

PERCORSI DIAGNOSTICI TERAPEUTICI E ASSISTENZIALI

POLIPOSI ADENOMATOSA FAMILIARE SINDROME DI GARDNER POLIPOSI ADENOMATOSA FAMILIARE ATTENUATA POLIPOSI MUTYH-ASSOCIATA

REGIONE FRIULI VENEZIA GIULIA

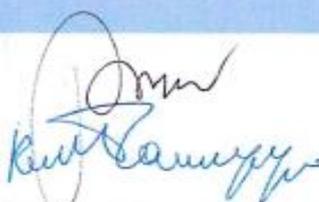
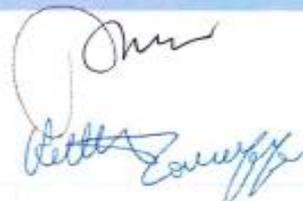
CENTRO DI COORDINAMENTO REGIONALE
MALATTIE RARE FVG

Matrice delle revisioni

Revisione	Data	Descrizione Tipo modifica	/ Gruppo di redazione	Verificata da	Approvata da
00	24/03/2021	Emissione	Mara Fornasrig Alessandra Viel Gianpiero Fasola Giovanni Gerardo Cardellino Marco Rabusin Grazia Di Leo	Renato Cannizzaro	Maurizio Scarpa

01

02

Revisione n./data	Firma per redazione	Firma per verifica	Firma per approvazione
00 Del 24/03/2021			
01 Del			
02 Del			

L'aggiornamento e le modifiche al presente documento avverranno su indicazione del gruppo di redazione e in accordo con il Direttore del Centro Coordinamento Regionale Malattie Rare Friuli Venezia Giulia

A cura del **Gruppo di lavoro Regionale**

Coordinatore

Renato Cannizzaro SOC Gastroenterologia Oncologica Sperimentale Centro di Riferimento Oncologico (CRO)
IRCCS Aviano (PN)

Maria Antonietta Annunziata.... SOSD Psicologia Oncologica CRO IRCCS Aviano (PN)

Maria Grazia Nadin.....SOC Gastroenterologia Oncologica Sperimentale CRO IRCCS Aviano (PN)

Sebastiana Cipresso.....MMG Azienda sanitaria Friuli Occidentale (ASFO)

Rappresentante Associazioni Pazienti (al 10/02/2021 non rilevate Associazioni Nazionali e Regionali di
Pazienti relative alle patologie oggetto del PDTA)

Redazione del documento

Mara Fornasarig..... SOC Gastroenterologia Oncologica Sperimentale CRO IRCCS Aviano (PN)

Alessandra Viel..... SOSI Genetica dei Tumori Ereditari CRO IRCCS Aviano (PN)

Gianpiero Fasola..... Dipartimento di Oncologia Azienda sanitaria universitaria Friuli Centrale
(ASUFC) Udine

Giovanni Gerardo Cardellino..... Dipartimento di Oncologia ASUFC Udine

Marco Rabusin..... SOC Oncoematologia IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo Trieste

Grazia Di Leo..... UOS Gastroenterologia Nutrizione ed Epatologia Pediatrica IRCCS Materno
Infantile Burlo Garofolo Trieste

Revisione

Roberta Chiandetti..... Azienda Regionale di Coordinamento per la Salute -ARCS

Rosalia Maria Da Rioli.....Centro Coordinamento Regionale per le Malattie Rare - CCRMR

Revisori AGREE

Renato Cannizzaro	SOC Gastroenterologia Oncologica Sperimentale CRO IRCCS Aviano (PN)
Mara Fornasarig	SOC Gastroenterologia Oncologica Sperimentale CRO IRCCS Aviano (PN)
Giovanni Guarnieri	SOC Gastroenterologia Oncologica Sperimentale CRO IRCCS Aviano (PN)
Stefania Maiero	SOC Gastroenterologia Oncologica Sperimentale CRO IRCCS Aviano (PN)

Verifica e Approvazione

Renato Cannizzaro - Rete Regionale delle Malattie Rare - Referente "Tumori" (DGR n. 1002/2017)

Scarpa Maurizio - Direttore Centro Coordinamento Regionale per le Malattie Rare FVG

Metodologia di lavoro

I PDTA riportati sono stati definiti dal Gruppo di Lavoro Regionale sulla base delle Linee Guida "[NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal version 1.2020-July 21, 2020](#)" e di altre Linee Guida e Review presenti in letteratura (pag. 36).

Il processo di elaborazione dei PDTA riportati ha tenuto conto di alcune fasi:

1. individuazione del gruppo di esperti multiprofessionale e multispecialistico;
2. ricerca della letteratura scientifica di riferimento;
3. valutazione delle prove scientifiche raccolte in base al sistema di grading presente nelle LG adottate;
4. definizione del PDTA tenendo conto della realtà regionale.
5. valutazione del documento elaborato con metodo AGREE II da parte di specialisti in materia¹

Nel documento è assente la presenza di sponsor commerciali.

La sua stesura e implementazione risponde ai mandati istituzionali regionali.

¹AGREE- Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation II- Versione italiana a cura della Fondazione Gimbe

Indice

Abbreviazioni e acronimi	9
Introduzione	10
Scopo e campo di applicazione	11
Destinatari	12
Epidemiologia	13
FAP	13
Sindrome di Gardner.....	13
MAP	13
Diagnosi	14
FAP, Sindrome di Gardner, AFAP e MAP	14
Geni responsabili	14
Test genetico.....	15
Identificazione dei soggetti a rischio	15
Indicazioni per test genetico nei minori	16
Trattamento e follow-up	18
FAP	18
Trattamento.....	18
Follow-up.....	18
Desmoidi.....	18
Chemioprevenzione.....	18
MAP	19
Trattamento.....	19
Follow-up.....	19
Il percorso per la poliposi intestinale	20
Percorso di certificazione e di esenzione di malattia rara	20

Sorveglianza	21
Sorveglianza clinico-endoscopica per FAP e Sindrome di Gardner	21
Sorveglianza clinico-endoscopica per AFAP	21
Sorveglianza clinico-endoscopica per MAP	22
Sorveglianza per soggetti a rischio di FAP, Sindrome di Gardner, AFAP e MAP.....	22
Sorveglianza endoscopica per polipi adenomatosi sporadici	23
Sorveglianza in presenza di storia familiare di cancro colo-rettale.....	23
Sorveglianza per popolazione generale	23
Terapia chirurgica profilattica per FAP, AFAP, MAP e Sindrome di Gardner	24
Colectomia totale con ileo-retto anastomosi (CT/IRA)	24
Proctocolectomia totale con tasca ileale e anastomosi ileo-ano (PTC/IPAA).....	24
Proctocolectomia totale con ileostomia terminale non continente (PCT/IT)	25
Sorveglianza post chirurgica FAP, AFAP, MAP e Sindrome di Gardner	25
Sorveglianza gastro-duodenale e classificazione di Spigelman	26
Desmoidi.....	27
Epatoblastoma.....	27
Chemioprevenzione in FAP e AFAP.....	27
Indicatori	28
Disseminazione e implementazione	29
Aggiornamento	29
PERCORSI	30
Percorso 1 - Asintomatici con storia familiare di FAP, AFAP o Sindrome di Gardner con mutazione nota.....	30
Percorso 2 – Asintomatici con storia familiare di FAP, AFAP o Sindrome di Gardner senza mutazione nota.....	31
Percorso 3 – Asintomatici con storia familiare di MAP con mutazione nota	32
Percorso 4 – Poliposi colica e cancro colo-rettale sincrono.....	33
Percorso 5 – Portatori di poliposi adenomatosa sporadica con numero di polipi maggiore di 10....	34
Riferimenti normativi	35
Linee Guida e Review di riferimento	36

ALLEGATO 1 - AGREE Reporting Checklist	37
ALLEGATO 2: Programma di transizione dall'età pediatrica all'età adulta per i pazienti affetti da poliposi adenomatose familiari in regione Friuli Venezia Giulia	39
INTRODUZIONE.....	39
PROGRAMMA DI TRANSIZIONE PER PAZIENTI AFFETTI DA POLIPOSII ADENOMATOSE FAMILIARI.	40
PERCORSO DI TRANSIZIONE DALL'ETA' PEDIATRICA ALL' ETA' ADULTA PER I PAZIENTI AFFETTI DA POLIPOSII ADENOMATOSE FAMILIARI IN REGIONE FVG	42
Popolazione target.....	42
Chi attiva il percorso.....	42
Lo specialista Case Manager	43
BIBLIOGRAFIA.....	44

Abbreviazioni e acronimi

AFAP: Poliposi Adenomatosa Familiare Attenuata
ARCS: Azienda Regionale di Coordinamento per la Salute
CCRM: Centro di Coordinamento regionale malattie rare
CHRPE: ipertrofia congenita dell'epitelio pigmentato retinico
EGDS: esofagogastroduodenoscopia
FAP: Poliposi Adenomatosa Familiare
LG: Linee Guida
MAP: Poliposi adenomatosa MUTYH-associata
MMG: Medico Medicina Generale
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
PDTA: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PTC/IPAA: Proctocolectomia, Ileopouch-ano-anastomosi
SOC: Struttura Operativa Complessa
SSD: Struttura Semplice Dipartimentale
SSR: Servizio Sanitario Regionale

Introduzione

La produzione dei PDTA per Poliposi Adenomatosa Familiare, sindrome di Gardner e poliposi MUTYH-associata rientra negli obiettivi della Rete Regionale per le Malattie Rare Tumori su mandato dell'ARCS Regione FVG e del Centro Coordinamento regionale per le Malattie Rare.

In ottemperanza alla DGR 1002/2017 la Rete sopra citata è attualmente composta da:

- SOC Gastroenterologia Oncologica Sperimentale CRO IRCCS Aviano
- SOC Oncologia ASUFC
- SOC Onco-Ematologia Burlo Garofolo IRCCS Trieste

La **Poliposi Adenomatosa Familiare (FAP)** (codice malattie rare RB0050; ICD-9-CM 211.3; ICD-10C18 e D12; OMIM608456, 175100) è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata dalla presenza di 100 o più adenomi colo-rettali. Il numero di adenomi superiore a 100 è la condizione necessaria per la diagnosi clinica di FAP classica. Possono associarsi altre manifestazioni:

- *gastrointestinali*: polipi glandulo-cistici gastrici e/o adenomi gastrici, adenomi duodenali
- *extraintestinali*: ipertrofia congenita dell'epitelio pigmentato della retina CHRPE, osteomi, cisti epidermoidi, desmoidi, patologia tiroidea con tumori papillari, epatoblastoma

Nel 30% dei casi non si riscontra una storia familiare di FAP.

