



Il Progetto ItaLynch

Stefania Sciallero
Oncol Med 1
IRCCS Ospedale Policlinico San Martino
Genova

Outline

Background

- ✓ Reflex testing e Lynch alert
- ✓ Mainstreaming

Risultati survey preliminare

Presentazione dello studio

- Disegno
- Obiettivi
- Metodi
- Risultati attesi

Sindrome di Lynch

Review:

- **Lynch Syndrome-Associated CRC: Sinicrope F, NEJM 2018**

Guidelines

- **ASCO & ESMO: Stoffel EM, JCO 2015**
- **ESMO: Stjepanovich, Ann Oncol 2019**
- **NICE 2017: Molecular testing strategies for Lynch S. in people with CRC**
- **Am. Soc. Clin. Pathol., College Am. Pathol., Ass. Molec. Pathol. and ASCO: Sepulveda AR, JCO 2017**
- **NCCN Guidelines For Detection, Prevention, & Risk Reduction : Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal (V. July 21, 2020)**

Sindrome di Lynch : importanza

- La più frequente sindrome ereditaria di predisposizione al CCR
- Criteri clinici di sospetto: età < 50 aa, fam. onc. positiva, ca multipli, polipi
- Test screening su tessuto: dMMR \approx 15% dei CCR \rightarrow 20% di questi ha la SL
- Test genetico su sangue : \approx 3% dei CCR ha la SL
- Efficacia della prevenzione per
 - Parenti : riduzione mortalità per cancro 60-70%
 - Pazienti: riduzione incidenza secondi tumori

CCR = Cancro Colo-Rettale; dMMR = deficit del MisMatch Repair; SL = Sindrome di Lynch

Sindrome di Lynch : importanza

I soli criteri clinici di sospetto non identificano circa 1/4 dei casi



Lo Screening Universale della SL (ricerca dMMR su tutti i CCR) è approvato

- **a livello internazionale**

NICE, ASCO, NCCN, ESMO, Healthy People 2020 Initiative

- **a livello nazionale**

AIOM 2019, alcune regioni italiane (es. Lombardia-Chiaravalli 2020)

NICE 2017: Screening Universale costo/efficace

SL = Sindrome di Lynch; dMMR = deficit del MisMatch Repair; CCR = Cancro Colo-Rettale

Sindrome di Lynch

Ampiamente sotto-diagnosticata

Sciallero S, ASCO GI 2019; Puccini A, ESMO GI 2020

ASCO 2020

Highlights of the Day: Cancer Prevention, Risk Reduction, and Genetics

Erin W. Hofstatter MD

Associate Professor of Medicine

Yale Cancer Center/Smilow Cancer Genetics and Prevention Program

ASCO 2020 HIGHLIGHTS

Getting it Done: Genetic Testing Uptake

- **Despite recent advances, germline genetic testing among patients - both affected and unaffected - remains poor**

- Only 30% of an estimated 35,000 BRCA+ cancer patients have been diagnosed with a genetic mutation
- Up to 98% of Lynch carriers have yet to be identified

Fino al 98% dei portatori di S.di Lynch non viene identificato

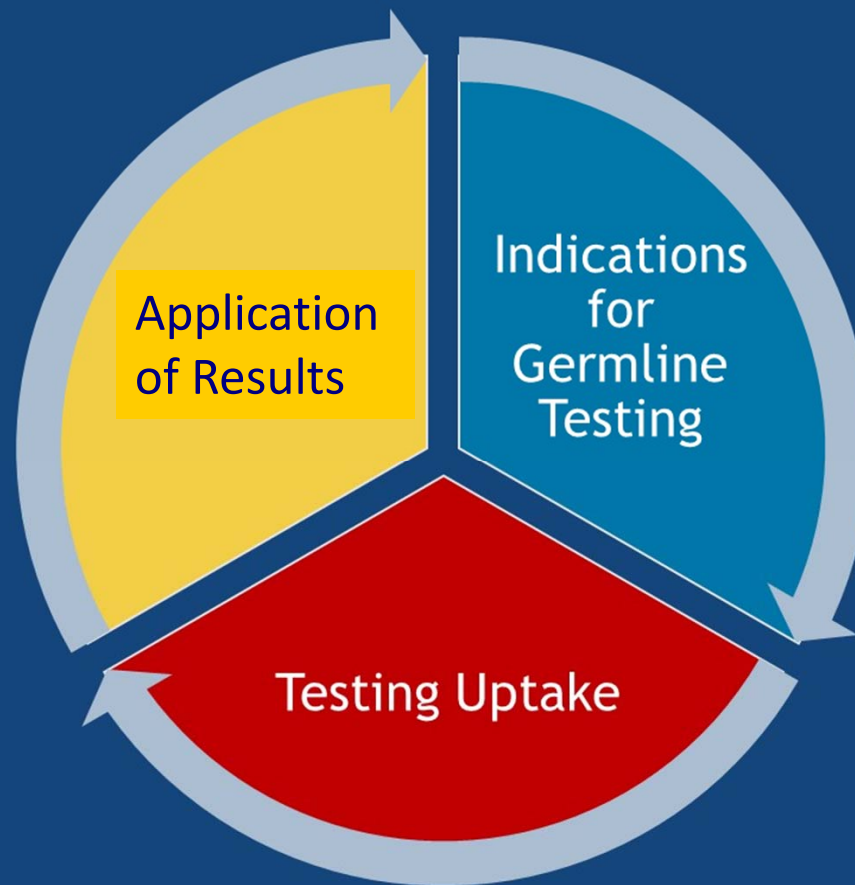
- **Barriers for Patients and Providers**

