

Raccomandazioni per l'implementazione del test universale su carcinomi coloretali ed endometriali per l'identificazione della Sindrome di LYNCH

Edizione Gennaio 2022

In collaborazione con:



Coordinatore:

Antonio Russo: Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università di Palermo (AIOM)

Segretario Scientifico:

Lorena Incorvaia: Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università di Palermo (AIOM)

Estensori:**AIFEG**

Cristina Oliani: Presidente AIFEG, UOC Oncologia AULSS5 Polesana ospedale Santa Maria della Misericordia, Rovigo

Maria Grazia Tibiletti: Ospedale di Circolo ASST Settelaghi - Centro di ricerca per lo studio dei tumori eredo-familiari Università dell'Insubria, Varese

Ileana Carnevali: Ospedale di Circolo ASST Settelaghi-Università dell'Insubria, Centro di ricerca per lo studio dei tumori eredo-familiari Università dell'Insubria, Varese

Emanuele Urso: Clinica Chirurgica, Dipartimento di Scienze Oncologiche e Chirurgiche, Azienda Ospedaliera Università di Padova

Andrea Remo: UO Anatomia Patologica ULSS9 "Scaligera", Verona

Giulia Cini: Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO) IRCCS

Valentina Calò: Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico P. Giaccone, Palermo

Emanuela Lucci Cordisco: Istituto di Medicina genomica, Università Cattolica Roma

AIOM

Giordano Beretta: Ospedale Humanitas Gavazzeni, Bergamo

Saverio Cinieri: Ospedale Sen. Antonio Perrino, Brindisi

AISP

Salvatore Paiella: Chirurgia Generale e del pancreas, Policlinico G.B. Rossi, Verona

Massimo Falconi: Chirurgia del Pancreas, IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano

CIPOMO

Livio Blasi: Azienda di Rilievo Nazionale ad Alta Specializzazione (ARNAS) Civico, Palermo

FICOG

Carmine Pinto: Dipartimento Oncologico IRCCS di Reggio Emilia

GISCAD

Roberto Labianca: Oncologo Medico, Bergamo

SIAPEC-IAP

Matteo Fassan: UOC Anatomia Patologica Università degli Studi Padova (GIPAD e GISCAD)

Umberto Malapelle: Università Federico II, Napoli

SIGE

Luigi Ricciardiello: UO Gastroenterologia, Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna Ospedale S. Orsola Bologna

SIGO

Vito Trojano: Dipartimento Donna Istituto Tumori Giovanni Paolo II Bari

SIGU

Maurizio Genuardi: UO Genetica Medica, Policlinico Gemelli Roma

Daniela Turchetti: UO Genetica Medica, Policlinico Sant' Orsola-Malpighi, Bologna

SIED

Vittoria Stigliano: UOSD Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena”
Roma

SIMG

Claudio Cricelli: ASL 10 regione Toscana

Cittadinanza Attiva

Moccia Francesca: vicesegretaria nazionale di cittadinanza attiva

Mutagens

Salvo Testa: Presidente Mutagens (Associazione di pazienti con sindrome di Lynch e altre sindromi di suscettibilità ereditaria al cancro)

Revisori

Laura Cortesi: Università di Modena

Stefania Sciallero: IRCCS, Ospedale Policlinico san Martino, Genova (AIOM)

Nicola Silvestris: IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II", Bari (AIOM)

Premessa

La forma di predisposizione ereditaria ai tumori coloretali più comune è la sindrome di Lynch (SL), che ha una incidenza del 2.8% tra i pazienti con una nuova diagnosi di cancro coloretale (CCR) e 2-5% tra i pazienti con diagnosi di cancro dell'endometrio (CE) (1-3).

La SL (ORPHA 144) è una condizione ereditaria associata ad un aumento di rischio di sviluppare nell'arco della vita diversi tipi di neoplasie, principalmente CCR e CE ed è causata da varianti patogenetiche dei geni coinvolti nel riparo da MisMatch del DNA (geni MMR), in particolare *MLH1*, *PMS2*, *MSH2* e *MSH6*.