Varianti cliniche:

Sindrome di Gardner (codice malattie rare RB0040; ICD-10 D12.6; OMIM 175100): associazione di FAP con tumori benigni e lesioni dei tessuti molli (desmoidi della parete addominale e mesenteriali, cisti epidermoidi e sebacee, osteomi).

Poliposi Adenomatosa Familiare Attenuata (AFAP)(codice malattie rare RB0050): forma caratterizzata dalla presenza di meno di 100 adenomi colo-rettali, localizzati soprattutto al colon destro con età di insorgenza più tardiva rispetto alla FAP classica, alta variabilità fenotipica all'interno della famiglia.

Poliposi MUTYH-associata (MAP)(codice malattie rare RB0050): malattia ereditaria a trasmissione autosomica recessiva causata da una mutazione bi-allelica a carico del gene MUTYH, identificata nel 2002. Attualmente non ci sono delle definizioni codificate. La malattia è caratterizzata da una notevole variabilità clinica e dallo sviluppo di una poliposi simile a quella dalla AFAP ed un rischio di polipi adenomatosi duodenali.

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. È quindi importante che i pazienti affetti da FAP, AFAP e MAP siano seguiti da centri di expertise in tali patologie, nell'ambito della Rete Regionale Malattie Rare, 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.

Scopo e campo di applicazione

Lo scopo del documento di consenso è quello di definire il PDTA per la FAP nella Regione FVG e uniformare il comportamento dei professionisti della Regione relativamente alla presa in carico delle persone affette dalla malattia, garantendo equità di accesso alle cure, diagnosi, definizione del piano terapeutico e follow-up ai pazienti e ottimizzando l'uso delle risorse. La FAP è una malattia che si manifesta già alla pubertà per cui questo PDTA si rivolge sia ai minori che agli adulti.

L'obiettivo è quello di assicurare il massimo grado di appropriatezza degli interventi e delle prestazioni sanitarie, minimizzando il grado di variabilità nelle decisioni cliniche legato, sia alla carenza di conoscenze che alla soggettività, nella definizione delle strategie assistenziali.

Come tutti gli strumenti di indirizzo il presente documento, seppur condiviso tra gli specialisti del settore, non può prevedere la molteplicità delle sfumature cliniche che caratterizzano la patologia e nemmeno sostituire la responsabilità del medico ma deve essere utilizzato quale strumento di supporto e di indirizzo per la pratica clinica. Il documento riporta la pianificazione e la sequenza logica e cronologica degli interventi diagnostici e terapeutici utili per l'inquadramento della patologia così come indicato nelle LG Nazionali e internazionali prese a riferimento per la stesura dello stesso.

Il Piano Regionale della Prevenzione della Regione Friuli Venezia Giulia 2010 delinea il percorso delle sindromi genetiche del cancro colo-rettale nell'ambito dello screening regionale e descrive il ruolo del Centro di Riferimento a cui vengono riferite le persone con probabile sindrome genetica. Il Centro di Riferimento effettua la consulenza genetica e la diagnostica dei possibili geni coinvolti, i Centri HUB regionali possono essere coinvolti nel processo di follow-up. In considerazione della numerosità dei pazienti affetti si ritiene di concentrarli nei centri HUB. **Il Burlo Garofolo IRCCS è Centro di Coordinamento per l'età pediatrica e il CRO IRCCS per l'adulto** ([vedi Percorso di transizione](#)).

Destinatari

Il presente documento è rivolto a tutti i professionisti sanitari che, ai vari livelli dell'articolazione sanitaria regionale, sono coinvolti nel percorso di diagnosi, trattamento e assistenza del paziente affetto da FAP nell'ambito delle seguenti strutture operative ospedaliere e territoriali del Servizio Sanitario Regionale (SSR):

1. Strutture operative delle Aziende Hub e dei Poli ospedalieri Spoke:
 - Gastroenterologie
 - Chirurgie
 - Medicine interne
 - Terapie Intensive
2. MMG
3. Direzioni Sanitarie e Mediche degli Enti SSR

Epidemiologia

FAP

La prevalenza stimata della FAP è 1/7000 sui nati vivi e, nell'ambito dello screening per il cancro colorettole della regione FVG, 21 pazienti con familiarità di grado C sono stati segnalati al Centro Coordinatore negli anni 2017-2019.

Nel Registro Malattie Rare della regione FVG, anni 2013-2019, sono registrati 70 casi di FAP.

Numero di pazienti registrati nel registro malattie rare con diagnosi di poliposi familiare (cod. RB0050) per provincia di residenza. Anni 2013-2019.

RESIDENZA ALLA REGISTRAZIONE	ANNO DI REGISTRAZIONE							TOT
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
GO	0	1	0	1	0	0	0	2
PN	8	5	3	0	2	3	5	26
TS	0	0	1	2	0	3	0	6
UD	4	1	2	0	2	1	2	12
EXTRA FVG	10	5	4	1	0	3	1	24
TOT	22	12	10	4	4	10	8	70

Ci sono 15 persone che hanno avuto un'esenzione per FAP dal 2010 (primo anno di attività del Registro) ma non sono in registro.

Ci sono 15 persone che risiedevano in FVG al momento della registrazione in Registro e che non hanno esenzione specifica per FAP.

Sindrome di Gardner

Non sono stati rilevati casi registrati con codice RB0040 nel registro delle malattie rare o nelle esenzioni.

MAP

Non esiste un codice malattia rara specifico (DPCM 12/01/2017) per individuare la patologia all'interno del Registro delle malattie rare e delle esenzioni. In base alla letteratura ricade nel codice malattia rara della FAP

Diagnosi

FAP, Sindrome di Gardner, AFAP e MAP

La diagnosi di FAP e Sindrome di Gardner è effettuata su base clinica e non sulla base del test genetico poiché 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.

La diagnosi clinica della forma classica di FAP è facilitata dalla peculiarità fenotipica della poliposi. È importante che nel referto siano riportati la numerosità e la natura dei polipi colo rettali per fornire informazioni adeguate.

La diagnosi clinica di AFAP e MAP è più complessa per la variabilità della numerosità dei polipi e l'età di insorgenza.

Geni responsabili

Il gene APC è responsabile del 70-80% dei casi di FAP classica, con un meccanismo di tipo dominante, la predisposizione alla malattia viene conferita dalla presenza di un allele APC mutato e ciascun figlio di una persona malata ha il 50% di probabilità di ereditare la mutazione, ad alta penetranza, 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, sede della mutazione -> rischio di sviluppare un dato tipo di lesione, ma si osserva ampia variabilità d'espressione inter- e intra-familiare, persone con la stessa mutazione APC possono presentare una diversa severità della malattia in sede colo-rettale e anche un diverso spettro di manifestazioni extracoloniche.

Il gene MUTYH 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 (MUTYH-Associated-Polyposis). La predisposizione alla malattia viene conferita dalla presenza di due alleli MUTYH 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 MUTYH presenti nel genitore affetto e il loro genotipo finale dipenderà da quello del genitore sano, solo se questi è portatore di una mutazione MUTYH, ciascun figlio avrà la probabilità del 50% di essere portatore di due mutazioni MUTYH. Gli adenomi duodenali ed altre manifestazioni extra-coloniche FAP-associate sono stati descritti anche in pazienti con mutazioni MUTYH bialleliche ma spettro e frequenza di queste lesioni non sono ben definite. Alcune mutazioni MUTYH sono particolarmente frequenti e, nell'insieme, possono raggiungere una frequenza quasi

polimorfica nella popolazione, attorno all'1%. Non abbiamo ancora dati sufficienti per determinare con esattezza il rischio di cancro colo-rettale nei portatori monoallelici, ma la maggior parte degli studi e meta-analisi hanno dimostrato un incremento del rischio di lieve entità rispetto alla popolazione generale. Altri geni talvolta coinvolti nelle poliposi adenomatose:

- AXIN 2, GREM1, POLD1 e POLE
- MSH3 con varianti patogenetiche bialleliche
- NTHL1 con varianti patogenetiche bialleliche

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 molecolare 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: se si identifica l'alterazione genetica (*test informativo*) è possibile successivamente testare i familiari 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 familiari (*test non informativo*).

Identificazione dei soggetti a rischio

La FAP è una malattia a trasmissione autosomica dominante. I sintomi sono secondari al sanguinamento dei polipi oppure allo sviluppo del cancro o alla sua metastatizzazione. Identificare i soggetti a rischio ed iniziare un programma di sorveglianza quando i soggetti sono asintomatici è lo scopo di questo PDTA. La storia familiare neoplastica accurata è alla base del riconoscimento delle FAP, tuttavia il 30% dei casi FAP compare come primo caso in famiglia perché la mutazione non viene ereditata ma avviene durante l'embriogenesi. In questa situazione, non prevedibile a priori, i sintomi relativi al cancro colo-rettale (sanguinamento o alterazione dell'alvo) devono indirizzare ad un iter diagnostico con colonscopia.

La poliposi familiare definita MAP, invece, è una malattia a trasmissione autosomica recessiva. I genitori sono portatori sani di malattia. In questo caso la poliposi compare come primo caso in famiglia e devono essere riconosciuti i sintomi già descritti per FAP per iniziare un iter diagnostico con colonscopia.

La diagnosi deve essere basata sull'individuazione dei soggetti portatori della mutazione genetica APC (singola mutazione), MUTYH (doppia mutazione).

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 FAP

Il programma di sorveglianza nei soggetti portatori della mutazione inizia tra i 10-15 anni con colonscopia e ripetizione annuale. Alla comparsa della poliposi non trattabile endoscopicamente si devono considerare le opzioni chirurgiche. La sorveglianza nei soggetti a rischio di poliposi attenuata può essere posticipata a 25 anni.

Sorveglianza dei soggetti a rischio MAP

Il programma di sorveglianza nei soggetti portatori della mutazione biallelica inizia tra i 20-25 anni con la colonscopia. I controlli successivi sono a due anni o in base al numero dei polipi riscontrati.

Ogni programma di sorveglianza deve essere adattato nella sua programmazione alle condizioni clinico-psicologiche dei pazienti a giudizio del medico specialista e delle condizioni cliniche del paziente.