- Missed identification and referral of eligible patients by providers
- Lack of knowledge
- Limited availability of genetic counselors
- Cost
- Fear of discrimination
- Hassle/Inconvenience

Offit et al, JCO 2020
Beitsch et al, JCO 2019
Modified from E. Swisher

ASCO 2020 HIGHLIGHTS

Key Components: Cancer Risk, Genetics & Prevention



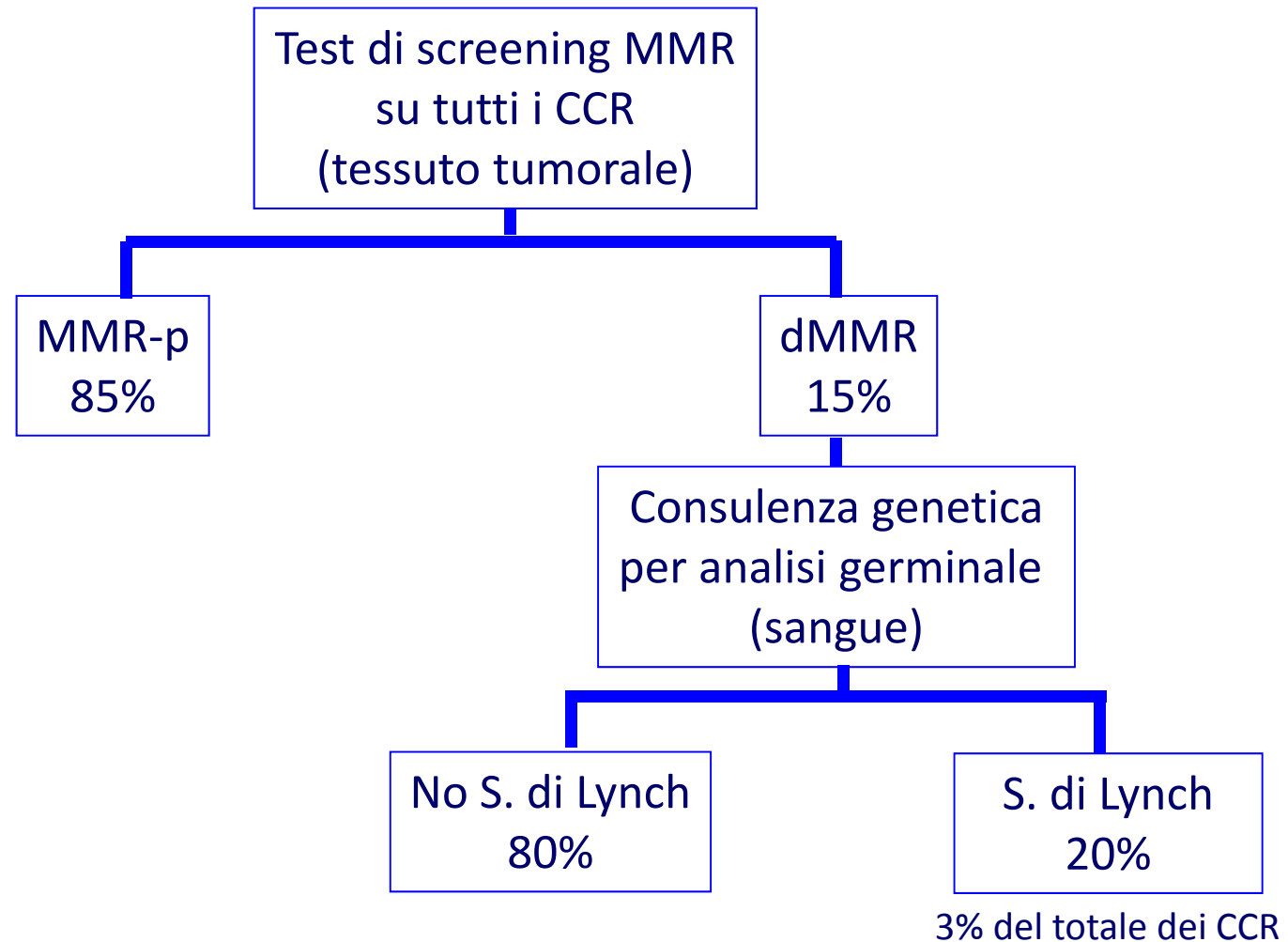
Hofstatter, ASCO 2020

Perché sottodiagnosticata ?

