

Il cancro colorettaie ereditario (Sindrome di Lynch)

Modena, 19 dicembre 2007

La raccolta del pedigree

Luca Roncucci

La raccolta del pedigree

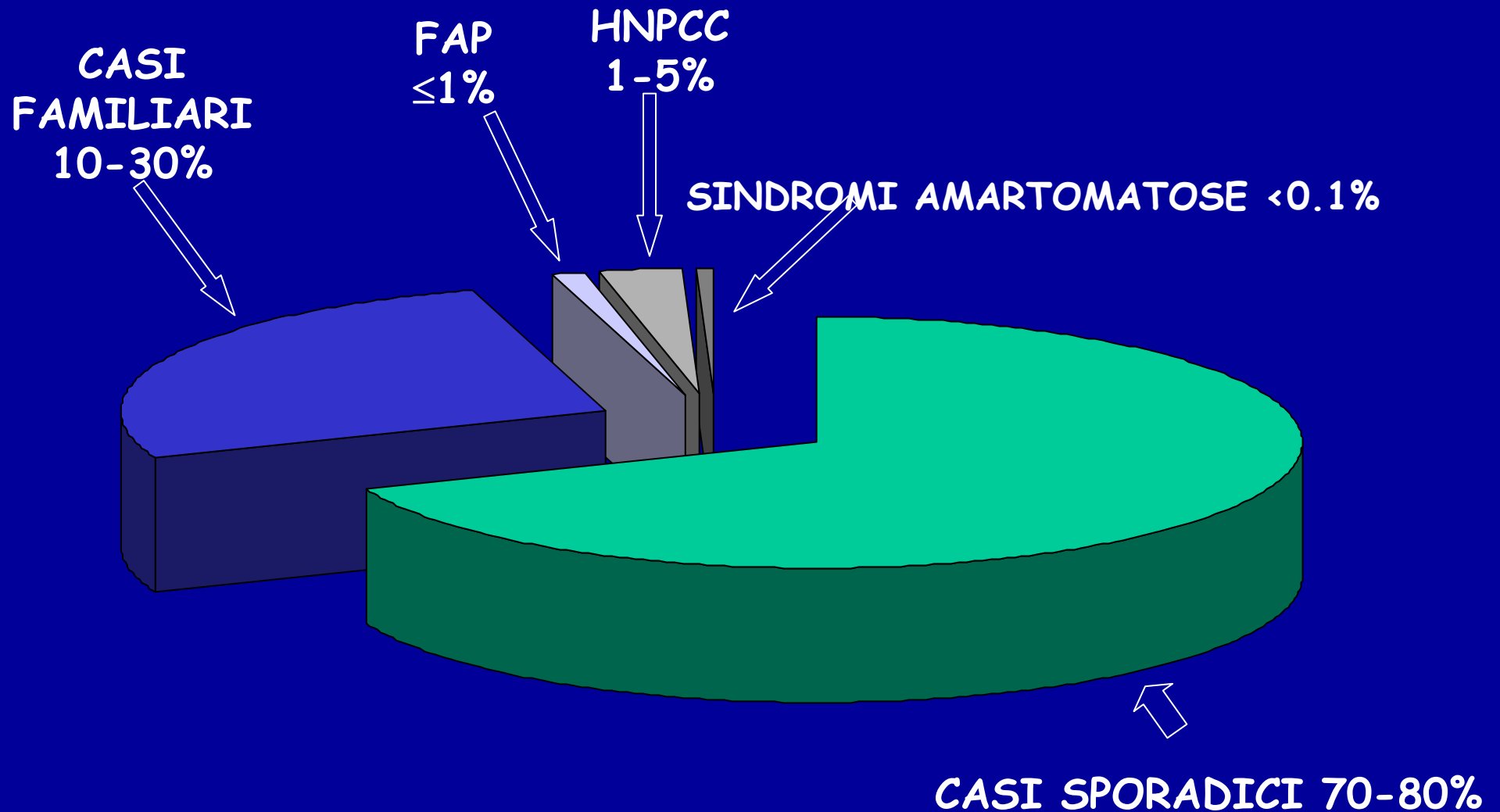
Quando?