Nel 2017 Win e collaboratori riportano una frequenza di portatori di varianti patogenetiche dei geni MMR nella popolazione generale pari a 1 su 279 (4).

I tumori dei soggetti affetti da SL hanno un difetto del sistema MMR, che si manifesta come instabilità dei microsatelliti (5) e/o assenza di espressione di almeno una delle proteine MMR. L'instabilità dei microsatelliti e il difetto di espressione immunohistochemico dei geni MMR sono due marcatori pressoché intercambiabili: la letteratura segnala infatti una concordanza tra i due marcatori superiore al 94% sia nei CCR (6, 7) che nei CE (8, 9).

Numerose evidenze dimostrano l'efficacia della prevenzione nei soggetti portatori di una variante patogenetica dei geni MMR, affetti quindi dalla SL e ad alto rischio oncologico (10).

L'approccio preventivo prevede in primo luogo l'identificazione dei pazienti oncologici affetti da SL mediante l'uso di appropriati test genetici costituzionali eseguiti su sangue periferico e successivamente l'identificazione dei famigliari sani portatori della stessa variante genetica utilizzando i test genetici a cascata. Tutti i famigliari portatori della variante patogenetica sono poi candidati a protocolli di prevenzione personalizzati finalizzati alla diagnosi precoce e alla riduzione del rischio oncologico.

La programmazione di una sorveglianza intensiva con colonscopie può ridurre le morti CCR-correlate nei soggetti di ambo i sessi affetti da SL (11). La chirurgia profilattica è invece il mezzo più efficace per la riduzione del rischio di cancri ginecologici (CE, carcinoma ovarico) (9, 12).

Diversi studi hanno dimostrato che questo modello di prevenzione applicato ai soggetti ad alto rischio è costo efficace (13-15).

Gli screening della popolazione generale per CCR spesso falliscono nell'identificazione precoce di questa neoplasia inoltre non sono applicabili ad una popolazione giovane: in Italia lo screening di popolazione per CCR viene proposto a tutti i soggetti con età tra 50 e 69 anni (Ministero della Salute) e lo screening per le neoplasie ginecologiche riguarda solo i cancri HPV correlati (Ministero della Salute) che non fanno parte dello spettro neoplastico della SL.

La popolazione di età <50 anni, che in genere è particolarmente colpita nelle famiglie con SL, non è inclusa nelle strategie di screening della popolazione generale italiana.

L'identificazione delle famiglie con SL è avvenuta storicamente utilizzando criteri clinici quali Amsterdam e Bethesda (16-18) basati essenzialmente sulla storia famigliare e sulla precoce età di insorgenza dei tumori SL correlati. La sensibilità di tale approccio si è dimostrata ridotta: Hampel e collaboratori (2, 19) hanno infatti dimostrato che circa il 28% di SL non vengono identificate dai criteri clinici e che circa il 20% dei pazienti SL sviluppano neoplasie in età >60 anni.



Considerando il beneficio dell'identificazione della sindrome e la scarsa sensibilità dei criteri clinici, in molti paesi USA ed europei è stato proposto l'uso di test universali per implementare l'identificazione dei soggetti con SL.

La tipologia di screening considerata da diversi Stati come la più efficace è quella di utilizzare l'analisi immunoistochimica dei geni MMR come marcatore su tutti i nuovi casi di CCR (13, 14, 20, 21) e di CE (9, 22, 23, 24).

In base all'esito e alle caratteristiche della storia personale e familiare, l'uso del test universale eseguito sul tumore (test somatico) prevede poi un percorso di Consulenza Genetica Oncologica (CGO) per stabilire l'eleggibilità a specifici test genetici costituzionali al fine di identificare correttamente i soggetti portatori di varianti MMR patogenetiche affetti dalla sindrome di Lynch e successivamente i loro famigliari utilizzando test genetici a cascata.