Indicazioni per test genetico nei minori

I minori (<18 anni, bambini ed adolescenti) richiedono attenzione particolare nel percorso diagnostico e nella gestione del rischio in caso di FAP o sospetta FAP, poiché solitamente le prime manifestazioni cliniche compaiono nella seconda decade di vita, talvolta anche prima (età media polipi 15 anni, range 7-36 anni).

Viceversa, i minori non rappresentano un reale problema nella MAP, in cui polipi e cancro colo rettale insorgono in età più avanzata (quarta o quinta decade di vita).

Peculiarità della FAP classica

- Precocità delle manifestazioni cliniche e necessità di intervenire con il controllo endoscopico a partire dai 10-12 anni
- Capacità di comprensione riguardo alle procedure clinico-genetiche da seguire nella FAP ed autonomia decisionale del minore ridotta o assente
- Possibilità che la conoscenza di un test genetico positivo in un bambino possa avere impatto negativo sullo sviluppo psico-fisico del minore e sulle dinamiche familiari
- La FAP è associata ad un aumentato rischio di epatoblastoma, patologia con predominanza nel maschio che si manifesta nel 1,5-2% dei carrier (rischio incrementato di 750-7500 volte), solitamente entro i primi 5-6 anni di vita.

Peculiarità del test genetico APC nei minori

- Consulenza genetica deve essere gestita da personale qualificato e deve avvenire sempre in presenza dei genitori. La partecipazione di uno psicologo è fortemente raccomandata al fine di ridurre il distress psichico del minore e dei genitori
- Consenso informato: anche se il minore assistito non è generalmente in grado di esprimere un consenso autonomo al test, la sua eventuale opinione deve sempre essere presa in considerazione. Il consenso dovrebbe essere firmato da entrambi i genitori. In assenza di un genitore, quello presente dichiara che l'altro genitore non può firmare il consenso perché assente (per lontananza o altro impedimento) e con la firma del consenso informato si assume la responsabilità delle decisioni in merito al percorso di cura del figlio minore.
- Comunicazione risultato: Il timing e le modalità di comunicazione del risultato del test dovrebbero essere concordate con i genitori.

- Il test genetico APC è possibile anche nella diagnosi prenatale (mediante amniocentesi o villocentesi) e diagnosi pre-impianto: Condotta esclusivamente in centri altamente qualificati per queste procedure.

Scenari:

- 1) Paziente minore sintomatico con poliposi multipla del colon-retto o altre manifestazioni extracoloniche della FAP (in particolare desmoidi multipli o CHRPE multiple/bilaterali o epatoblastoma) appartenente ad una famiglia senza altri casi di FAP/AFAP: una mutazione APC "de novo" deve essere sospettata. Il paziente dovrebbe essere indirizzato alla consulenza ed al test genetico APC per consentire un corretto inquadramento clinico.
- 2) Paziente minore asintomatico appartenente ad una famiglia con diagnosi di FAP e mutazione APC accertata: le LG si basano sul consenso che un test predittivo per una malattia ereditaria nei minori deve essere programmato in funzione degli interventi medici e delle misure preventive indicate per quella specifica condizione clinica². Il test genetico predittivo APC viene quindi offerto ai bambini a rischio a partire dai 10-12 anni, cioè quando è raccomandato l'inizio dello screening endoscopico. Solo in presenza di specifiche esigenze cliniche o di particolari e motivate richieste da parte dei genitori, è opportuno considerare l'anticipazione di questo test ad un'età inferiore³. Una storia familiare di epatoblastoma può ad esempio essere una indicazione ad anticipare il test a dopo la nascita o nella prima infanzia. Tuttavia non c'è tuttora consenso univoco sulle raccomandazioni di sorveglianza per epatoblastoma nei bambini carrier⁴. In caso di AFAP dove l'inizio dello screening endoscopico inizia solitamente al termine della seconda decade di vita, anche il test genetico predittivo può essere posticipato di qualche anno.
- 3) Paziente minore asintomatico appartenente ad una famiglia con sospetto diagnostico di FAP ma la cui mutazione genetica non è stata identificata: il test genetico presintomatico/predittivo non è disponibile. Se non altrimenti indicato, in caso di FAP classica la sorveglianza deve essere iniziata a partire dai 10-12 anni.

² NCCN Guidelines; Borry 2009

³ Kattentidt 2014

⁴ Lawson 2017

Trattamento e follow-up

FAP

Trattamento

Colon-retto: 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 (situazioni lavorative o psicologica) (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 endoscopico e/o chirurgico. La storia naturale di queste lesioni è poco nota, viene utilizzata la classificazione di Spigelman per valutare la severità della poliposi duodenale.

Follow-up

Colon-retto: Dopo la chirurgia coloretale, è necessario sorvegliare periodicamente il retto per mantenerlo bonificato da polipi adenomatosi e la tasca ileale sovranastomotica.

Duodeno: Il duodeno è la sede più frequente di polipi adenomatosi. Di solito si sviluppano in una età più tardiva rispetto agli adenomi colici. La sorveglianza prevede uno studio accurato della papilla di Vater che può essere effettuata con strumento a visione laterale o con quello a visione frontale ma cap assistita.

Desmoidi

Rappresentano una delle principali problematiche cliniche per la salute/qualità di vita e la sopravvivenza dei pazienti FAP. Tendono a svilupparsi dopo l'intervento profilattico di asportazione del colon. Non esiste un trattamento farmacologico standard e la terapia chirurgica deve essere considerata sempre da parte di gruppi multidisciplinari qualificati.

Chemioprevenzione

L'uso della chemio prevenzione come terapia primaria della poliposi adenomatosa colo-rettale (FAP e AFAP) non è supportato da alcuna prova e pertanto non è raccomandato.

In casi di poliposi rettale severa dopo IRA o in paziente che non opta per la rimozione del retto si può considerare un trattamento con FANS, ma si devono considerare gli effetti collaterali (celecoxib al dosaggio di 400mgr/die) in aggiunta alla sorveglianza endoscopica.

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. Attualmente sono in corso studi con acidi grassi omega 3 che hanno un ruolo nel controllo della poliposi del moncone rettale al dosaggio di 2 gr/die.

MAP

Trattamento

Colon-retto: la colectomia totale con ileo-retto anastomosi è l'opzione chirurgica di scelta quando la poliposi non sia bonificabile endoscopicamente.

Duodeno: i polipi duodenali sono meno frequenti rispetto alla FAP e devono essere ricercati prima dell'intervento di colectomia.

Follow-up

Colon-retto: dopo la chirurgia colo-rettale è necessario sorvegliare periodicamente il retto per la bonifica endoscopica, come per la FAP anche per la MAP e per la Sindrome di Gardner

Duodeno: si effettua il medesimo follow-up con le medesime modalità previste per la FAP.

Il percorso per la poliposi intestinale

Percorso di certificazione e di esenzione di malattia rara

La FAP e la sindrome di Gardner rientrano nell'elenco delle malattie rare di cui al DPCM 12 gennaio 2017, pubblicato il 18 marzo in Gazzetta Ufficiale - Supplemento n.15, che definisce i nuovi LEA e sostituisce integralmente il DPCM 29 novembre 2001.

Lo specialista del presidio della Rete Regionale Malattie Rare Tumori esegue certificazione di malattia rara ai fini di esenzione (codice esenzione per la FAP RB0050; per la Sindrome di Gardner RB0040) su G2 con contemporaneo automatico inserimento dei dati del paziente nel Registro Regionale per le malattie rare. La certificazione suddetta, consegnata al paziente, è da presentare agli uffici competenti dell'ASL di riferimento, per il rilascio dell'attestazione dell'esenzione medesima.

Nota per esenzioni:

Il codice di esenzione R99 viene applicato per richiesta di consulenza genetica nei familiari di pazienti noti.

Richiesta di Test Genetico da Burlo a CRO:

Il codice di esenzione R99 viene utilizzato in tutti i test genetici per malattie rare sia nei minori sia negli adulti.

Domanda di invalidità:

Per eventuale domanda di invalidità la richiesta viene eseguita dal MMG in base alla documentazione clinica rilasciata dal Centro Clinico della Rete.

Sorveglianza

Sorveglianza clinico-endoscopica per FAP e Sindrome di Gardner

I soggetti asintomatici a rischio di FAP e sindrome di Gardner nelle famiglie con mutazione APC già definita iniziano la sorveglianza intorno ai 10-15 anni. L'età di inizio della sorveglianza varia in base al tipo di mutazione e di storia familiare (es. la mutazione al codone 1309 è predittiva di fenotipo severo con sviluppo dei polipi in età precoce).

Prima di iniziare il programma di sorveglianza viene consigliato il test genetico per evidenziare i soggetti che hanno ereditato la mutazione e che quindi necessitano di iniziare la sorveglianza; nel sospetto di malattia rara verrà iniziata la sorveglianza con codice di esenzione R99.

La sorveglianza clinico-endoscopica prevede visita clinica annuale ed in assenza di sintomi specifici sarà focalizzata al solo colon fino a 20-25 anni. Le LG danno un range di età perché l'inizio di un programma di sorveglianza dipende dalla storia familiare e dal diverso fenotipo delle FAP in base alla sede della mutazione. È importante, quindi, che sia uno specialista a dare le indicazioni all'inizio di un follow-up in base a queste conoscenze.

Dai 20-25 anni alla sorveglianza colica si associa la sorveglianza endoscopica gastro-duodenale, ecografica tiroidea e del surrene.

Il programma di sorveglianza si struttura come da tabella:

1. Paziente di età 10-15 anni: colonscopia annuale per la visualizzazione dei polipi
– il numero dei polipi è tale da non consentire la bonifica endoscopica o gli adenomi presentano un grado severo di displasia → da considerare intervento chirurgico
– il numero dei polipi è tale da poter essere bonificato e gli adenomi non presentano displasia severa sorveglianza standard

2. Paziente dai 20-25 anni: gastroscopia per escludere la presenza di polipi adenomatosi gastrici e/o duodenali (la frequenza della gastroscopia è basata sulla classificazione di Spigelman che tiene conto solo dei polipi adenomatosi duodenali)
– Ecografia tiroidea annuale
– Ecografia addominale annuale
– Enteroscopia video capsulare prima dell'intervento di colectomia o in caso di Spigelman 4 (voce b)

Sorveglianza clinico-endoscopica per AFAP

La sorveglianza nei soggetti asintomatici a rischio di AFAP viene programmata intorno tra i 20-25 anni poiché nelle AFAP il rischio di cancro del colon è posticipato (è stato stimato verso 45-50 anni).

