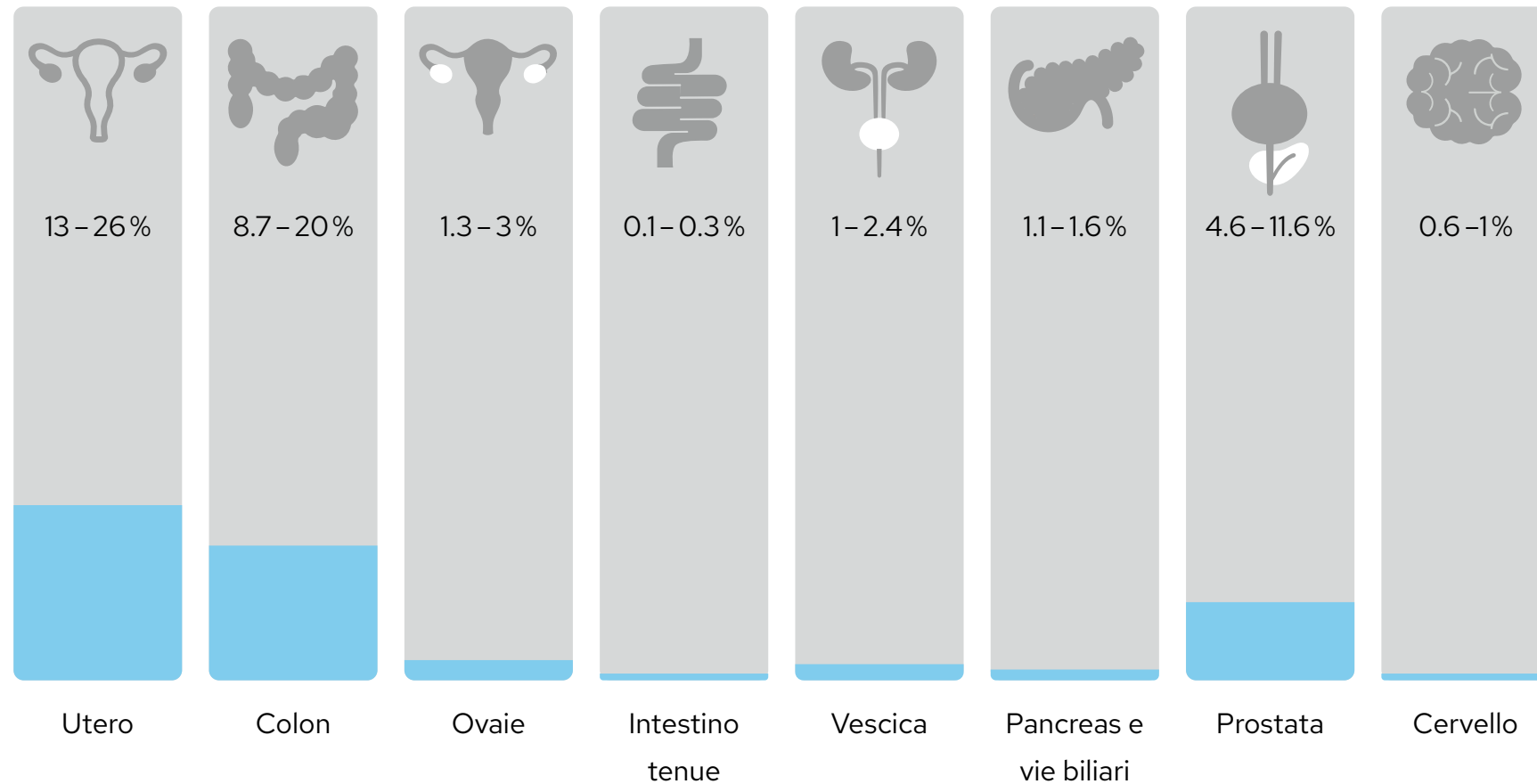
Rischio di sviluppare un tumore nell'arco della vita nei portatori di variante in MSH2