Come?

Chi?

Perchè?

Cancro colorettaie con diverso grado di rischio familiare



La raccolta del pedigree (albero genealogico)

E' la parte principale della consulenza genetica

E' una visita familiare, non è rivolta al singolo individuo

Richiede competenze specialistiche e umane

Richiede riservatezza (delicatezza, rispetto, ambiente, consenso)

Occorre valutare l'attendibilità delle informazioni
(memoria, ignoranza, reticenza, sfiducia)

Occorre ricercare la maggiore completezza dei dati

La raccolta del pedigree (albero genealogico)

probando (caso indice)

familiari

definizione del rischio

Probando

Accurata raccolta delle informazioni:

- Dati personali
- Età alla diagnosi di tumore
- Sede della o delle neoplasie
- Referto istologico
- Esami strumentali eseguiti
- Intervento chirurgico
- Patologie associate

Familiari

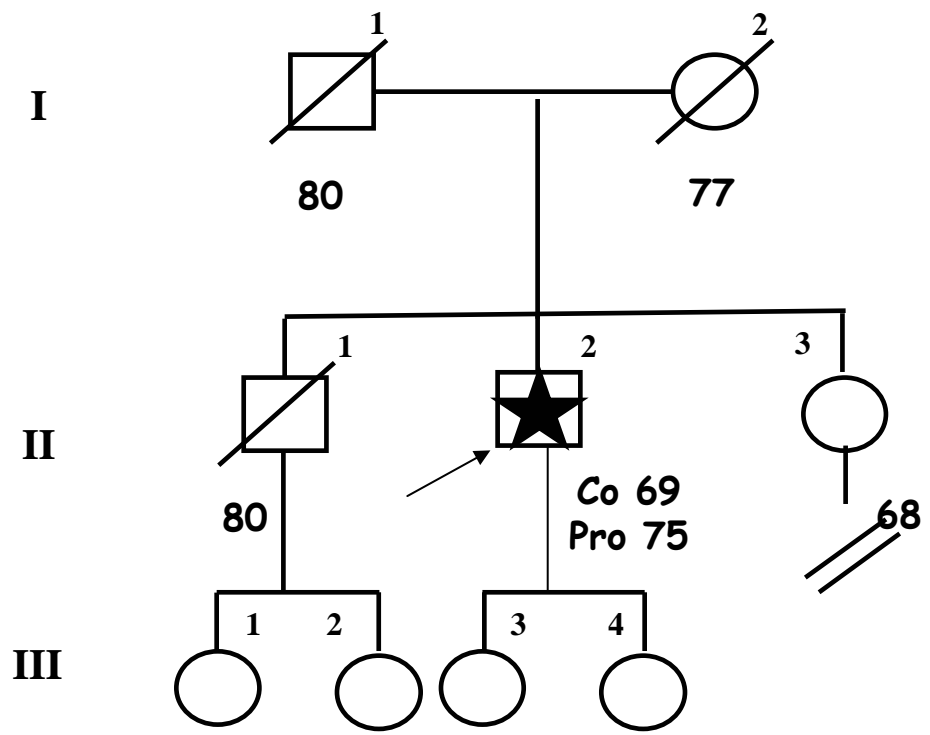
Accurata definizione dell'albero genealogico nucleare (parenti di primo grado)

