



La Poliposi Adenomatosa Familiare (FAP)  
Modena, 10 Dicembre 2008

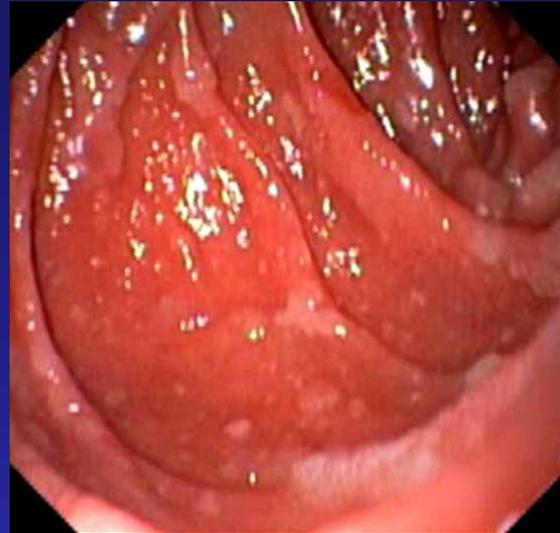
ESPERIENZA MODENESE CON  
LA POLIPOSI ADENOMATOSA  
FAMILIARE

Maurizio Ponz de Leon  
Dipartimento di Medicina Interna  
Università di Modena e Reggio Emilia

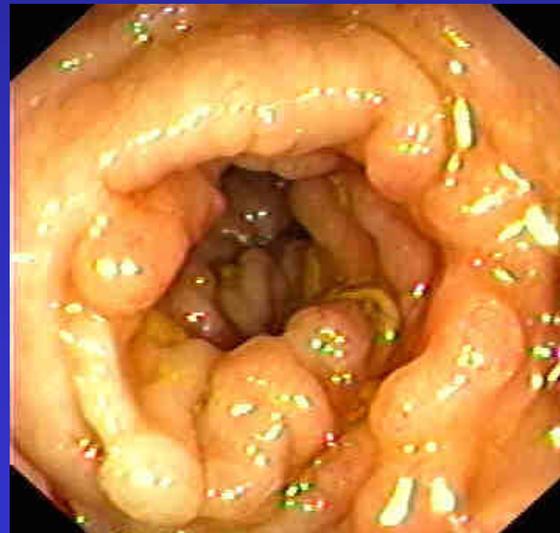
Stomach



Duodenum



Colon



Rectum

## DEFINIZIONE DI FAP

Una sindrome caratterizzata da:

- Poliposi diffusa del grosso intestino (> 100 adenomi);
- Trasmissione genetica di tipo Autosomico Dominante;
- Presenza di Manifestazioni Extracoloniche;
- Mutazioni Costituzionali del Gene APC (5q 21-22)

## CENNI STORICI

- Prima descrizione della Sindrome verso la fine dell'800;
- Nel 1925, istituzione del primo Registro delle FAP (St. Mark's, London);
- Nel 1980, sviluppo e diffusione di proctocolectomia e IAA;
- Nel 1983, effetto del Sulindac sulla regressione di polipi colorettali → Inizia la chemioprevenzione della FAP;
- Tra il 1986 e il 1991, isolamento e caratterizzazione del gene APC (5q21-22) responsabile, quando mutato, della FAP classica;
- 2002, associazione del quadro FAP e AFAP con mutazioni costituzionali del gene MutYH.