Prima di iniziare il programma di sorveglianza viene consigliato il test genetico per evidenziare i soggetti che hanno ereditato la mutazione e che quindi necessitano di iniziare un percorso di sorveglianza.

Alla visita clinica annuale si associa la colonscopia che, se negativa per polipi adenomatosi, viene ripetuta dopo 3 anni.

È importante la valutazione clinica dei pazienti portatori di mutazione al fine di modulare il programma di sorveglianza. In presenza di un basso carico di adenomi viene considerata la bonifica endoscopica e la ripetizione dopo 1 anno. È importante valutare l'aderenza alla sorveglianza; nel caso in cui sia bassa è da considerare la terapia chirurgica.

La definizione di basso carico di polipi è arbitraria: si intende una poliposi bonificabile endoscopicamente con circa 20 polipi di dimensioni inferiori al centimetro e senza displasia di alto grado.

È importante, in previsione di chirurgia profilattica, valutare il numero di polipi adenomatosi rettali. Se il numero di polipi è rilevante (> 20) e non sono bonificabili, è proponibile la proctoclectomia.

Alla sorveglianza colica si associa, come per la FAP, la sorveglianza gastro-duodenale, tiroide e surreni.

Sorveglianza clinico-endoscopica per MAP

La sorveglianza in questa circostanza ricalca quella per le AFAP. Viene programmata tra i 20-25 anni dato il rischio di cancro del colon in questa situazione è intorno ai 45-50 anni.

Anche in questa circostanza prima di iniziare il programma di sorveglianza viene consigliato il test genetico per evidenziare i soggetti portatori delle mutazioni bialleliche.

Alla visita clinica annuale si associa la colonscopia, che, se negativa per polipi adenomatosi, viene ripetuta dopo 3 anni.

In presenza di un basso carico di adenomi viene considerata la bonifica endoscopica e la ripetizione dopo 1 anno. Importante valutare l'aderenza alla sorveglianza, nel caso in cui sia bassa è da considerare la terapia chirurgica.

La definizione di basso carico di polipi anche in questo caso è arbitraria: si intende una poliposi bonificabile endoscopicamente con circa 20 polipi di dimensioni inferiori al centimetro e senza displasia di alto grado. In presenza di mutazioni Y179C la poliposi colica può essere più severa e la sorveglianza eventualmente più ravvicinata.

In previsione di chirurgia profilattica per la MAP è da valutare il numero di polipi adenomatosi rettali. In presenza di un numero rilevante di polipi > 20 e non bonificabili è proponibile la proctoclectomia.

Alla sorveglianza colica si associa come per la FAP la sorveglianza gastro-duodenale.

Non sono, invece, ancora ben definite le raccomandazioni per i portatori MUTYH mono-allelici sani e, allo stato attuale, la sorveglianza è indicata solo in presenza di familiari con cancro colo-rettale, al pari di quanto avviene nella popolazione generale.

Sorveglianza per soggetti a rischio di FAP, Sindrome di Gardner, AFAP e MAP

In soggetti a rischio di FAP classica e di Sindrome di Gardner, in cui non è stata individuata in famiglia la mutazione responsabile della malattia, o nei soggetti che rifiutano di effettuare il test genetico, la sorveglianza è così proposta:

1. In assenza di polipi adenomatosi:

-
- Colonscopia annuale fino a 24 anni
 - Colonscopia ogni due anni fino a 34 anni
 - Colonscopia ogni tre anni fino a 44 anni
 - Colonscopia ogni 5 anni fino a 55 anni e poi screening per la popolazione generale

2. In presenza di polipi la sorveglianza seguirà le indicazioni per la FAP classica

-
- Gastroscofia intorno ai 25 anni
 - Ecografia tiroidea e surrenalica.
-

Nei soggetti a rischio di AFAP e MAP: colonscopia a partire dai 20-25 anni se negativa ogni 3 anni fino a 55 anni.

Sorveglianza endoscopica per polipi adenomatosi sporadici

Vengono seguite le indicazioni già adottate dallo screening regionale per la prevenzione del cancro colo-rettale (DGR n. 104 del 23 gennaio 2015 - Piano Regionale della Prevenzione della Regione FVG 2010-2012).

Sorveglianza in presenza di storia familiare di cancro colo-rettale

- Cancro colo-rettale in parenti di II o III grado → rischio in base all'età
- Cancro colo-rettale in un parente di I grado → vengono considerati diversi livelli di rischio in base al numero dei parenti di I grado affetti e l'età della diagnosi:
 - 1 parente di I grado età > 60 anni → screening secondo la popolazione generale
 - 1 parente di I grado età < 60 anni → colonscopia, inizio a 40 anni, frequenza ogni 5 anni
- Storia familiare rischio sindrome di Lynch:
 - se tumore MSS → colonscopia, inizio 10 anni prima del caso più giovane, frequenza ogni 5 anni
 - se tumore MSI-H → c'è il sospetto di una familiarità HNPCC⁵ correlata → colonscopia, inizio a 22 anni, frequenza ogni 2 anni

Sorveglianza per popolazione generale

In assenza di sintomi è necessario seguire il programma di screening previsto dalla regione FVG per il cancro del colon-retto: ricerca sangue occulto nelle feci ogni 2 anni dai 50 ai 74 anni⁶.

⁵ Lynch è una forma di predisposizione ereditaria al cancro colo-rettale determinata da una alterazione genica a carico dei geni del mis-match repair ed i tumori ad essa correlati manifestano l'instabilità genetica dei microsatelliti

⁶ DGR n. 104 del 23 gennaio 2015 - Piano Regionale della Prevenzione della Regione FVG 2010-2012

Terapia chirurgica profilattica per FAP, AFAP, MAP e Sindrome di Gardner

L'età per la chirurgia profilattica e il tipo di chirurgia dipendono dalla severità del fenotipo poliposi e, in misura minore, da genotipo, età e situazione psico-sociale. Le LG indicano i 18 anni come età in cui programmare l'intervento in pazienti con malattia colo-rettale non severa e basso rischio di cancro. Qualora si osservi poliposi severa, l'intervento deve essere programmato al momento della diagnosi. Si raccomanda 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.

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.

Le opzioni per il trattamento chirurgico della poliposi sono:

- colectomia totale con ileo-retto anastomosi (CT/IRA)
- proctocolectomia totale con pouch ileale e anastomosi ileo-anale (PCT/IPAA)
- proctocolectomia totale con ileostomia terminale (PCT/IT)

Colectomia totale con ileo-retto anastomosi (CT/IRA)

Indicazioni:

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

Controindicazioni:

- cancro trattabile nel colon o retto
- malattia severa nel colon e soprattutto nel retto (numero o dimensioni degli adenomi)
- aspettativa di bassa aderenza del paziente alla sorveglianza del moncone rettale

Vantaggi:

- tecnicamente non complesso
- tasso di complicanze relativamente basso
- risultati funzionali buoni

Proctocolectomia totale con tasca ileale e anastomosi ileo-ano (PTC/IPAA)

Indicazioni:

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

Controindicazioni:

- Cancro non trattabile
- 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 proctocolectomia (disfunzioni sessuali o vescicali)
- I risultati funzionali non sono interamente prevedibili (rischio di bassa qualità di vita)

Proctocolectomia totale con ileostomia terminale non continente (PCT/IT)

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:

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

Sorveglianza post chirurgica FAP, AFAP, MAP e Sindrome di Gardner

L'endoscopia di follow-up deve essere effettuata nel centro Hub più vicino alla residenza del paziente.

Tipo di intervento	Sede di sorveglianza	Intervallo	Bonifica endoscopica non fattibile o displasia di alto grado/cancro
--------------------	----------------------	------------	---

Colectomia con ileo-retto anastomosi	Moncone rettale + ileo terminale	6 mesi FAP, Sindrome di Gardner 1 anno AFAP e MAP	Intervento
Proctocolectomia con anastomosi ileo-ale	Tasca ileale	1 anno	Intervento
Proctocolectomia con ileostomia terminale	Ileostomia	1anno	Intervento

Colectomia con ileo-retto anastomosi → sorveglianza moncone rettale ed ileo terminale → endoscopia annuale con bonifica endoscopica degli adenomi; se numero di adenomi maggiore → intensificare i controlli per raggiungere la bonifica; se adenomi di maggiori dimensioni o con displasia severa è indicato il trattamento chirurgico.

Proctocolectomia totale con tasca ileale ed anastomosi ileo-ale → sorveglianza tasca ileale → endoscopia annuale con bonifica endoscopica degli adenomi; se numero di adenomi maggiore → intensificare i controlli per raggiungere la bonifica; se adenomi di maggiori dimensioni o con displasia severa è indicato il trattamento chirurgico.

Proctocolectomia totale con ileostomia terminale → sorveglianza ileostomia → endoscopia annuale con bonifica endoscopica degli adenomi; se numero di adenomi maggiore → intensificare i controlli per raggiungere la bonifica; se adenomi di maggiori dimensioni o con displasia severa è indicato il trattamento chirurgico.

Lesioni < 0.5 cm 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. 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.

Sorveglianza gastro-duodenale e classificazione di Spigelman

La sorveglianza endoscopia duodenale va effettuata a partire dai 20 anni, con frequenza variabile in funzione dello stadio secondo classificazione di Spigelman⁷:

stadio 0 = assenza di adenomi → ripetere esofagogastroduodenoscopia (EGDS) ogni 4 anni

stadio I = score 1-4 → ripetere EGDS ogni 3 anni

stadio II = score 5-6 → ripetere EGDS ogni 1-3 anni

⁷ 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; 5-10mm= score 2; > 10mm= score 3); istologia (iperplastici/infiammatori/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; uno 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.

stadio III = score 7-8 → ripetere EGDS ogni 6 mesi

stadio IV = score 9-12 → se la poliposi non può essere bonificata endoscopicamente→
considerare intervento chirurgico

Si raccomanda esame con strumento HD a visione frontale cap assistita, biopsie e 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.

Le LG indicano un'età di inizio a 25-30 anni. Tuttavia, si è deciso di iniziare la sorveglianza dai 20 anni perché vi sono segnalazioni 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.

Desmoidi

I desmoidi tendono a formarsi dopo l'intervento chirurgico.

I soggetti con mutazione nel tratto di gene che è predittivo per lo sviluppo dei desmoidi devono avere una stretta sorveglianza con ecografia addominale ed eventualmente risonanza magnetica.