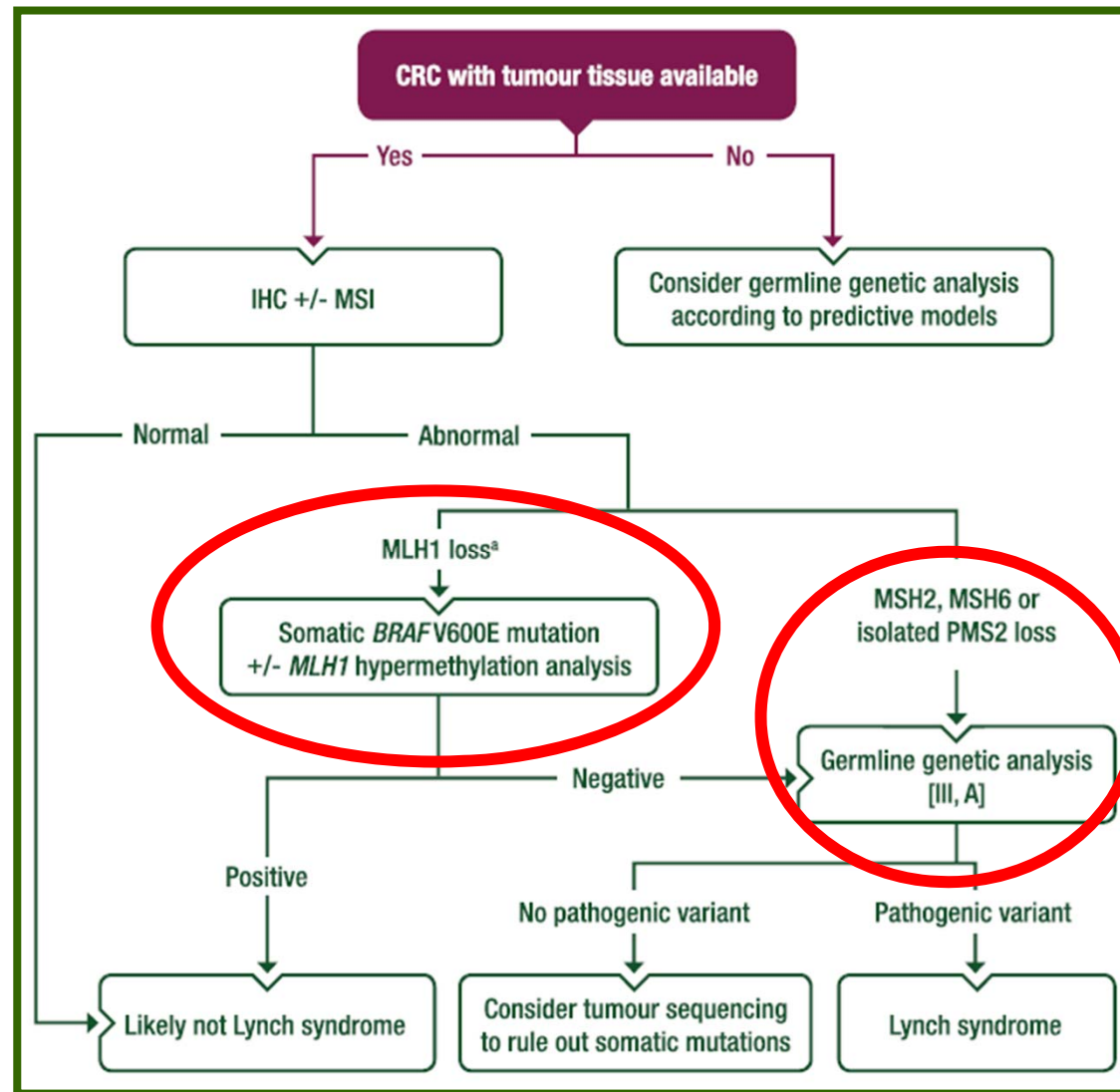
- 1. Algoritmo complesso**
- 2. Chi fa Cosa?**