Il test somatico identifica i CCR e CE con difetto dei geni MMR, tuttavia, circa il 70% dei pazienti con CCR e/o con CE MMR difettivi non sono affetti da LS (5), ma hanno un cancro originato da alterazioni somatiche acquisite dei geni MMR, mutazioni genetiche o difetti epigenetici, in particolare ipermetilazione del promotore del gene *MLH1*.

E' quindi importante differenziare i CCR e CE con difetto MMR non ereditari da quelli Lynch correlati. A questo scopo è possibile utilizzare test somatici, in particolare l'analisi della mutazione p.V600E del gene *BRAF* (25) e l'analisi della metilazione del promotore del gene *MLH1*. Entrambi i test sono utilizzati per i CCR, mentre per il CE è utile solo l'analisi della metilazione del promotore di *MLH1* (26). La presenza della mutazione *BRAF* p.V600E in CCR che non esprimono la proteina MLH1 è pressoché invariabilmente associata a ipermetilazione del promotore di *MLH1*; pertanto essa indica che il difetto MMR è di natura somatica ed epigenetica. Le mutazioni somatiche di *BRAF* sono invece rare nel CE, per cui questo parametro non può essere usato come marcatore surrogato di metilazione nei casi che non esprimono MLH1. Il test di metilazione del promotore *MLH1* viene quindi usato nei CCR negativi per mutazione *BRAF* p.V600E e nei CE, quando l'analisi immunoistochimica ha evidenziato alterata espressione della proteina MLH1 e la storia famigliare non è suggestiva per una sindrome di suscettibilità ereditaria.

Oggi la determinazione della mutazione p.V600E del gene *BRAF* è possibile anche con un test di immunoistochimica a basso costo, che ha mostrato una buona concordanza con i risultati molecolari e immunostochimici (27).

La situazione italiana riguardo all'uso del test universale è molto variegata: solo Regione Lombardia e Regione Campania con recenti decreti (Ruling n. 4498, 6 March 2015 Regione Lombardia e N.100 del 6 Dicembre 2019 per Regione Campania) hanno raccomandato l'uso dell'analisi immunoistochimica dei geni MMR su tutti i nuovi casi di cancro coloretale come test universale per identificare la sindrome di Lynch.

Altre Regioni suggeriscono questa strategia senza formalizzare con decreto l'uso del test universale. In ogni caso, la maggior parte dei centri di riferimento italiani per la cura del cancro colo-rettale utilizzano il test universale in modo spontaneo, spesso senza valutare il coordinamento con il successivo percorso di Consulenza Genetica Oncologica indispensabile per giungere alla corretta diagnosi di SL e alla presa in carico dei soggetti ad alto rischio oncologico ai fini della riduzione del rischio stesso.

Lo scopo di queste raccomandazioni è quello di promuovere il percorso di identificazione della sindrome di Lynch attraverso l'uso del test di immunoistochimica delle proteine MMR universale in modo da poter attuare una efficace identificazione dei soggetti affetti da SL e dei loro famigliari ad alto rischio oncologico a cui una adeguata prevenzione.

Test universale mediante analisi immunoistochimica delle proteine MMR

Alla luce di queste premesse AIFEG e tutte le Società Scientifiche coinvolte che si occupano dell'argomento **promuovono** l'uso del test universale su tutti i pezzi operatori e/o biopsie di CCR e di CE per identificare attraverso una flow-chart condivisa e aderente alle linee guida internazionali (Figura 1) i pazienti affetti da LS e i loro famigliari ad alto rischio oncologico.