Epatoblastoma

Non ci sono raccomandazioni per l'epatoblastoma nella FAP.

Eventualmente ecografia addominale, alfa-fetoproteina ogni 3-6 mesi fino a 5 anni.

Chemioprevenzione in FAP e AFAP

L'uso della chemioprevenzione come terapia primaria della poliposi adenomatosa coloretale non è supportato da alcuna prova e pertanto non è raccomandato.

In casi di poliposi rettale severa dopo IRA o in paziente che non opta per la rimozione del retto si può considerare un trattamento con FANS, ma si devono considerare gli effetti collaterali (celecoxib al dosaggio di 400 mgr/die) in aggiunta alla sorveglianza endoscopica.

Sono in corso studi sull'utilizzo di acidi omega 3 al dosaggio di 2 gr/die.

Indicatori

Gli indicatori sono informazioni sintetiche utilizzate per monitorare le aree critiche del percorso. Rappresentano il punto di arrivo di un processo di orientamento dei comportamenti e delle decisioni, relative al percorso, finalizzato a restituire in un quadro unitario la capacità di presa in carico dei pazienti. Le performance verranno misurate attraverso indicatori sia di processo (che corrispondono a risultati intermedi di percorso) sia di esito. La scelta di selezionare indicatori di performance in larga parte misurabili attraverso i sistemi operativi è funzionale a prendere le decisioni necessarie per rafforzare la presa in carico.

Per ciascun indicatore è stato definito il valore di riferimento (benchmark) e il significato dell'indicatore.

Le fonti dati per la sua misurazione sono il G2 clinico e il Registro CRO di Aviano per le Sindromi Genetiche del Cancro Colo-Rettale.

Indicatore	Valore accettabile
Numero di pazienti con più di 20 polipi adenomatosi che accedono al test genetico / Numero di pazienti con più di 20 polipi adenomatosi	> 90%
Numero di pazienti con cancro colo-rettale + poliposi colica che accedono al test genetico / Numero di pazienti con cancro colo-rettale + poliposi colica	> 90%
Numero di soggetti asintomatici in cui la mutazione è nota in famiglia che accedono al test genetico / Numero di soggetti asintomatici in cui la mutazione è nota in famiglia	> 90%
Numero di soggetti asintomatici con mutazione nota che aderiscono al programma di sorveglianza / Numero di soggetti portatori asintomatici con mutazione nota	> 90%
Numero di pazienti FAP, AFAP, MAP, Sindrome di Gardner con poliposi florida sottoposti a chirurgia profilattica / Numero di pazienti FAP, MAP, AFAP, Sindrome di Gardner	> 90%
Numero di pazienti FAP, AFAP, MAP, Sindrome di Gardner in sorveglianza post-chirurgica / Numero di pazienti operati per FAP, AFAP, MAP, Sindrome di Gardner	> 90%
Numero di pazienti con poliposi adenomatosa >50 adenomi con test genetico informativo / Numero di pazienti con poliposi adenomatosa > a 50 adenomi	> 70%

Frequenza di rilevazione: Annuale.

Disseminazione e implementazione

Il documento "PDTA per POLIPOSII ADENOMATOSA FAMILIARE, SINDROME DI GARDNER, POLIPOSII ADENOMATOSA FAMILIARE ATTENUATA, POLIPOSII MUTYH-ASSOCIATA" è trasmesso formalmente alle Direzioni sanitarie aziendali degli enti del SSR in coerenza con il documento "[Modello per la gestione delle reti cliniche](#)" ARCS.

La trasparenza dei percorsi trova riscontro nella pubblicazione dei documenti all'interno della sezione del sito di ARCS dedicata alle [reti cliniche/malattie rare](#) e sul sito del Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare FVG <https://malattierare.sanita.fvg.it>

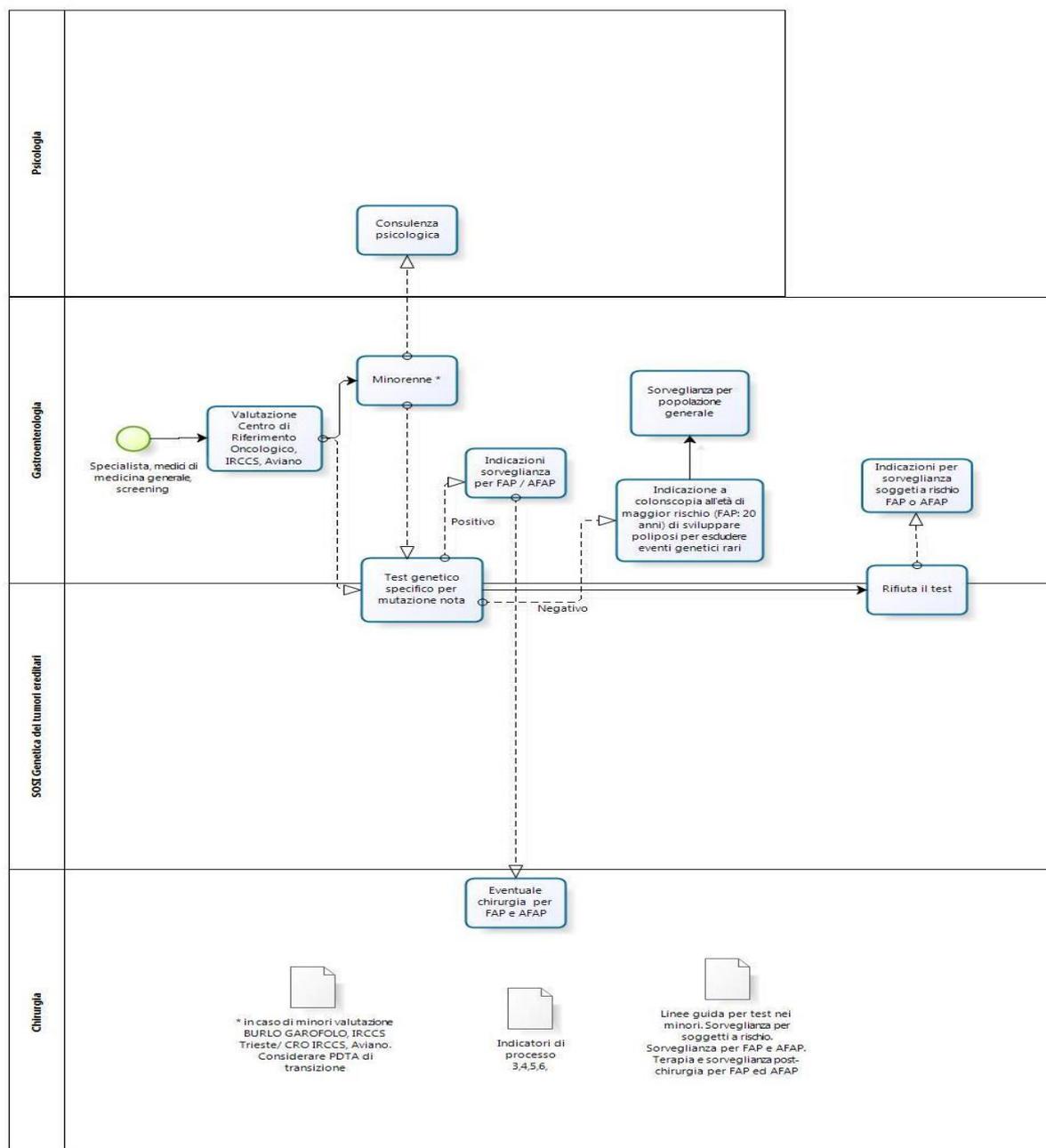
La formazione dei professionisti verrà svolta in coerenza con il decreto ARCS n.209 del 30 settembre 2020 sul governo delle Reti Cliniche.

Aggiornamento

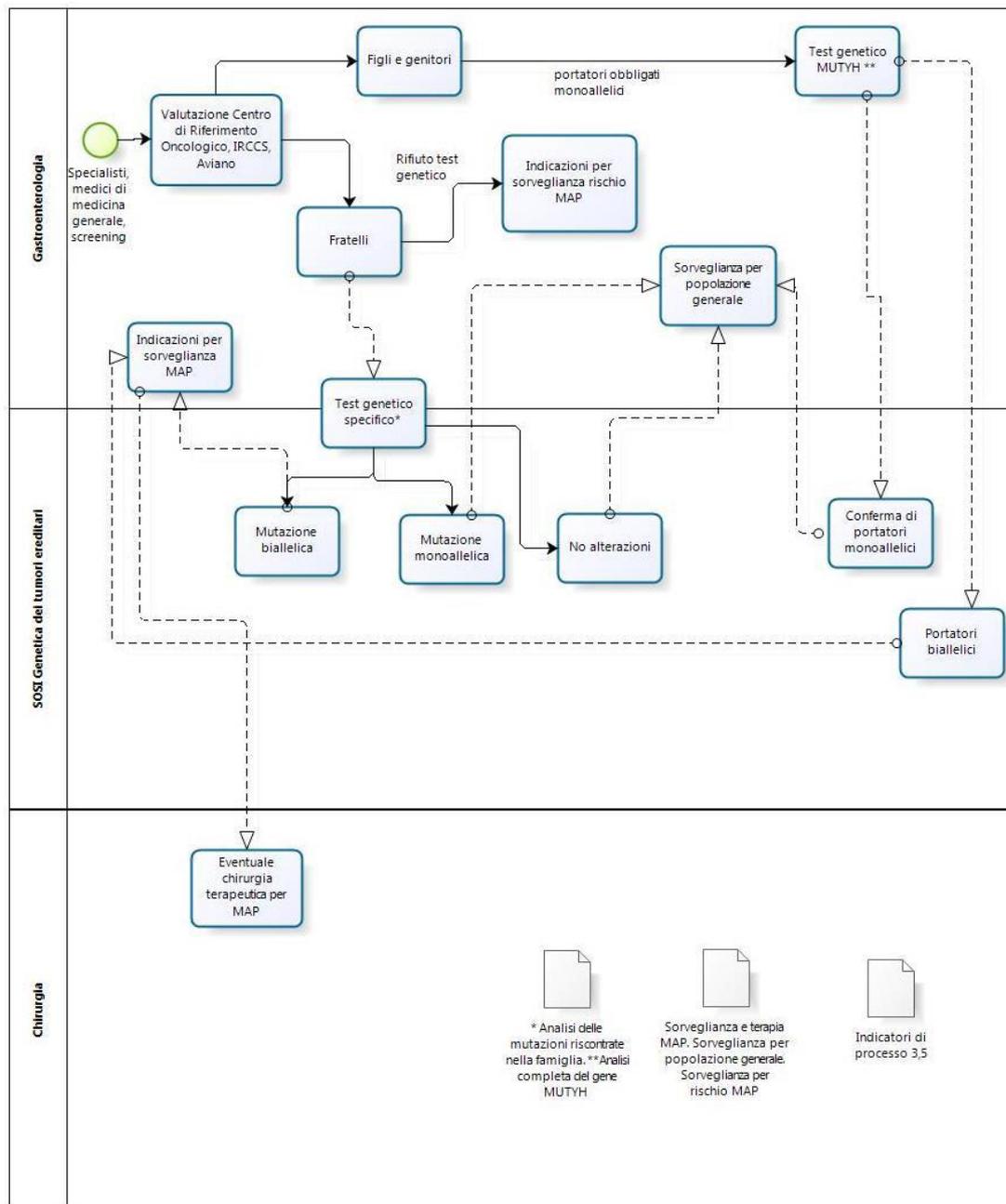
I presenti PDTA saranno revisionati alla luce delle nuove evidenze scientifiche che dovessero rendersi disponibili e comunque entro il tempo massimo di 3 anni.