Screening Universale della S. di Lynch

Ipotesi iniziale

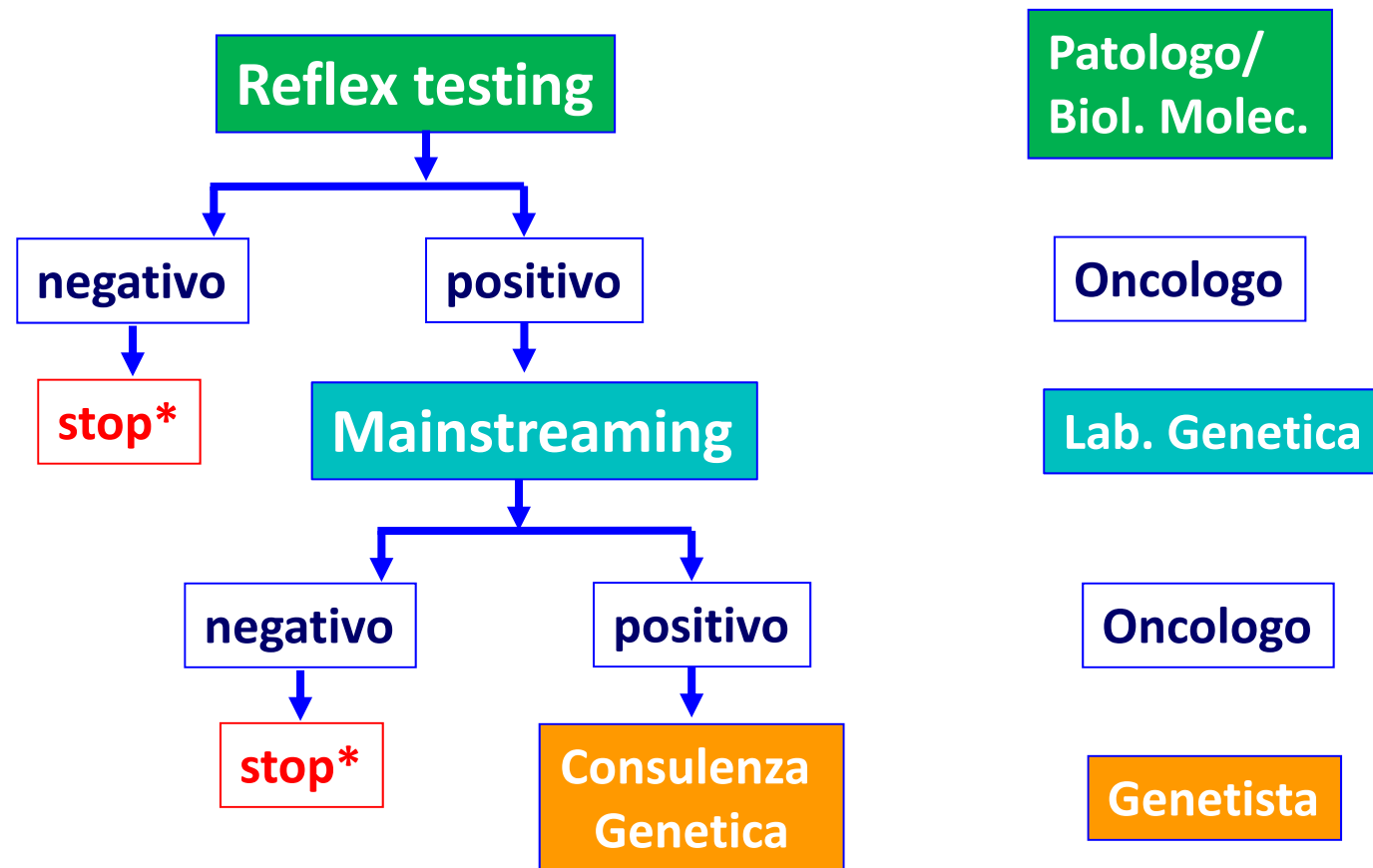


Screening Universale della S. di Lynch: complessità



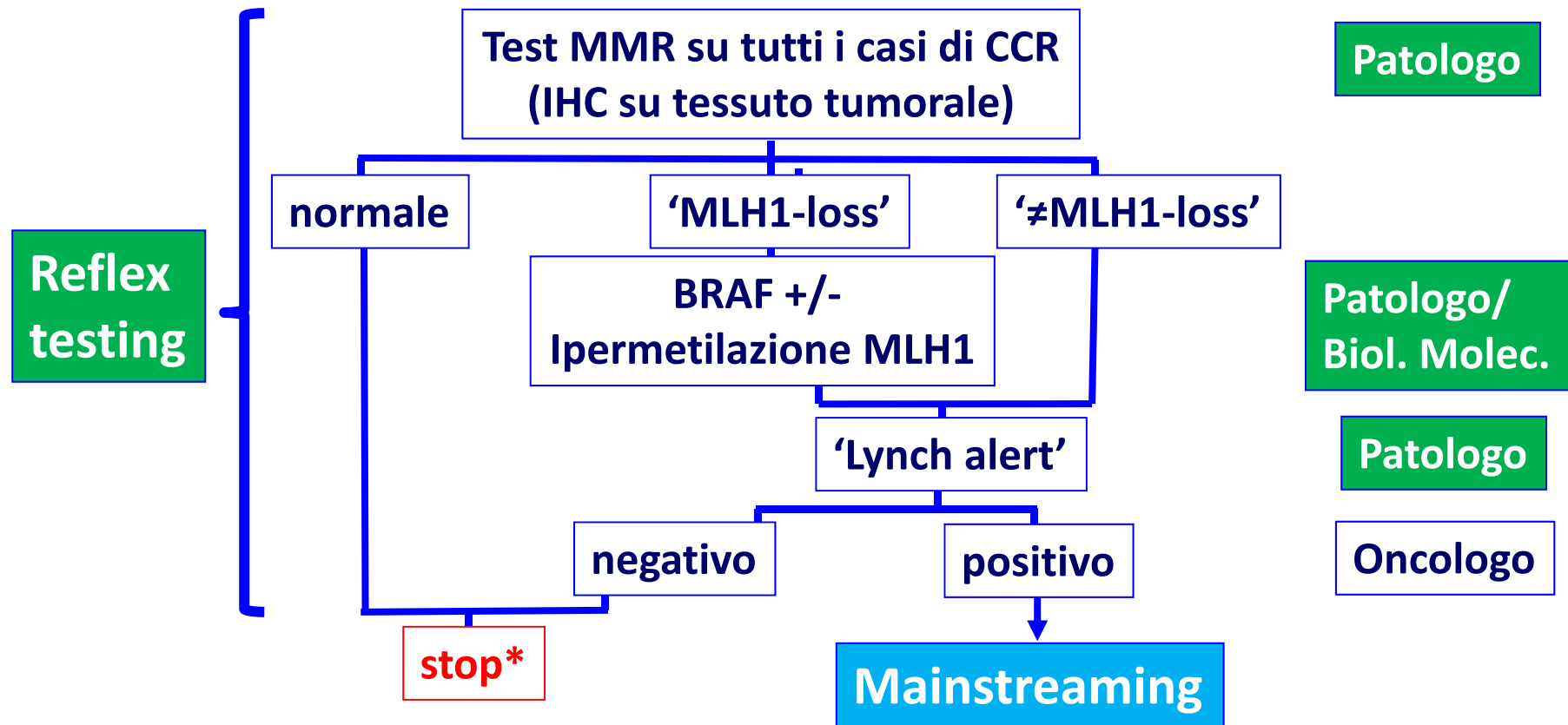
Stjepanovich, ESMO Guidelines Ann Oncol 2019

Screening Universale della S. di Lynch: Chi fa Cosa?