## RAGIONI CHE RENDONO LA FAP DI PARTICOLARE INTERESSE

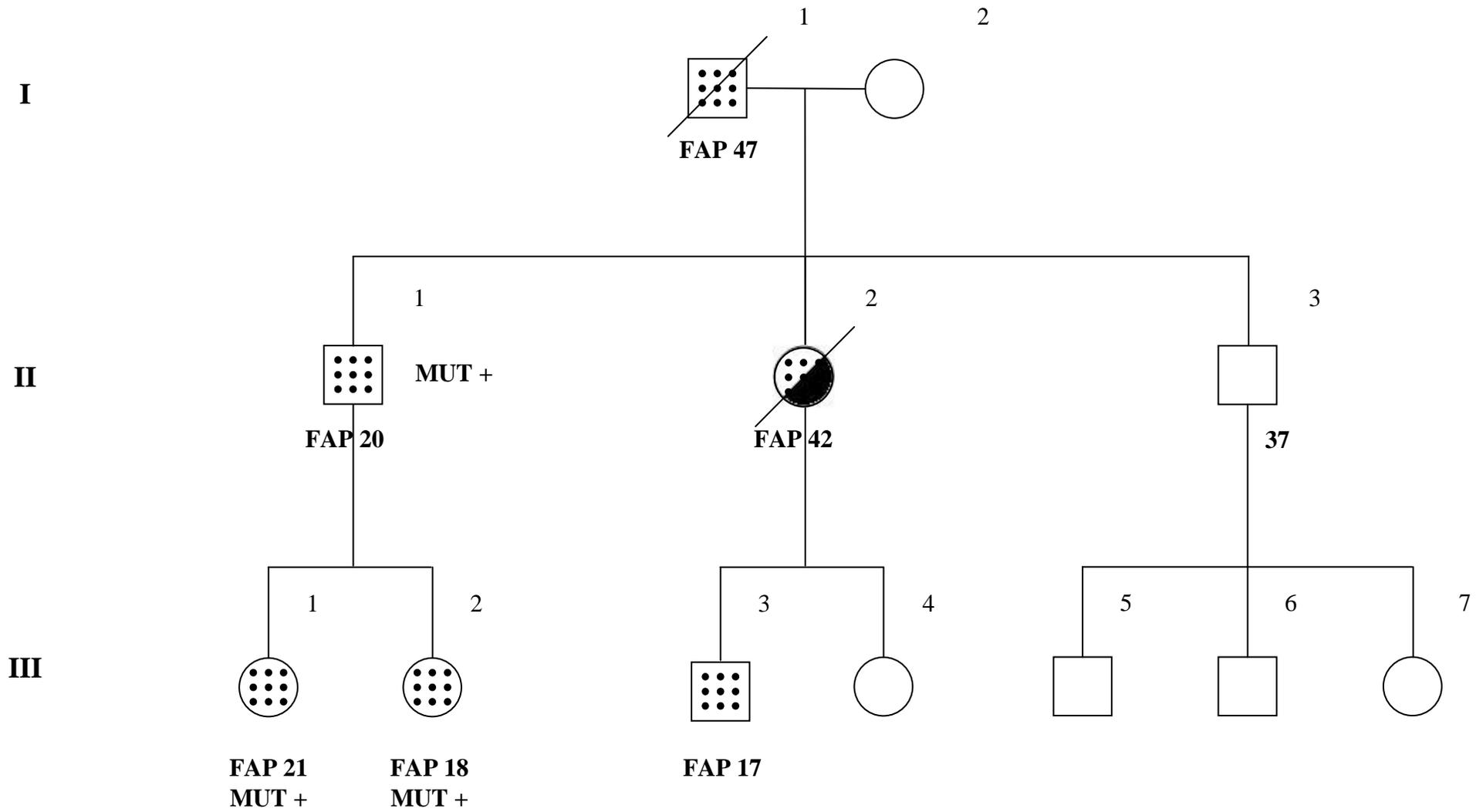
- La Sindrome rappresenta una condizione precancerosa assoluta;
- La base mendeliana della FAP può consentire una precoce identificazione dei soggetti a rischio;
- Se la malattia è diagnosticata prima dello sviluppo del cancro l'intervento chirurgico è curativo;
- Le Manifestazioni Extracoloniche indicano che gli accertamenti non devono limitarsi al colon-retto.