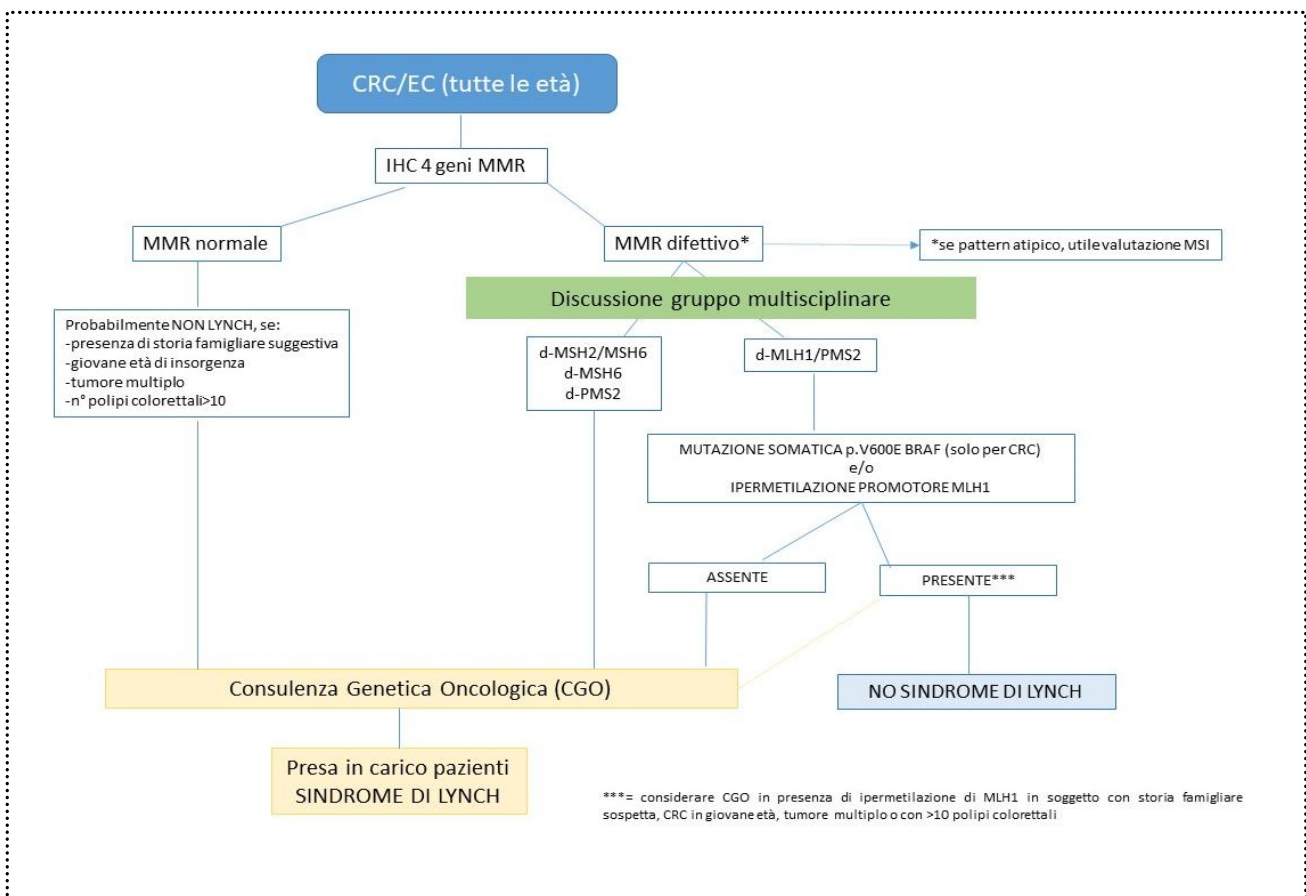


Figura 1. Flow-chart

Anche in Italia l'analisi immunoistochimica in generale è una tecnica diffusa in tutti i laboratori di Anatomia Patologica e tale analisi applicata ai geni MMR è un test semplice a basso costo e validato da controlli di qualità riconosciuti a livello europeo; per questi motivi l'analisi immunoistochimica delle 4 proteine del MMR rappresenta il test elettivo anche nel nostro paese per uno screening universale su entrambe le neoplasie (28).