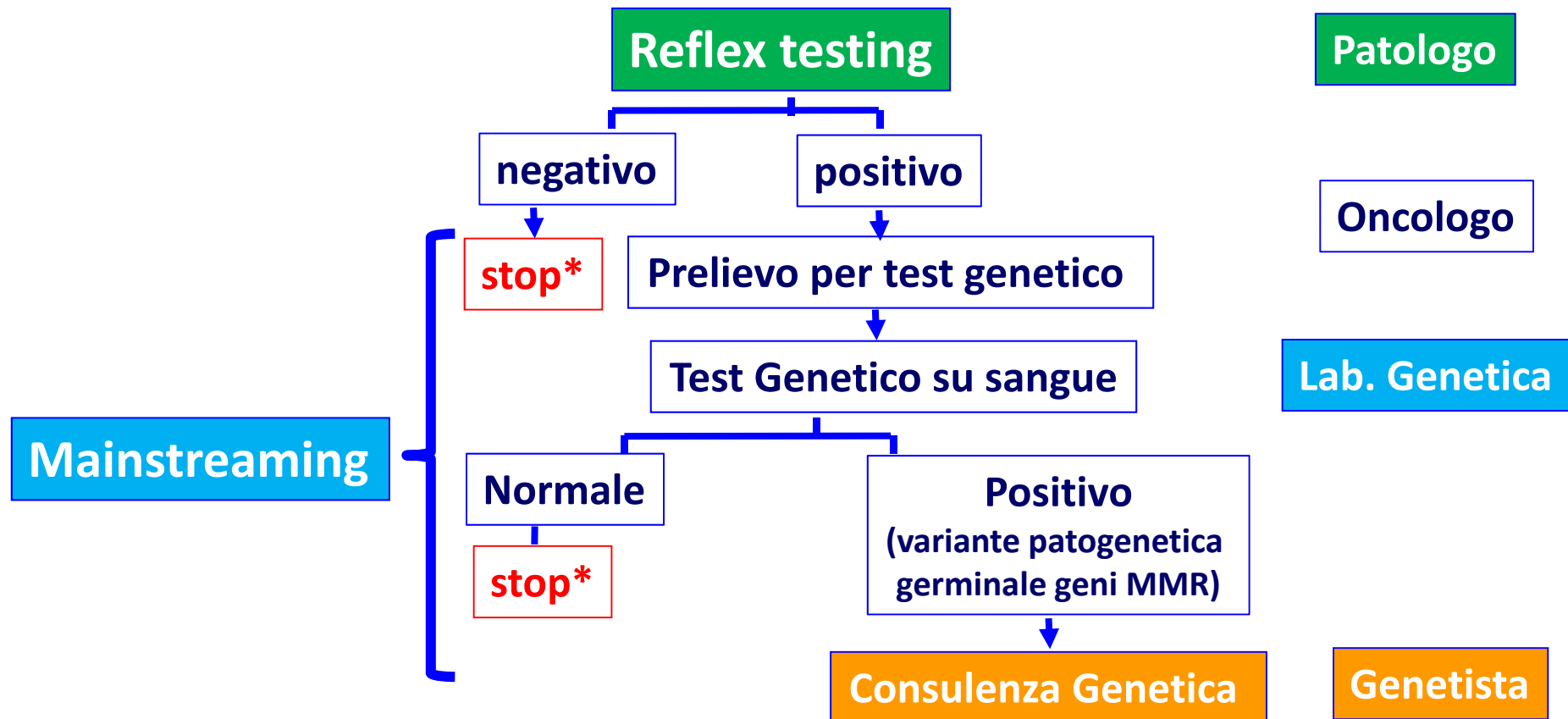
*** Se assenza di criteri clinici di sospetto**

Screening Universale della S. di Lynch: Chi fa Cosa?



* Se assenza di criteri clinici di sospetto

Screening Universale della S. di Lynch: Chi fa Cosa?



* Se assenza di criteri clinici di sospetto

STUDIO ItaLynch

Survey fine 2018-inizio 2019 :

invio questionario a > 130 centri (GISCAD/AIFEG)

→ risposta da 49 centri (circa 7600 casi di CCR/anno)

- 16 screening universale attivo (CCR 3500/anno)**
- 9 screening stadi I-III, a richiesta stadio IV (CCR 1740/anno)**
- 18 BRAF (IHC o PCR)**
- 22 possibilità di ipermetilazione MLH1**
- 36 Unità di Genetica di riferimento**

Presenti oggi:

- ✓ 38 centri da 13 regioni: circa 6000 CCR/anno**
- ✓ 21 oncologi; 15 genetisti; 7 anatomo-patologi; 6 patologi/biol. molecolari; 3 gastroenterologi; 1 chirurgo; 1 epidemiologo**
- ✓ 5 centri impossibilitati oggi (circa 730 CCR/anno)**