PERCORSI

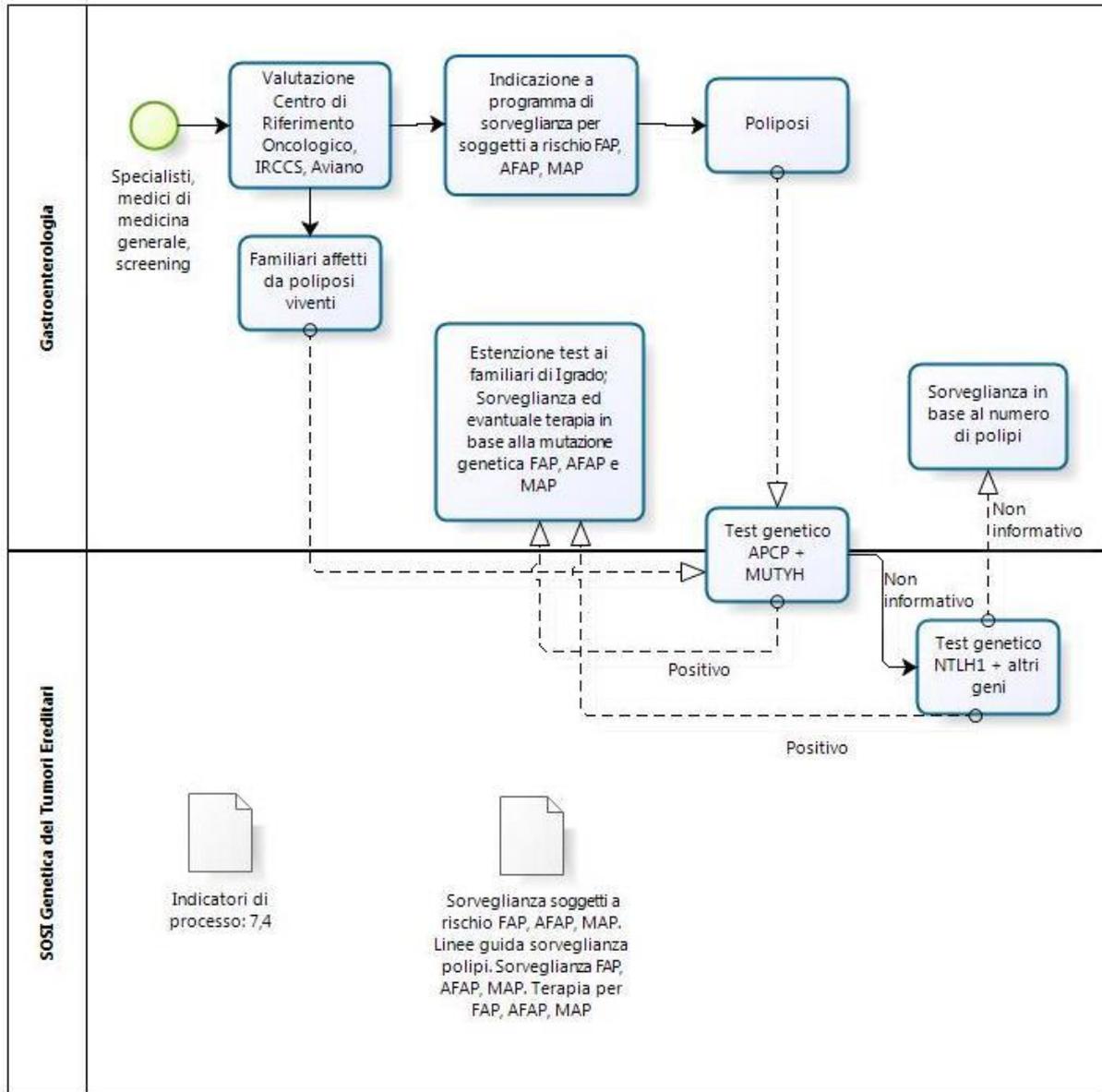
Percorso 1 - Asintomatici con storia familiare di FAP, AFAP o Sindrome di Gardner con mutazione nota



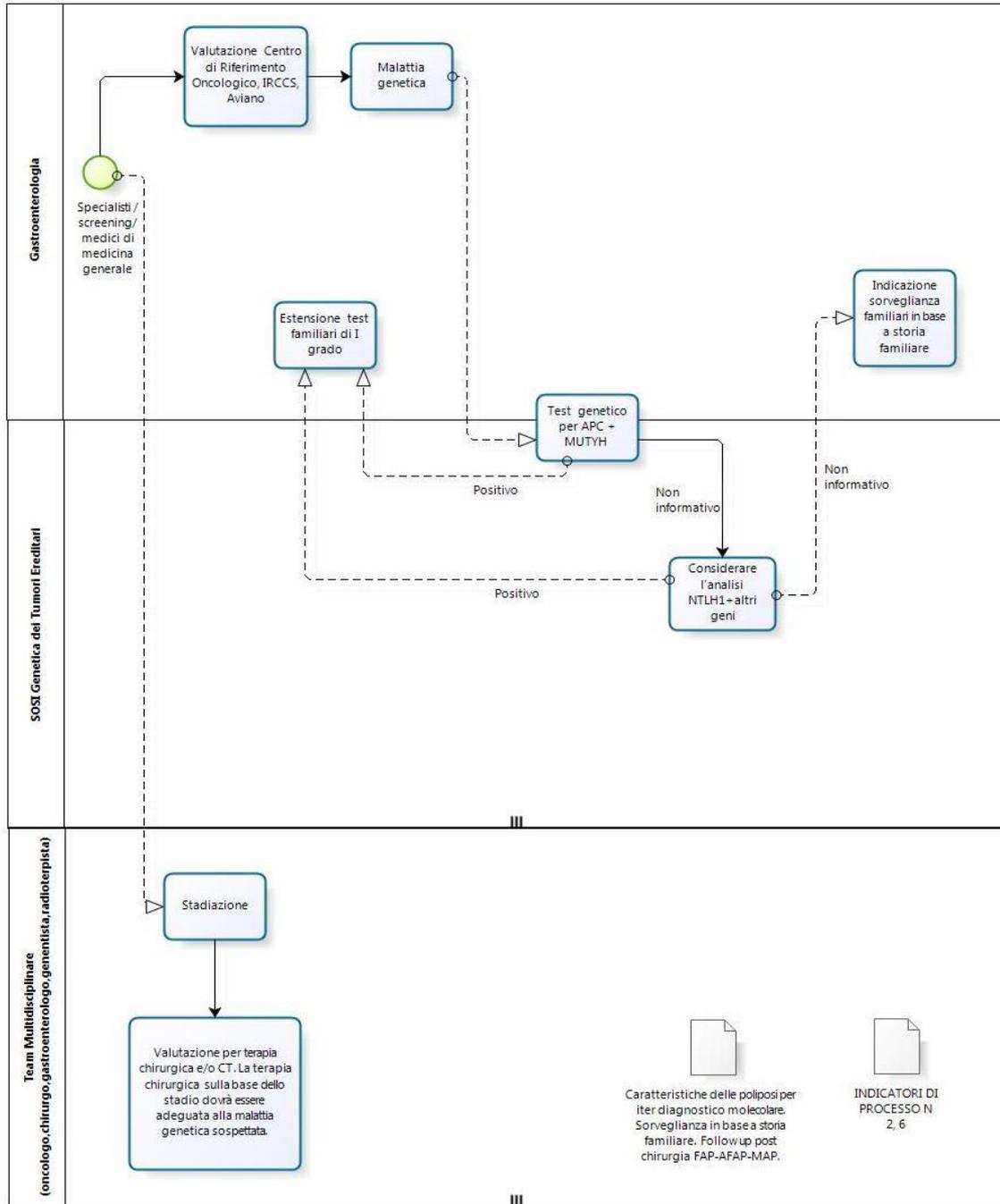
Percorso 2 – Asintomatici con storia familiare di FAP, AFAP o Sindrome di Gardner senza mutazione nota