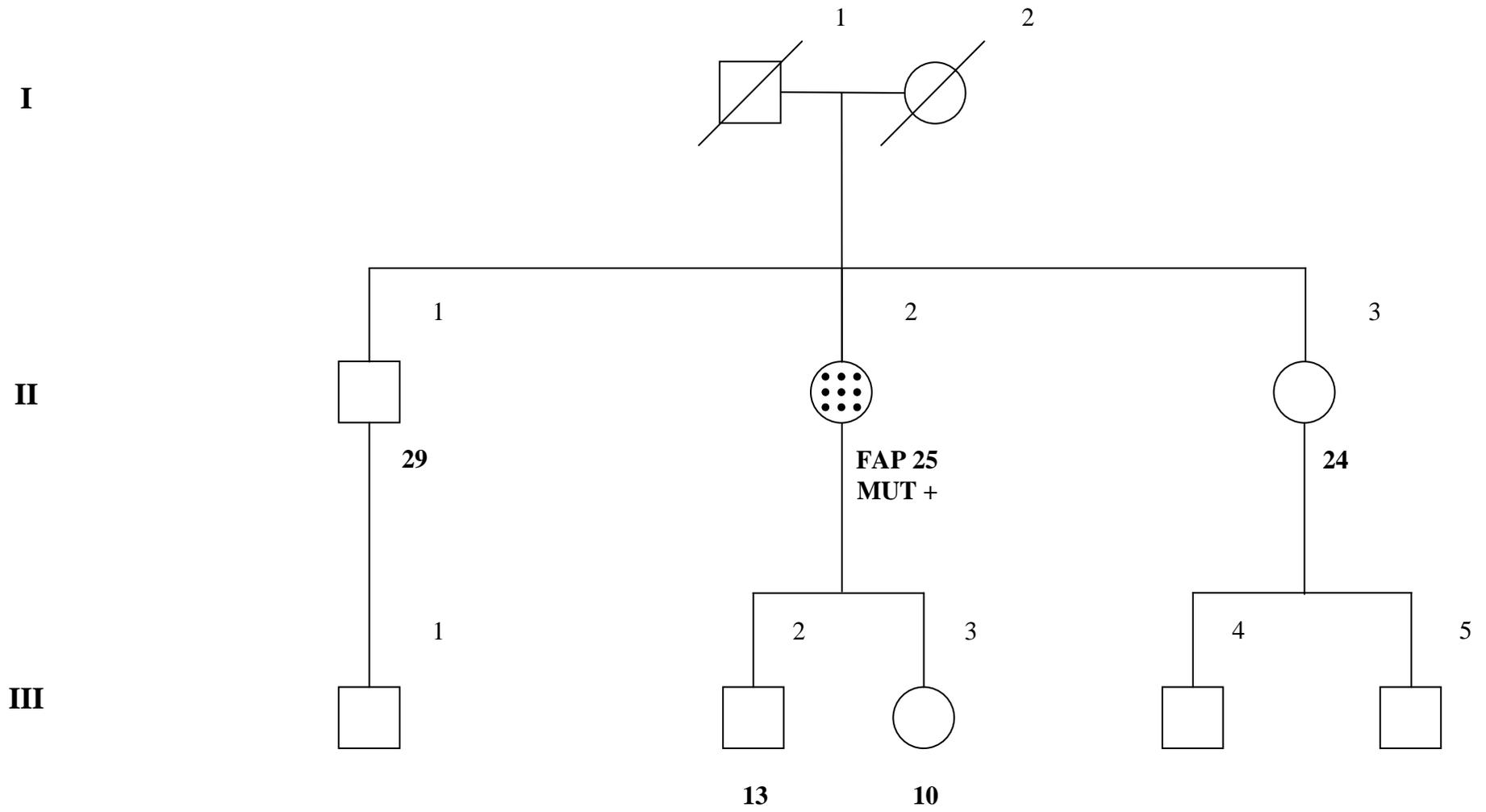
## EPIDEMIOLOGIA DELLA FAP

- La gran maggioranza degli individui e delle famiglie con FAP sono stati osservati nei paesi occidentali ed in Giappone;
- Tuttavia, molto verosimilmente si tratta di una malattia ubiquitaria;
- L'incidenza della FAP può essere espressa in vari modi:
  - a) Frequenza alla nascita: 1 in 8.000 - 20.000 neonati;
  - b) Per popolazione residente: 1.6-2.4 casi per milione di abitanti;
  - c) Registri Tumori: 0.1 - 0.2% di tutti i casi di cancro colorettales (si sottostima largamente la Poliposi).

## GENETICA FORMALE DELLA FAP

- Malattia a trasmissione autosomica dominante (nella maggior parte dei casi, quelli dovuti ad APC) ad elevata penetranza ma con espressività clinica variabile;
- Rapporto Uomini:Donne = 1.0 (nella maggior parte delle casistiche);
- Età di comparsa dei polipi: Adolescenza (gradualmente);
- Nel 20-40% dei casi la malattia si presenta come caso "solitario" (nuova mutazione di APC, mutazioni di MutYH); in tali casi la diagnosi si basa sulla presenza di sintomi, e spesso già si osserva lo sviluppo di un cancro;
- Mutazioni di APC o MutYH non compromettono la fertilità; la malattia può trasmettersi da una generazione alla successiva.





## ESPERIENZA MODENESE CON LA FAP

- L'interesse del Gruppo di Studio modenese sui Tumori Colorettali per la FAP inizia nel 1983, in parallelo con l'istituzione di un Registro Tumori Colorettali;
- Tra il 1983 ed il 2008 (25 anni) sono state osservate ed analizzate **62** famiglie con FAP classica e **24** con AFAP;
- Per le FAP, si è avuta notizia di **187** individui (65% viventi, 35% deceduti); nella maggior parte dei casi si è avuta conferma attraverso cartelle cliniche o altri documenti;
- Famiglie segreganti: **57%**; casi solitari: **43%**.
- In **37** famiglie su **45** studiate (**82%**) sono state riscontrate mutazioni costituzionali di APC (**33**) o MutYH (**4**).