I test immunohistochimici utili a tale scopo devono comprendere l'espressione dei 4 geni MMR: MLH1, PMS2, MSH2 e MSH6. Il risultato del test di immunohistochimica delle proteine MMR deve essere refertato contestualmente al referto istologico e deve riportare chiaramente la presenza o assenza di espressione delle proteine indagate.

Si definisce un cancro MMR difettivo quando almeno una delle 4 proteine non è espressa.

Al fine di escludere dal percorso la quota di CCR e EC MMR difettivi non ereditari, nei campioni risultati MMR difettivi non esprimenti le proteine MLH1 e PMS2 va effettuato test somatico reflex per la determinazione della mutazione p.V600E di *BRAF* nel caso dei CCR e dello stato di metilazione del promotore *MLH1* per gli EC. Anche nei CCR negativi per la mutazione *BRAF* si procede poi all'analisi di metilazione *MLH1* se esclusa una storia familiare suggestiva per SL

Il test di metilazione del promotore di *MLH1* ad oggi non è un test consolidato in tutti i laboratori, tuttavia questo test è utile per escludere dal percorso di CGO una importante quota di CRC e di CE non ereditari (29) e ridurre il carico di lavoro della CGO.

La condizione di cancro con difetto MMR deve essere accompagnata dal seguente commento:

Il risultato dell'analisi immunohistochimica delle proteine MMR pone indicazione alla Consulenza Genetica Oncologica, nell'ambito della presa in carico della patologia.

Poiché l'obiettivo finale del test universale è di attuare una corretta prevenzione per i pazienti portatori di varianti patogenetiche dei geni MMR e ad alto rischio oncologico, il percorso di identificazione dei CRC e CE MMR difettivi deve essere collegato al percorso di CGO, che identifica i soggetti affetti da LS attraverso l'uso di appropriati test genetici costituzionali, e all'organizzazione della presa in carico dei soggetti mutati ad alto rischio oncologico. Per attuare correttamente tale percorso è importante instaurare una collaborazione multidisciplinare che includa Genetisti, Anatomo-patologi, Chirurghi, Oncologi, Endoscopisti e Ginecologi attraverso l'inserimento della flow-chart nel percorso diagnostico terapeutico di ogni centro.

Si sottolinea, al proposito, la necessità di definire percorsi aziendali in cui vengano indicate, in modo chiaro per i pazienti ed i loro familiari, le funzioni e le responsabilità dell'equipe oncologica, del laboratorio e dell'equipe di genetica oncologica nelle varie fasi del percorso individuato. In assenza di standard riconosciuti, si evidenzia l'opportunità di promuovere una presa in carico dei pazienti in centri di riferimento che abbiano maturato una robusta esperienza nel trattamento e cura dei pazienti affetti da carcinoma correlati alla sindrome di Lynch e di sottoporre tali percorsi ad una verifica mediante audit programmati, in un'ottica di miglioramento della qualità delle prestazioni offerte. E' compito delle strutture riconosciute attribuire ai soggetti portatori di varianti patogenetiche dei geni MMR e affetti da SL il codice adeguato di esenzione per tale malattia genetica ereditaria affinché venga offerto gratuitamente il programma di prevenzione proposto.

Consenso informato

Con riferimento alla valutazione delle proteine del MMR e in considerazione del rinnovo delle autorizzazioni generali al trattamento dei dati sensibili e genetici da parte del garante della privacy in data 11.12.2014 è opportuno, ai fini di non incorrere in eventuali irregolarità, inserire nel consenso informato relativo all'intervento chirurgico per CCR e CE la seguente frase o un suo analogo: "...acconsento inoltre ad effettuare sul mio campione operatorio indagini aggiuntive il cui risultato potrebbe dare indicazioni circa una possibile natura ereditaria della patologia di cui sono portatore. Sono consapevole che la conoscenza di questo dato riferito alla possibile ereditarietà della patologia permette un miglior percorso terapeutico ...".