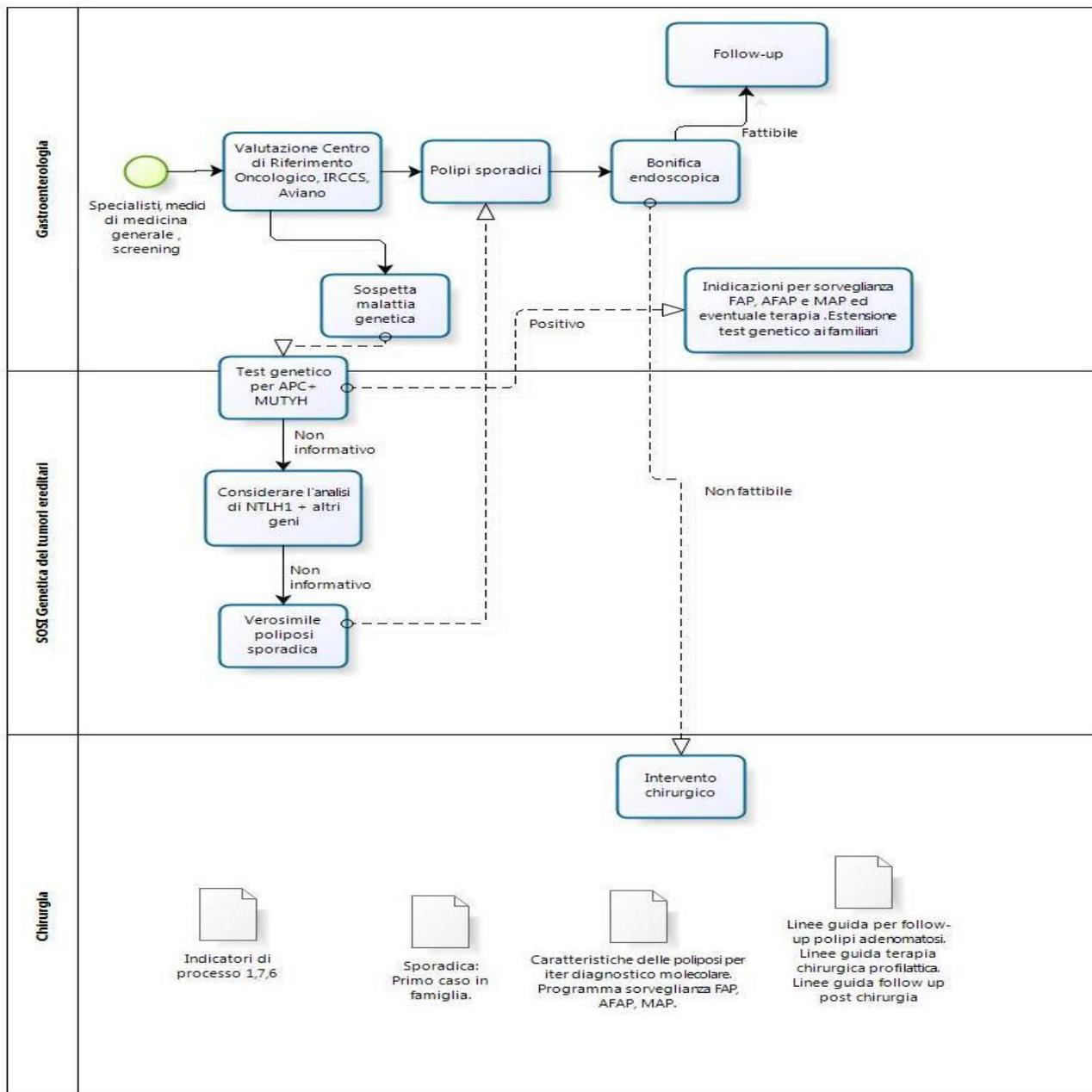
Percorso 3 – Asintomatici con storia familiare di MAP con mutazione nota



Percorso 4 – Poliposi colica e cancro colo-rettale sincro



Percorso 5 – Portatori di poliposi adenomatosa sporadica con numero di polipi maggiore di 10



Riferimenti normativi

- DGR n. 104 del 23 gennaio 2015
- Piano Regionale della Prevenzione della Regione Friuli Venezia Giulia 2010-2012
- Decreto ministeriale - Ministero della Sanità - 18 maggio 2001, n. 279 *"Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b) del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 12*
- DPCM 12/01/2017 *Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502*
- DGR n. 1002/2017 DPCM 12 gennaio 2017, art 52 e art 64, comma 4: Adeguamento delle Reti dei Gruppi di Malattie Rare e individuazione dei relativi Centri Coordinatori

Linee Guida e Review di riferimento

- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal version 1.2020-July 21, 2020
- American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndromes *Gastrointestinal Endoscopy* 2020 91(5) 963-982
- Lawson CE et al. Genetic Counselor practices involving pediatric patients with FAP: an investigation of their self-reported strategies for genetic testing and hepatoblastoma screening. *J Genet Counsel* 2017; 26:586-593
- Hes FJ, Nielsen M, Bik EC, et al. Somatic APC mosaicism: an underestimated cause of polyposis coli. *Gut*. 2008;57(1):71–76. Wood ME et al "Quality of cancer family history and referral for genetic counselling and testing among oncology practise: a pilot test of quality measures as part of American Society of Clinical Oncology Quality Oncology Practice Initiative" *J Clin Oncol* 2014, 32:824-9.
- Hampel H "NCCN increases the emphasis on genetic/familial high-risk assessment in colorectal cancer" *J Natl ComprCancNetw* 2014, 12:829-31.
- Carlson RW "International adaptations of NCCN clinical practice guidelines in oncology" *J Natl ComprCancNetw*" 2014, 12:643-8.
- Hegde M "ACMG technical standards and guidelines for genetic testing for inherited colorectal cancer (Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis and MYH-associated polyposis)" *Gent Med* 2014; 16:101-16.
- Vasen HF "Guidelines for clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP)" *Gut* 2008; 57:704-13.
- Aretz S "should children at risk for familial adenomatous polyposis be screened for hepatoblastoma and children with apparently sporadic hepatoblastoma be screened for APC germline mutation? *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47:811-818.
- Steinhagen E Results of a prospective thyroid ultrasound screening program in adenomatous polyposis patients. *Am J Surg* 2014; 208:764-769.
- Landon M "Analysis of current testing practices for biallelic MUTYH mutations in MUTYH-associated polyposis" *Clin Genet* 2014; mar 12.
- US Multi-Society Task Force on Colorectal cancer *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1159-79
- Borry et al. Genetic testing in asymptomatic minors: background considerations towards ESHG Recommendations. *EHHG* 2009; 17:711-719
- Kattentidt-Mouravieva AA et al. How harmful is genetic testing for familial adenomatous polyposis (FAP) in young children: the parents' experience. *Fam Cancer* 2014; 13:391-399

ALLEGATO 1 - AGREE Reporting Checklist

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal version 1.2020-July 21, 2020

Valutazione complessiva della linea Guida: 7

Raccomandabile il suo utilizzo

Dimensione 1	OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE: 88,89%
Dimensione 2	COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS: 80,56%
Dimensione 3	RIGORE METODOLOGICO: 60,42%
Dimensione 4	CHIAREZZA ESPOSITIVA: 94,44%
Dimensione 5	APPLICABILITÀ: 47,92%
Dimensione 6	INDIPENDENZA EDITORIALE: 87,50%

American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndromes Gastrointestinal Endoscopy 2020 91 (5) 963-982

Valutazione complessiva della linea Guida: 6

Raccomandabile il suo utilizzo

Dimensione 1	OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE: 97,22%
Dimensione 2	COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS: 66,67%
Dimensione 3	RIGORE METODOLOGICO: 61,46%
Dimensione 4	CHIAREZZA ESPOSITIVA: 91,67%
Dimensione 5	APPLICABILITÀ: 35,42%
Dimensione 6	INDIPENDENZA EDITORIALE: 100%

ALLEGATO 2: Programma di transizione dall'età pediatrica all'età adulta per i pazienti affetti da poliposi adenomatose familiari in regione Friuli Venezia Giulia⁸

INDICE

INTRODUZIONE.....	II
PROGRAMMA DI TRANSIZIONE PER PAZIENTI AFFETTI DA POLIPOSIS ADENOMATOSE FAMILIARI.....	II
PERCORSO DI TRANSIZIONE DALL'ETA' PEDIATRICA ALL'ETA' ADULTA PER I PAZIENTI AFFETTI DA POLIPOSIS ADENOMATOSE FAMILIARI IN REGIONE FVG.....	IV
SCHEMA DEL PERCORSO DI TRANSIZIONE.....	VI
BIBLIOGRAFIA.....	VII

INTRODUZIONE

La transizione dell'adolescente da un sistema di cure centrato sul bambino ad uno centrato sull'adulto è un momento importante per la gestione delle malattie rare. La transizione non è solo un semplice trasferimento dei pazienti dal servizio pediatrico a quello dell'adulto: la medicina di transizione rappresenta un passaggio programmato complesso; inizia con gli specialisti pediatrici e ha lo scopo di rendere indipendenti i pazienti nella gestione della loro salute. Il miglioramento dei trattamenti medici, la disponibilità di nuovi farmaci e di nuove tecniche chirurgiche hanno migliorato la prognosi di molti disturbi pediatrici, prolungando la sopravvivenza e rendendo possibile e necessaria la transizione all'età adulta. La transizione è una fase molto delicata. Il giovane paziente deve saper bilanciare la vita sociale, la frequenza scolastica e la gestione della salute mentre vengono a mancare le capacità cognitive ed emozionali necessarie a rispettare il regime terapeutico.

Il tasso di adesione al trattamento durante l'adolescenza è più basso che in altre fasce d'età. La questione principale nel passaggio dall'assistenza pediatrica, con diretto coinvolgimento dei genitori nel processo

⁸ Il programma di transizione fa riferimento al documento "PTDA poliposi adenomatosa familiare, sindrome di Gardner, poliposi adenomatosa familiare attenuata, poliposi MUTYH-associata" del 24/03/2021

decisionale diagnostico-terapeutico, all'approccio indipendente dell'adulto, può causare al paziente un senso di smarrimento e paura.

Anche l'atteggiamento dello specialista coinvolto può rappresentare un ostacolo nel processo di transizione. I pediatri e i loro collaboratori possono instaurare un rapporto che lega strettamente loro, il giovane paziente e la sua famiglia. Dall'altra parte è possibile che lo specialista, che si occupa di pazienti adulti, possa non avere esperienza nella gestione dell'adolescente con malattie a insorgenza infantile.

PROGRAMMA DI TRANSIZIONE PER PAZIENTI AFFETTI DA POLIPOS ADENOMATOSE FAMILIARI

Dopo queste premesse di ordine generale, va sottolineato che, pur disponendo di alcune indicazioni generiche in ambito gastroenterologico, quelle relative alla transizione nella FAP sono alquanto carenti. In questo contesto giocano un ruolo chiave il gastroenterologo pediatrico e il gastroenterologo dell'adulto con expertise di poliposi familiari a base genetica, coadiuvati da una serie di specialisti e altri "care provider".

Nella FAP, altri fattori potenziali che portano ad un'inadeguata transizione possono essere:

- l'insufficiente conoscenza della storia clinica del paziente da parte del "nuovo" gastroenterologo,
- la resistenza al cambiamento del giovane paziente,
- l'ansia dei genitori,
- la frustrazione da parte del gastroenterologo pediatrico di perdere il paziente
- la difficoltà ad identificare uno specialista della patologia.