STUDIO ItaLynch

Studio osservazionale prospettico di fattibilità, multicentrico italiano

Obiettivi primari

- **Aumentare frequenza diagnosi S. di Lynch**
- **Ottimizzare e valutare fattibilità algoritmo in ‘mainstreaming’**
- **Ridurre pressione sui servizi di Genetica Clinica**
- **Aumentare compliance degli oncologi alle LG**

Obiettivi secondari

- **Estendere uso algoritmo in tutta Italia: rete Unità di Oncologia, An. Patologica, Biol.Molecolare e Genetica (...Gastroenterologia)**
- **Aumentare numero di parenti a rischio arruolati in prevenzione**
- **Analizzare impatto diagnosi per pazienti e parenti**

Durata 48 mesi

STUDIO ItaLynch

Metodi

Criteri di inclusione:

- tutti i paz afferenti Oncologia con CCR dMMR/MSIh c/o propria An.Patol.
- C.I. allo studio, al trattamento dei dati e, se indicato, al test genetico

Algoritmo diagnostico

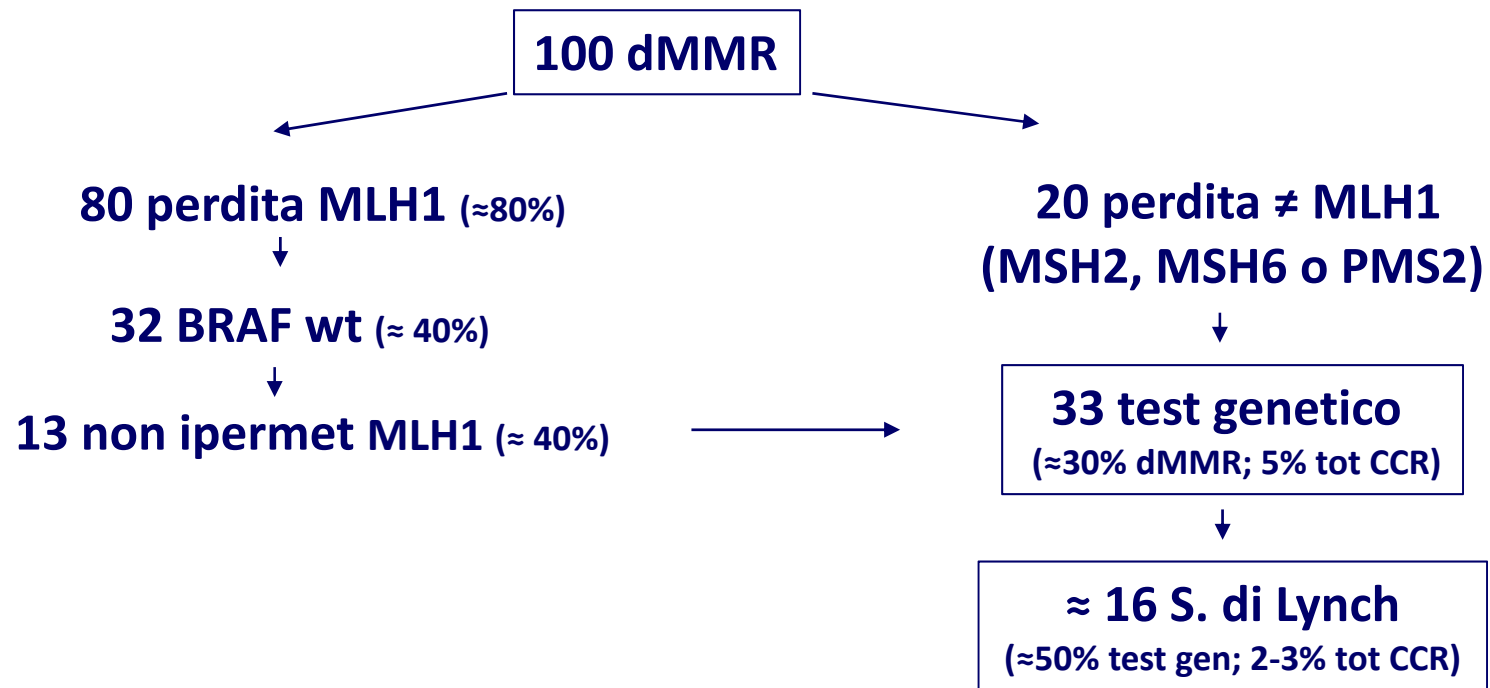
- IHC/PCR per MMR su tutti i casi di CCR → reflex testing → Lynch alert → mainstreaming → consulenza genetica → diagnosi di S. di Lynch
- Questionario familiarità oncologica

Compilazione CRF

Centralizzata (Dr Luca Boni - Epidemiologia Clinica, IRCCS Genova)