## ETA' DI INSORGENZA E SINTOMI ALLA DIAGNOSI

Pazienti	Età media alla diagnosi	Età media all'intervento	Cancro alla diagnosi
Sintomatici (67)	35.5 ± 11	35.7 ± 12	36/67 (54%)
Asintomatici (32)	23.3 ± 11	27.0 ± 10	3/32 (9%)

## INTERVENTO CHIRURGICO 1950-2008

<b>Periodo</b>	<b>Colectomia + IRA</b>	<b>Proctocolectomia + IAA</b>	<b>Ileostomia + Altro</b>	<b>Totale</b>
<b>1950-1970</b>	<b>5 (36%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>9 (64%)</b>	<b>14</b>
<b>1971-1990</b>	<b>58 (71%)</b>	<b>9 (11%)</b>	<b>15 (18%)</b>	<b>82</b>
<b>1991-2008</b>	<b>26 (50%)</b>	<b>19 (36%)</b>	<b>7 (14%)</b>	<b>52</b>

# MANIFESTAZIONI EXTRACOLONICHE NELLE 62 FAMIGLIE FAP

	Pazienti	Famiglie
Adenomi surrenalici	4	3
Anomalie dentarie	13	10
Carcinomi duoden.	6	6
Cisti cutanee	24	14
Macchie retiniche	31	21
Noduli tiroidei	9	8
Osteomi cranici	24	20
Polipi gastrici	43	30
Adenomi duodenali	43	32
Polipi Digiuno-Ileali	13	12
Tumori cerebrali	2	2
Tumori desmoidi	28	13
Tumori tiroidei	5	4