Definire un'età ideale per la transizione non è semplice anche se ci si aspetta che avvenga ai 14-18 anni.

I fattori chiave per la transizione ideale sono:

- la maturità fisica ed emotiva del paziente,
- il livello di malattia,
- l'osservanza della terapia,
- il grado di autonomia nella gestione della patologia.

Il gastroenterologo dovrebbe stabilire con la famiglia del paziente un tempo di transizione appropriato. Durante la pianificazione del processo di transizione dovrebbero essere presi in considerazione tutti i supporti disponibili. All'inizio dell'adolescenza è auspicabile che il gastroenterologo pediatrico assieme allo psicologo inizino ad educare il paziente e la sua famiglia alla transizione con l'intento di far diventare il paziente gradualmente autonomo nella gestione della malattia cronica e preparandolo al trasferimento verso le strutture per adulti.

Un'inappropriata transizione o un'incompleta trasmissione dei dati dal pediatra al gastroenterologo può drammaticamente diminuire la compliance del trattamento e la prognosi del giovane paziente, particolarmente in caso di disordini gravi. L'organizzazione della medicina di transizione è un processo dinamico, che ha lo scopo di

assicurare continuità, coordinamento, flessibilità e sensibilità in un contesto multidisciplinare per incontrare i bisogni clinici, psicosociali ed educativi dell'adolescente. Un programma specifico di medicina di transizione ha una struttura che include:

- gruppi di lavoro, a livello ospedaliero, orientati in base alla malattia che includono pediatri, gastroenterologi, internisti, psicologi, e altri specialisti;
- la condivisione di strategie terapeutiche e diagnostiche;
- l'identificazione di personale medico e non da coinvolgere nel processo;
- lo sviluppo di una formazione specifica per tutti gli operatori;
- il coinvolgimento di prestatori di cure sanitarie ed enti (es società scientifiche, associazioni di volontariato, autorità e amministrazioni locali);
- la creazione di un database centralizzato digitale.

Nell'unità di assistenza sanitaria, dovrebbero tenersi incontri coinvolgendo tutti i professionisti interessati. Le decisioni sui trattamenti più significativi dovrebbero essere discusse e condivise tra il gastroenterologo e il pediatra all'inizio del periodo di transizione. La seconda fase del processo dovrebbe iniziare quando il gastroenterologo pediatrico ritiene che il paziente sia pronto a muoversi, ad es quando è diventato indipendente nella gestione della malattia e/o ha raggiunto la maturità. Il gastroenterologo pediatrico fornirà informazioni riguardo il centro di riferimento per adulti raccomandato, basandosi sulla malattia specifica da trattare, la localizzazione geografica e i progetti di vita del paziente. Le raccomandazioni sono poi discusse e condivise con il paziente e famiglia.

Quando la transizione è completata il gastroenterologo pediatrico resterà a disposizione per circa un anno in caso di necessità e/o riddiscussione del caso.

Per quanto riguarda la FAP classica i giovani portatori di mutazioni iniziano il programma di sorveglianza endoscopica colica in età puberale/adolescenziale (11-14 anni) in previsione della terapia chirurgica profilattica. All'età di 16 anni circa vengono trasferiti dal centro pediatrico al centro per adulti. Bisogna considerare anche i pazienti che con la FAP in periodo neonatale hanno sviluppato l'epatoblastoma e quindi hanno impostato un intenso programma di terapia e sorveglianza. A tutt'ora non ci sono studi sulla transizione di questi pazienti e quindi sono da programmare studi prospettici.

PERCORSO DI TRANSIZIONE DALL'ETA' PEDIATRICA ALL'ETA' ADULTA PER I PAZIENTI AFFETTI DA POLIPOSIS ADENOMATOSE FAMILIARI IN REGIONE FVG

Popolazione target

Possono accedere al *percorso di transizione* pazienti con età compresa tra i 14 e i 18 anni, affetti da FAP già certificate, per:

- inizio programma di sorveglianza endoscopica colica
- esigenze della famiglia

Chi attiva il percorso

Il percorso deve essere attivato dal medico pediatra, specialista del Centro di riferimento Rete Regionale MR, IRCCS materno infantile Burlo Garofolo -TS, in coordinamento con il MMG/PLS

Lo specialista pediatra del Centro di riferimento Rete Regionale MR redige una relazione scritta, – "*documento di transizione*", condivisa con il MMG/PLS e prende contatto con le nuove figure professionali della medicina dell'adulto:

1. MMG (se al momento della transizione in carico al PLS)
2. Specialista dell'adulto individuato come Case Manager

Il *Documento di transizione*, dovrà contenere le seguenti informazioni:

1. Storia clinica del paziente
2. Particolari esigenze o necessità (psicologiche, sociali)
3. Individuazione di problematiche aperte
4. Altri tipi di specialisti da coinvolgere
5. Eventuale coinvolgimento del distretto

Il documento deve essere condiviso con il paziente e la sua famiglia

I destinatari del documento sono il MMG e lo Specialista dell'adulto individuato come Case Manager.

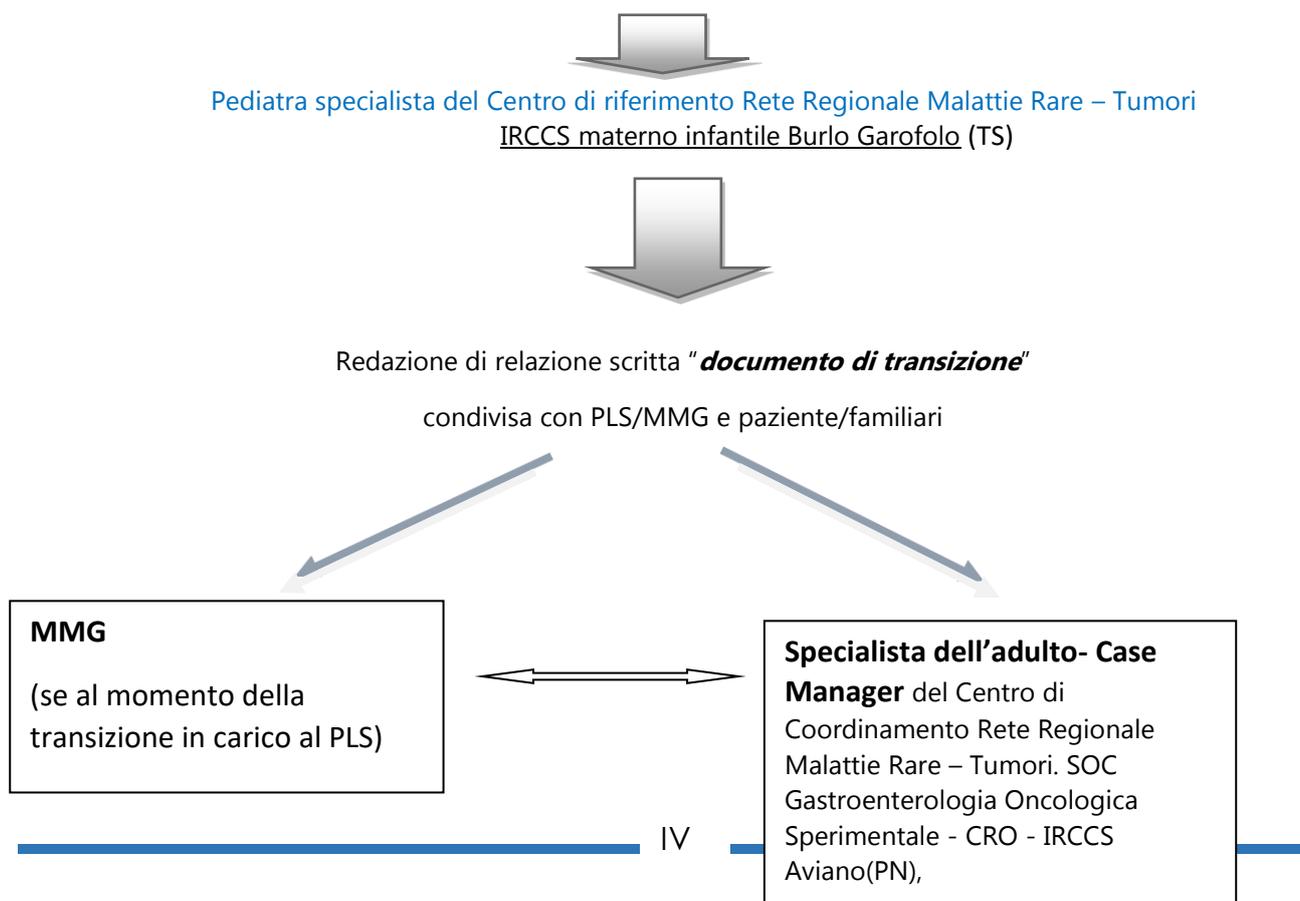
Lo specialista Case Manager

Lo specialista dell'adulto, definito come *Case Manager*, viene individuato presso il Centro di Coordinamento Rete Regionale Malattie Rare – Tumori, SOC Gastroenterologia Oncologica Sperimentale Centro di Riferimento Oncologico (CRO) IRCCS Aviano (PN).

Il pediatra del Centro di Riferimento inviante dovrà dare al paziente tutte le istruzioni e i recapiti per la presa in carico da parte della nuova struttura per adulti e del Case Manager (es. numero segreteria da chiamare per il primo appuntamento, nominativo e mail del Case Manager). È auspicabile, laddove possibile, che lo specialista pediatra del Centro di Riferimento sia presente alla prima visita del paziente con il Case Manager dell'età adulta.

SCHEMA DEL PERCORSO DI TRANSIZIONE

Pazienti dai 14 ai 18 anni affetti da FAP



BIBLIOGRAFIA

Blum RW, Garell D, Hodgman CH, Jorissen TW, Okinow NA, Orr DP, Slap GB. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health*. 1993 Nov;14(7):570-6.

David TJ. Transition from the paediatric clinic to the adult service. *J R Soc Med*. 2001 Aug;94(8):373-4.

Sanders RA. Adolescent psychosocial, social, and cognitive development. *Pediatr Rev*. 2013 Aug;34(8):354-8; quiz 358-9.

Amaria K, Stinson J, Cullen-Dean G, Sappleton K, Kaufman M. Tools for addressing systems issues in transition. *Healthc Q*. 2011;14 Spec No 3:72-6.

Salmon P, Young B. Dependence and caring in clinical communication: the relevance of attachment and other theories. *Patient EducCouns*. 2009 Mar;74(3):331-8