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



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



Misure da adottare in caso di Sindrome di Lynch



Diagnosi precoce



Stile di vita sano



Operazioni preventive



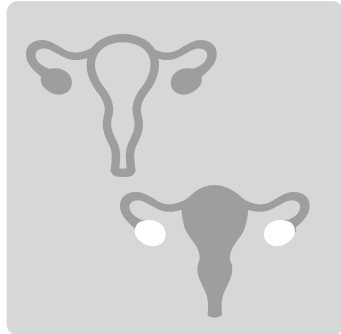
Medicamenti con effetto preventivo.
Medicamenti specifici nella terapia contro il
cancro.

Indagini di prevenzione nella Sindrome di Lynch



Colon

- Colonoscopia
- Dai 20 - 25 anni
- Ogni 1-3 anni



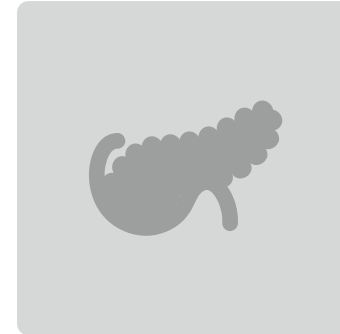
Utero/Ovaie

- Approfondimento se sintomi «red flag»*
- Visita ginecologica (sonografia transvaginale)
- Biopsia
- Da 30 - 35 anni
- Ogni 1-2 anni



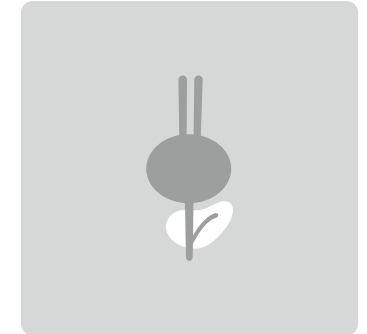
Stomaco

- Screening Helicobacter pylori (Eradicazione dell'Helicobacter pylori)
- Gastroscoopia
- Da 30 - 40 anni
- Ogni 2 - 4 anni



Pancreas

- A seconda della storia familiare, evtl. una risonanza magnetica
- Da 50 anni
- Ogni anno

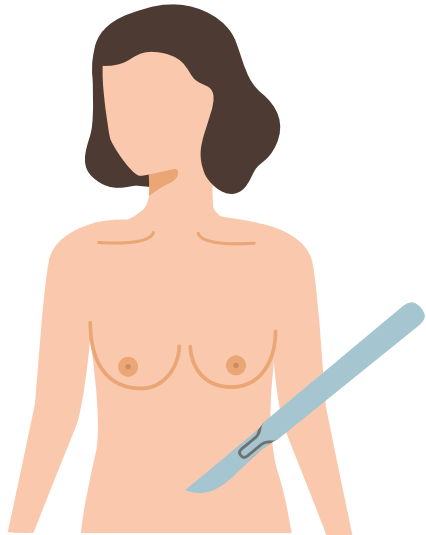


Prostata

- Esame clinico e PSA
- Da 50 anni
- Ogni anno

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

Operazioni preventive in caso di 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 varianti in MLH1, MSH2 e MSH6 a completamento della pianificazione familiare.

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 esser **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.

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

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 o 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 invalidità con una rendita annua non superiore a **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. Karl Heinimann, Medizinische Genetik, Universitätsspital, Basel

Dr. med. Salome Riniker, Tumor & BrustZentrum Ostschweiz, St. Gallen

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

SAKK CPTC Core Team

Coordinazione:

Marketingerei GmbH, Berna

Imaginazione / Illustrazioni:

Disegnato GmbH, Ittigen

Contatto:

SAKK

Effingerstrasse 33

CH-3008 Berna

Tel. +41 31 389 91 91

info@sakk.ch

sakk.ch