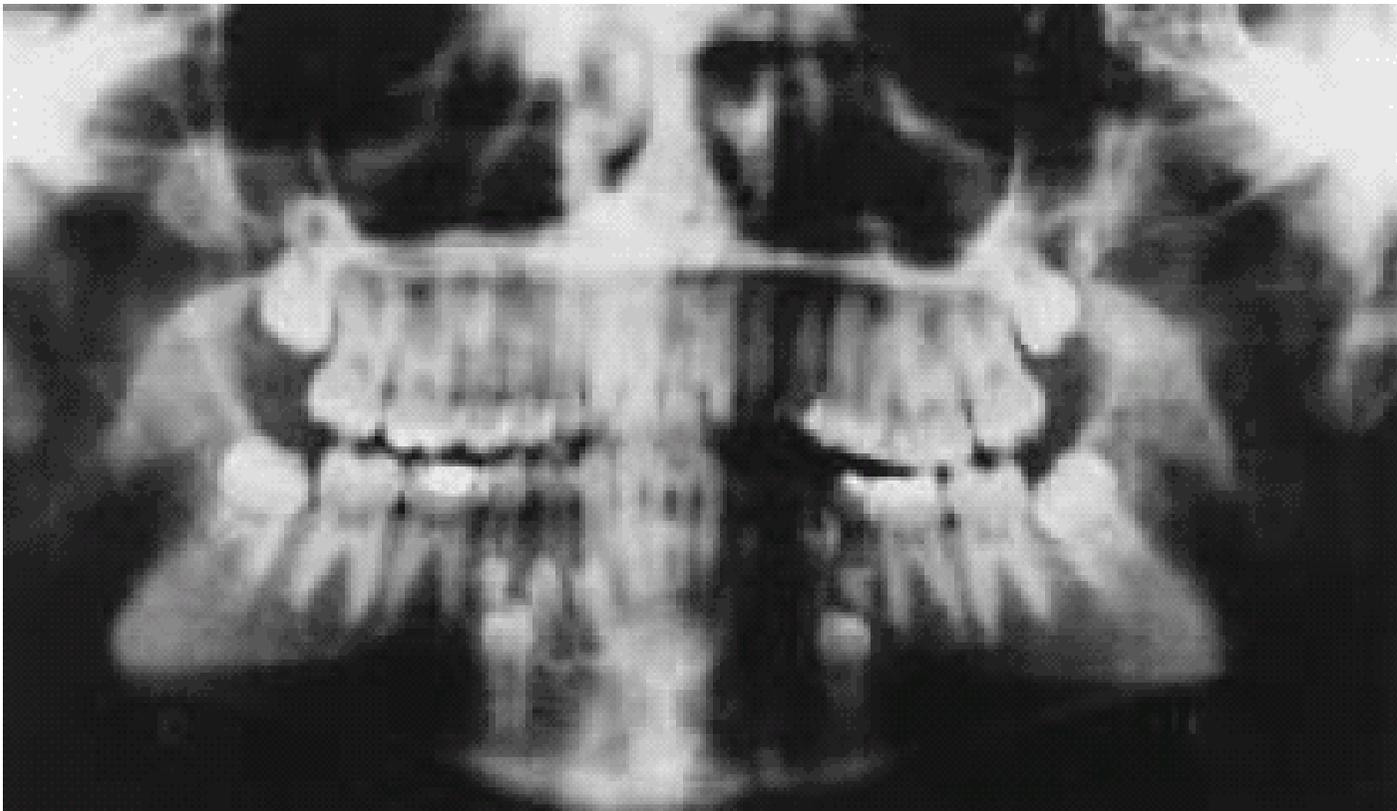
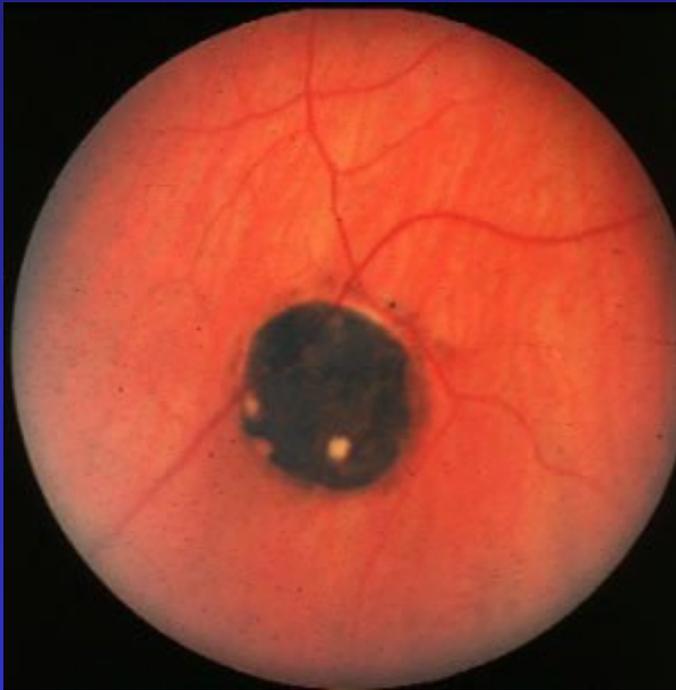
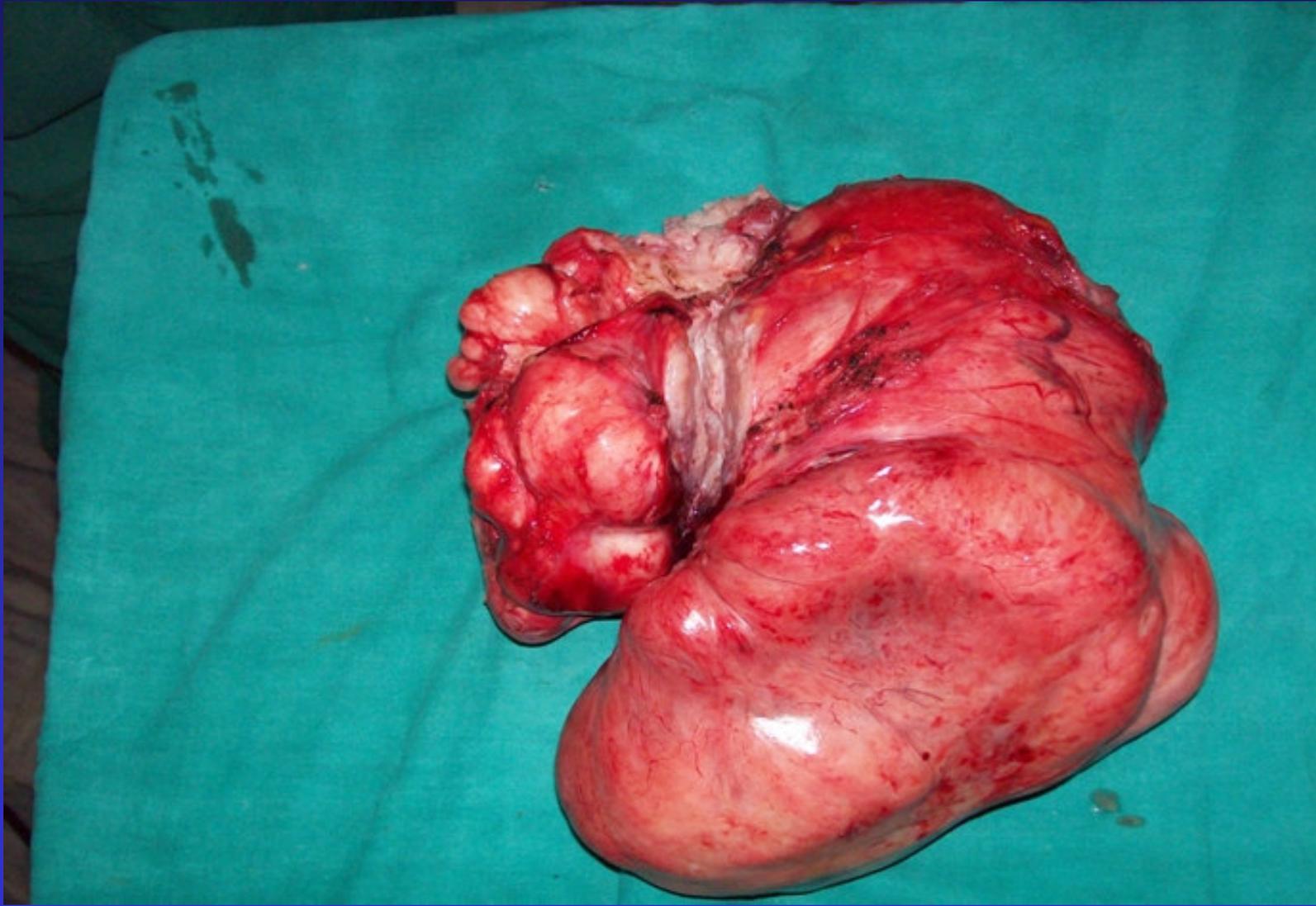