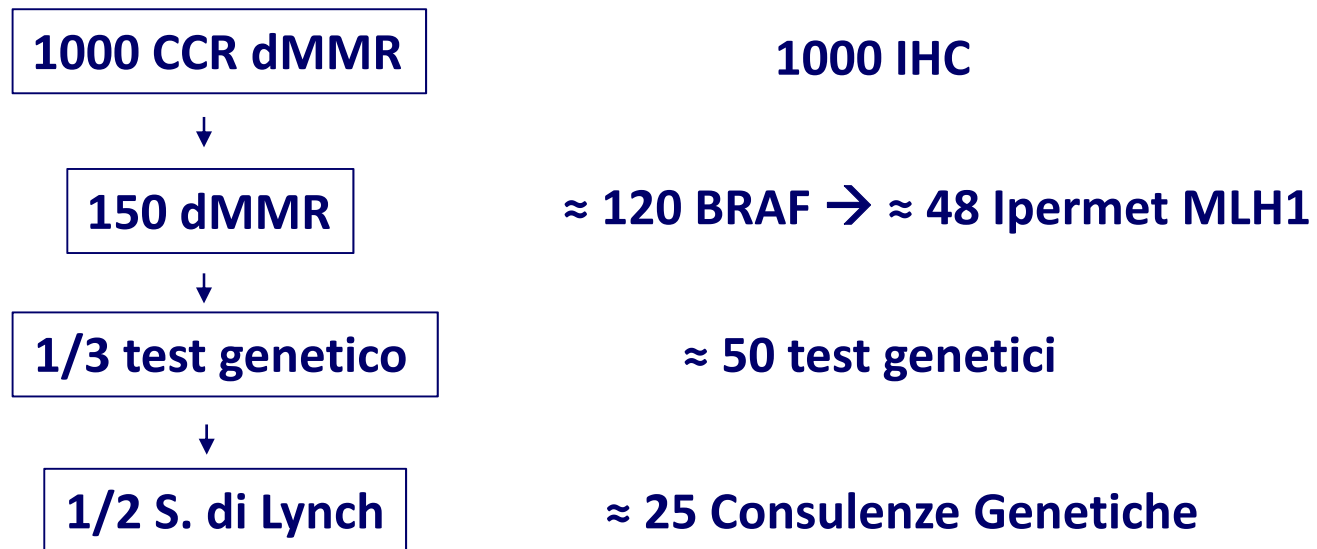
STUDIO ItaLynch

Risultati attesi



STUDIO ItaLynch

Risultati attesi



Se 7000 casi CCR/anno:

- 170-210 casi di SL/anno
- se compliance 100% (oncologi e pazienti)

Chat Chairs

Azzurra Damiani

Alberto Puccini

Raccolta di tutti i vostri messaggi sulla chat



Raggruppamento per argomenti



Domande agli esperti

**La riunione verrà registrata e
resa disponibile per tutti i partecipanti**

Reflex testing: aspetti critici

- 15.20 Anatomo Patologo: DNA Mismatch Repair deficiency (dMMR) *Federica Grillo*
15.30 Patologo Molecolare: BRAF e ipermetilazione di MLH1 *Matteo Fassan*
15.40 Discussione
Partecipano: *Sara Lonardi-Maria Grazia Tibiletti-Federica Grillo-Matteo Fassan*
16.00 **Intervallo**

Mainstreaming

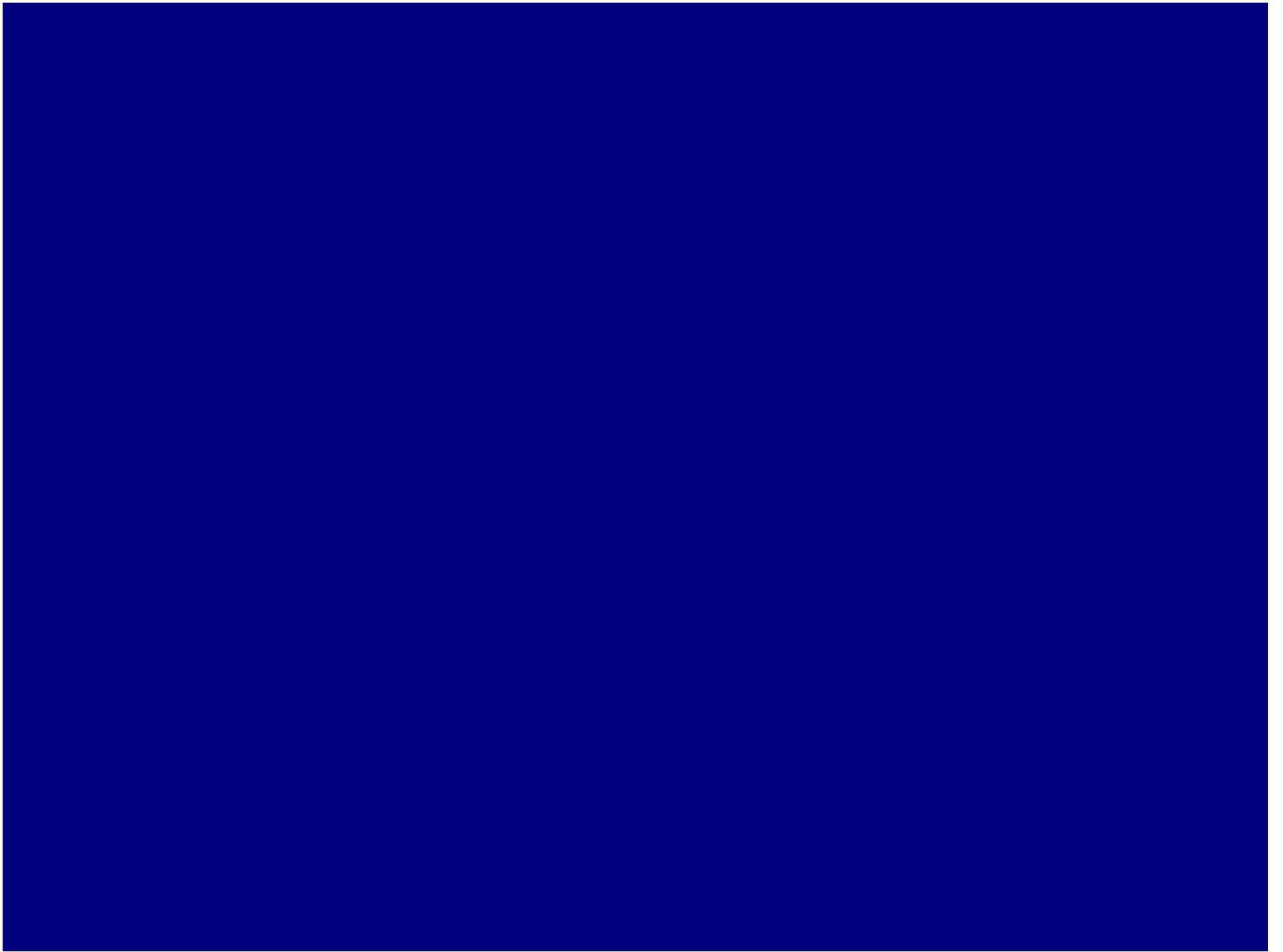
- 16.10 Genetista: pro e contro rispetto al modello tradizionale *Maurizio Genuardi*
16.25 Oncologo: questionario familiarità *Stefania Sciallero*
16.40 Discussione
Partecipano: *Cristina Oliani-Maurizio Genuardi-Stefania Sciallero*