1. Attivazione in tutte le Anatomie Patologiche del test di immunohistochimica per l'espressione dei geni MMR su tutti i carcinomi coloretali e dell'endometrio consecutivi
2. Integrazione nel referto istologico dei risultati e segnalazione nei casi MMR difettivi della necessità di approfondimento mediante Consulenza Genetica Oncologica
3. Identificazione del servizio di Consulenza Genetica Oncologica dove riferire i pazienti con CCR e/o CE MMR difettivi e sospetti per Sindrome di Lynch nel proprio ente o in collaborazione/convenzione con il proprio ente
4. Identificazione all'interno di ciascun Ente di un percorso multidisciplinare di presa in carico condiviso tra gli specialisti coinvolti

Tutte le Società scientifiche coinvolte si augurano che anche il nostro paese possa avere una direttiva nazionale in tal senso, al fine di non creare disparità sul territorio per l'identificazione della sindrome di LYNCH, patologia NON rara considerato il dato di prevalenza dei portatori di 1:279 e per la quale è stato dimostrato un chiaro rapporto costo/beneficio favorevole in termini di sopravvivenza, se è applicata una corretta prevenzione. Inoltre è auspicabile che la strategia proposta possa essere estesa ad altre neoplasie coinvolte nella sindrome di Lynch quali carcinoma ovarico, carcinoma del pancreas, carcinomi delle vie urinarie.

Riferimenti Bibliografici

1. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5783-8.
2. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005;352(18):1851-60.
3. Mills AM, Longacre TA. Lynch Syndrome: Female Genital Tract Cancer Diagnosis and Screening. *Surg Pathol Clin* 2016;9(2):201-14.
4. Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, Antoniou AC, Lee A, Giles GG, et al. Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(3):404-412.
5. Haraldsdottir S, Hampel H, Tomsic J, Frankel WL, Pearlman R, de la Chapelle A, et al. Colon and endometrial cancers with mismatch repair deficiency can arise from somatic, rather than germline, mutations. *Gastroenterology* 2014;147(6):1308-1316 e1.
6. Baudhuin LM, Burgart LJ, Leontovich O, Thibodeau SN. Use of microsatellite instability and immunohistochemistry testing for the identification of individuals at risk for Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2005;4(3):255-65.
7. Signoroni S, Tibiletti MG, Ricci MT, Milione M, Perrone F, Pensotti V, et al. Performance of tumor testing for Lynch syndrome identification in patients with colorectal cancer: A retrospective single-center study. *Tumori* 2018;300891618792460.
8. Carnevali I, Libera L, Chiaravalli A, Sahnane N, Furlan D, Viel A, et al. Somatic Testing on Gynecological Cancers Improve the Identification of Lynch Syndrome. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27(7):1543-1549.
9. Crosbie EJ, Ryan NAJ, Arends MJ, Bosse T, Burn J, Cornes JM, et al. The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome. *Genet Med* 2019;21(10):2390-2400.
10. Seppala TT, Ahadova A, Dominguez-Valentin M, Macrae F, Evans DG, Therkildsen C, et al. Lack of association between screening interval and cancer stage in Lynch syndrome may be accounted for by over-diagnosis; a prospective Lynch syndrome database report. *Hered Cancer Clin Pract* 2019;17:8.
11. Moller P, Seppala T, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Evans DG, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2014.
12. Crosbie EJ, Ryan NAJ, McVey RJ, Laloo F, Bowers N, Green K, et al. Assessment of mismatch repair deficiency in ovarian cancer. *J Med Genet* 2020.
13. Newland A. Molecular testing strategies for Lynch syndrome in people with colorectal cancer (DG27). *Nice Guidance*. In; 2017.
14. Mvundura M, Grosse SD, Hampel H, Palomaki GE. The cost-effectiveness of genetic testing strategies for Lynch syndrome among newly diagnosed patients with colorectal cancer. *Genet Med* 2010;12(2):93-104.
15. Ladabaum U, Wang G, Terdiman J, Blanco A, Kuppermann M, Boland CR, et al. Strategies to identify the Lynch syndrome among patients with colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2011;155(2):69-79.
16. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116(6):1453-6.
17. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007;44(6):353-62.
18. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013;62(6):812-23.
19. Hampel H. Point: justification for Lynch syndrome screening among all patients with newly diagnosed colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(5):597-601.
20. Heald B, Plesec T, Liu X, Pai R, Patil D, Moline J, et al. Implementation of universal microsatellite instability and immunohistochemistry screening for diagnosing lynch syndrome in a large academic medical center. *J Clin Oncol* 2013;31(10):1336-40.