Fig. 1: Dental panoramic tomogram of case 1 showing multiple buried supernumeraries (all four quadrants are involved)



- Benign lesions of the retinal pigmented epithelium, visible at ophthalmoscopy as well-limited, flat, hyperpigmented areas. They could be mono- or bilateral.
- These lesions, originated at birth, are present in almost 90% of FAP cases.
- Their presence is correlated to *APC* gene mutations located beyond exon 9.



Osteoma in frontal sinus





## FREQUENZA DI POLIPI NEL CANALE ALIMENTARE: QUASI UN GRADIENTE DI DISTRIBUZIONE

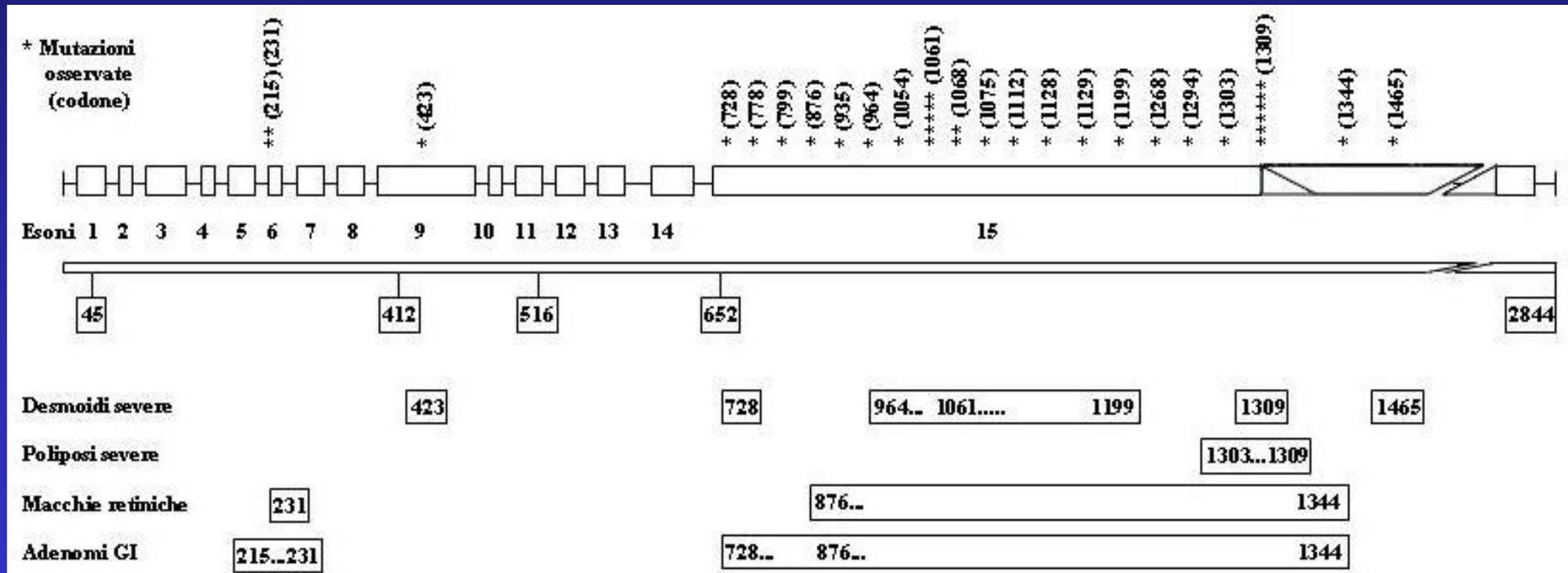
Sede	Pazienti studiati	Positivi all'esame	%	Età media alla diagnosi
Stomaco	77	43	56%	28.0 ± 9
Duodeno	77	43	56%	29.5 ± 11
Digiuno-Ileo	20	13	65%	29.0 ± 14
Colon-Retto	187	187	100%	32.3 ± 12