Lynch alert e mainstreaming: aspetti etici e Consenso Informato

- 17.00 Il parere del bioeticista *Linda Battistuzzi*

Aspetti pratici

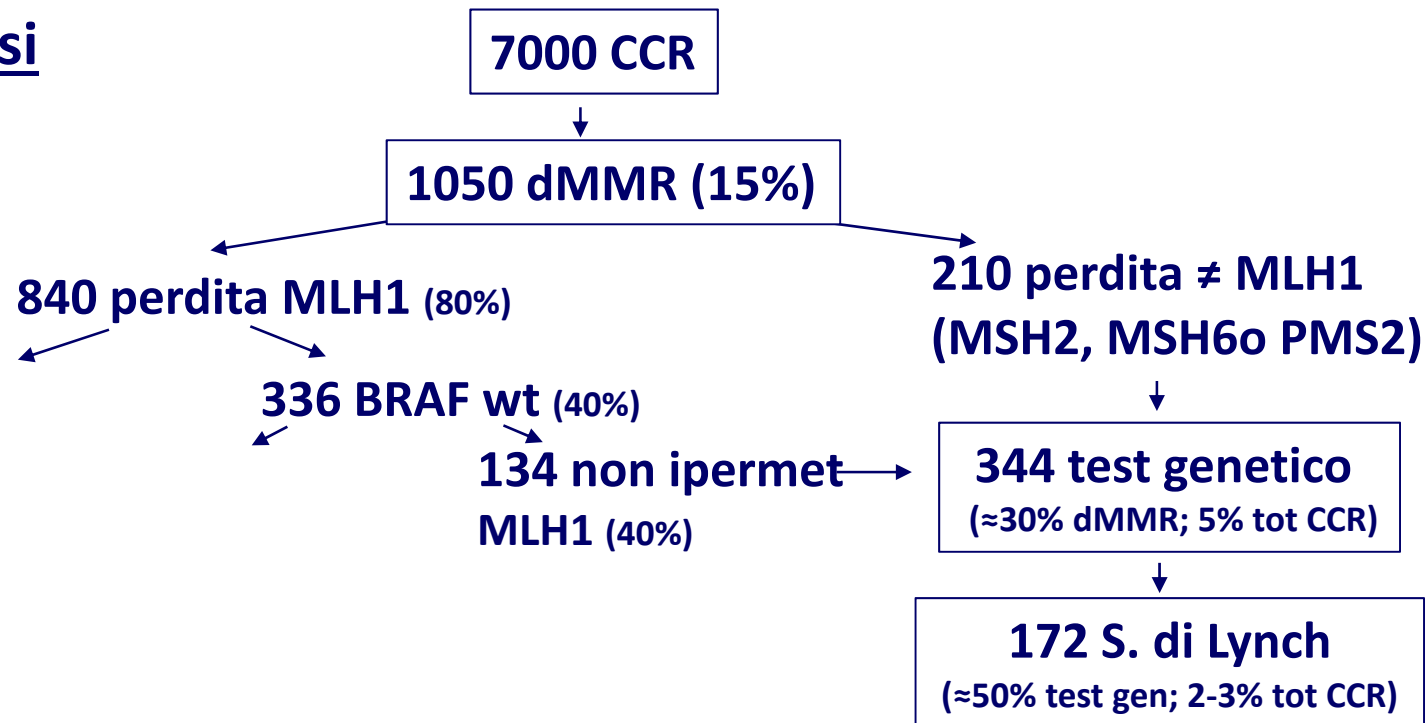
- 17.15 Attivazione dello studio e CRF *Alberto Puccini*
17.30 Conclusioni *Stefania Sciallero*



STUDIO ItaLynch

Metodi

Risultati attesi



Se 7000 casi anno: 170-210 casi di SL/anno se compliance 100% (oncologi e pazienti)