21. Molecular testing strategies for Lynch syndrome in people with colorectal cancer
Diagnostics guidance [DG27]; NICE: 22 February 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/dg27/chapter/1-recommendations>
22. Testing strategies for Lynch syndrome in people with endometrial cancer
Diagnostics guidance [DG42]; NICE 28 October 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/dg42>
23. Molecular testing strategies for Lynch syndrome in people with colorectal cancer
Diagnostics guidance [DG27]; NICE: 22 February 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/dg27/chapter/1-recommendations>
24. Testing strategies for Lynch syndrome in people with endometrial cancer
Diagnostics guidance [DG42]; NICE 28 October 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/dg42>
25. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2014;147(2):502-26.
26. Mills AM, Longacre TA. Lynch Syndrome Screening in the Gynecologic Tract: Current State of the Art. *Am J Surg Pathol* 2016;40(4):e35-44.
27. Toon CW, Walsh MD, Chou A, Capper D, Clarkson A, Sioson L, et al. BRAFV600E immunohistochemistry facilitates universal screening of colorectal cancers for Lynch syndrome. *Am J Surg Pathol* 2013;37(10):1592-602.
28. Tibiletti MG, Carnevali I, Calo V, Cini G, Lucci Cordisco E, Remo A, et al. Universal testing for MSI/MMR status in colorectal and endometrial cancers to identify Lynch syndrome cases: state of the art in Italy and consensus recommendations from the Italian Association for the Study of Familial Gastrointestinal Tumors (A.I.F.E.G.). *Eur J Cancer Prev* 2021.
29. Chiaravalli AM, Carnevali I, Sahnane N, Leoni E, Furlan D, Berselli M, et al. Universal screening to identify Lynch syndrome: two years of experience in a Northern Italian Center. *Eur J Cancer Prev* 2020;29(4):281-288.

I componenti del Gruppo di Lavoro ringraziano:

[AIFEG \(Associazione Italiana dei tumori famigliari ed ereditari del tratto gastroenterico\)](#)

[AIOM \(Associazione Italiana Oncologia Medica\)](#)

[CIPOMO \(Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri\)](#)

[COMU \(Collegio degli Oncologi Medici Universitari\)](#)

[FICOG \(Federation of Italian Cooperative Oncology Group\)](#)

[GIPAD \(Gruppo Italiano di Studio di Anatomia Patologica dell'Apparato Digerente\)](#)

[GISCAD \(Gruppo Italiano per lo studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente\)](#)

[SIAPEC-IAP \(Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica\)](#)

[SIGE \(Società Italiana di gastroenterologia\)](#)

[SIGO \(Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia\)](#)

[SIGU \(Società Italiana di Genetica Umana\)](#)

[SIED \(Società Italiana di Endoscopia digestiva\)](#)



SIMG (Società Italiana di Medicina Generale)

SICO (Società Italiana di Chirurgia Oncologica)