## MUTAZIONI DI APC

- Identificate in **33** famiglie sulle **45** studiate (73%);
- Le più frequenti: - **3926delAAAAG** - **3183delACAAA**
- **30** delle **33** mutazioni (**91%**) localizzate nell'esone **15**;
- In tutti i casi le mutazioni davano origine a proteine troncate.

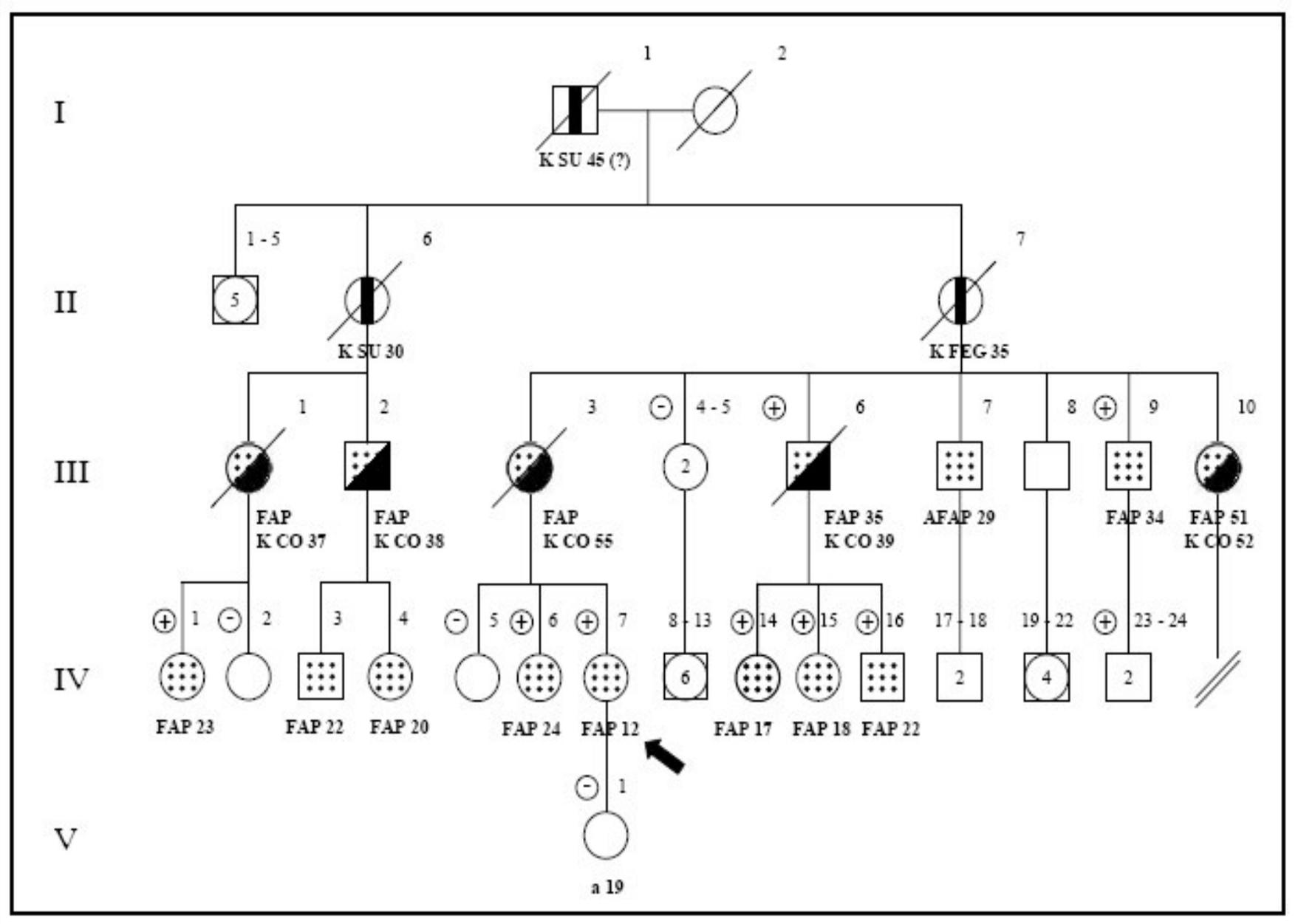
# Struttura del gene APC per singoli esoni.

Ciascun asterisco indica una famiglia in cui è stata individuata una mutazione di APC e la localizzazione di tale alterazione lungo il gene.



## MUTAZIONE FAMIGLIA FAP 20

- Nella famiglia 20 è stata osservata una particolare mutazione non descritta da altri autori in letteratura;
- Mutazione: **4394ins15del310**;
- Clinicamente si tratta di una famiglia di grosse dimensioni, di origine campana ma residente in varie regioni;
- Unica caratteristica biologica di rilievo, la elevata frequenza di tumori **desmoidi**: **11** pazienti su **20** (**55%**).



## MUTAZIONI DI MUTYH

- Osservate in quattro famiglie, tutte di piccole dimensioni e tre delle quali con un unico parente affetto;
- Due delle mutazioni in omozigosi o eterozigosi composta (Y165G/Y165C - Y90X/1395delGGA);
- Due delle mutazioni in eterozigosi (Y165C/-; Y165C/-).

# CARATTERISTICHE CLINICHE E TIPO DI MUTAZIONI (APC vs MutYH)

Famiglia	Età diagnosi	Età intervento	Cancro alla diagnosi	Manifestazioni extracoloniche	Media pazienti affetti
Mut APC (n.33)	30.3 ± 12	30.4 ± 11	24 (73%)	97%	3.48
MutYH (n.4)	42.0 ± 6	44.1 ± 10	2 (50%)	75%	1.50
Senza mutazioni (n.24)	35.0 ± 13	36.9 ± 14	17 (71%)	75%	2.75

## CONCLUSIONI

- 1) In quasi **25** anni di attività sono state osservate **62** famiglie con caratteristiche cliniche di FAP classica (2-3 per anno);
- 2) L'aumento delle conoscenze ha contribuito a migliorare la prognosi dei pazienti, sia per la diagnosi precoce, sia per l'evoluzione della chirurgia;
- 3) La maggior parte delle FAP classiche è legata a mutazioni di APC, anche se in un 10% dei casi si osservano mutazioni di MutYH;
- 4) Resta da chiarire l'eventuale coinvolgimento di altri geni;
- 5) Principali sfide per il futuro:
  - controllo delle lesioni extracoloniche
  - sviluppo di una valida terapia medica e di una chemioprevenzione.

# GRUPPO DI STUDIO SUL CANCRO COLORETTALE DELL'UNIVERSITA' DI MODENA E REGGIO EMILIA E DELL'AZIENDA POLICLINICO

- Internists/gastroenterologists M.Ponz de Leon, L.Roncucci, P.Benatti, E.Mora, S.Bursi
- Pathologists C. Di Gregorio, C. De Gaetani
- Biologists M.Pedroni, S.Maffei, E.Borsi, F.Mariani, D.Nozzi
- Data management/Screening G.Rossi, F.Rossi, F.Domati, A.Pezzi
- Main collaborations in Italy  
M.Genuardi (Clinical Genetics, Florence)  
N.Ranzani (Experimental Genetics, Pavia)  
A.Viel (Experimental Oncology, Aviano)  
L.Varesco (Experimental Genetics, Genoa)  
G.Gatta, M.Sant (Epidemiology, Milan)  
R.Capocaccia (Statistics, Rome)  
T.Venesio (Pathology, Torino)