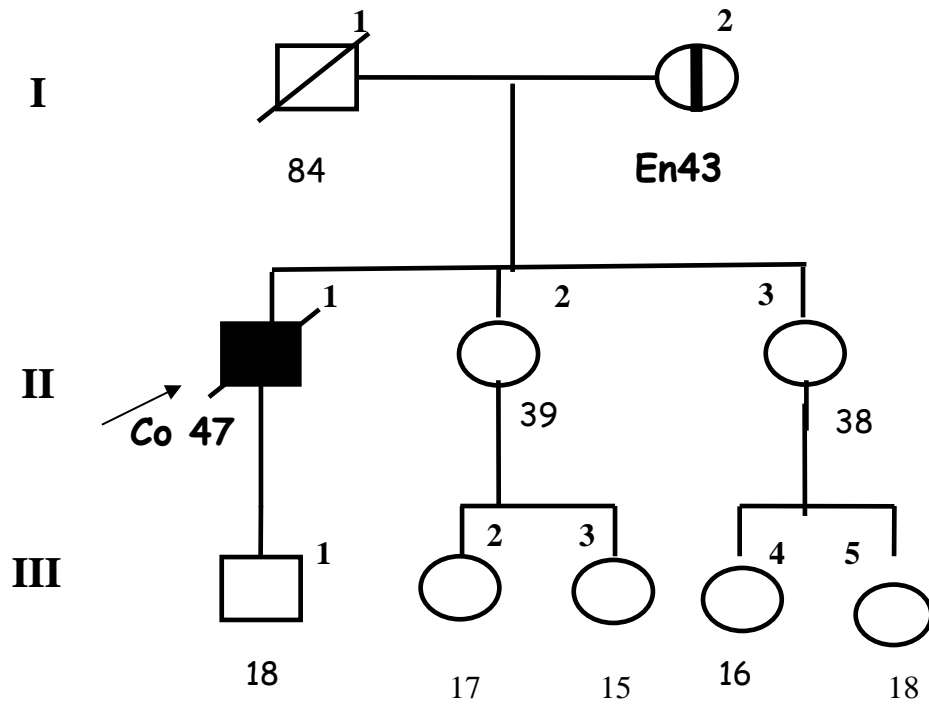
Quanti fratelli? Patologie importanti? Neoplasie?

A quale età? Genitori deceduti? Per quali cause?

Disponibili referti istologici? Figli? Che età?

Eventuali malattie?





Criteria di Modena

(M.Ponz de Leon, R.Sassatelli, P.Benatti and L.Roncucci.
Cancer 71:3493-3501, 1993).

- **Verticalità**: Neoplasie caratteristiche della sindrome, o in qualsiasi sede se insorte in età inferiore ai 50 anni, nei genitori o nei figli del probando.
- **Aggregazione**: Almeno il 50% dei soggetti in una fratria affetti da cancro in qualsiasi sede ed a qualsiasi età.
- **Insorgenza precoce**: Casi di neoplasia in qualsiasi sede insorti ad età inferiore ai 50 anni.
- **Localizzazione destra**: Neoplasie intestinali, nel probando o nei familiari di I grado, localizzate nel tratto prossimale (dal ceco alla flessura splenica).
- **Istotipo mucinoso**: Cancro coloretale, nel probando o nei familiari di I grado, che mostri componente mucinosa nel 50% delle cellule.
- **Tumori multipli**: Tumori multipli, sincroni e/o metacroni, di qualsiasi sede insorti nel probando o nei familiari di I grado.

Criteri di Modena

(M.Ponz de Leon, R.Sassatelli, P.Benatti and L.Roncucci.
Cancer 71:3493-3501, 1993).

In presenza di 3 o più di questi criteri si amplia l'albero genealogico ai familiari di 2° e 3° grado, alla ricerca dei criteri clinici di diagnosi di sindrome di Lynch (Amsterdam I o II) o dei criteri di Bethesda

Criteri di Amsterdam I

(Vasen HF, Mecklin J-P, Kahn PM, Lynch HT. Dis. Colon Rectum 1991; 34:424-5) e
II (Vasen HFA, Watson P, Mecklin J-P, Lynch HT. Gastroenterology
1999;116:1453-6).

- Almeno 3 casi di cancro coloretale (criteri di Amsterdam I) o HNPCC relati - endometrio, tenue, uretere o pelvi renale- (Amsterdam II) in soggetti in cui almeno uno sia parente di I grado degli altri due.
- Almeno due generazioni successive devono essere affette
- Almeno un caso deve essere diagnosticato prima dei 50 anni
- I tumori devono essere istologicamente verificati
- La poliposi familiare deve essere esclusa

In presenza di famiglie che soddisfino questi criteri è indicata l'esecuzione d'indagini biomolecolari per la ricerca di mutazione dei geni del Mismatch Repair.

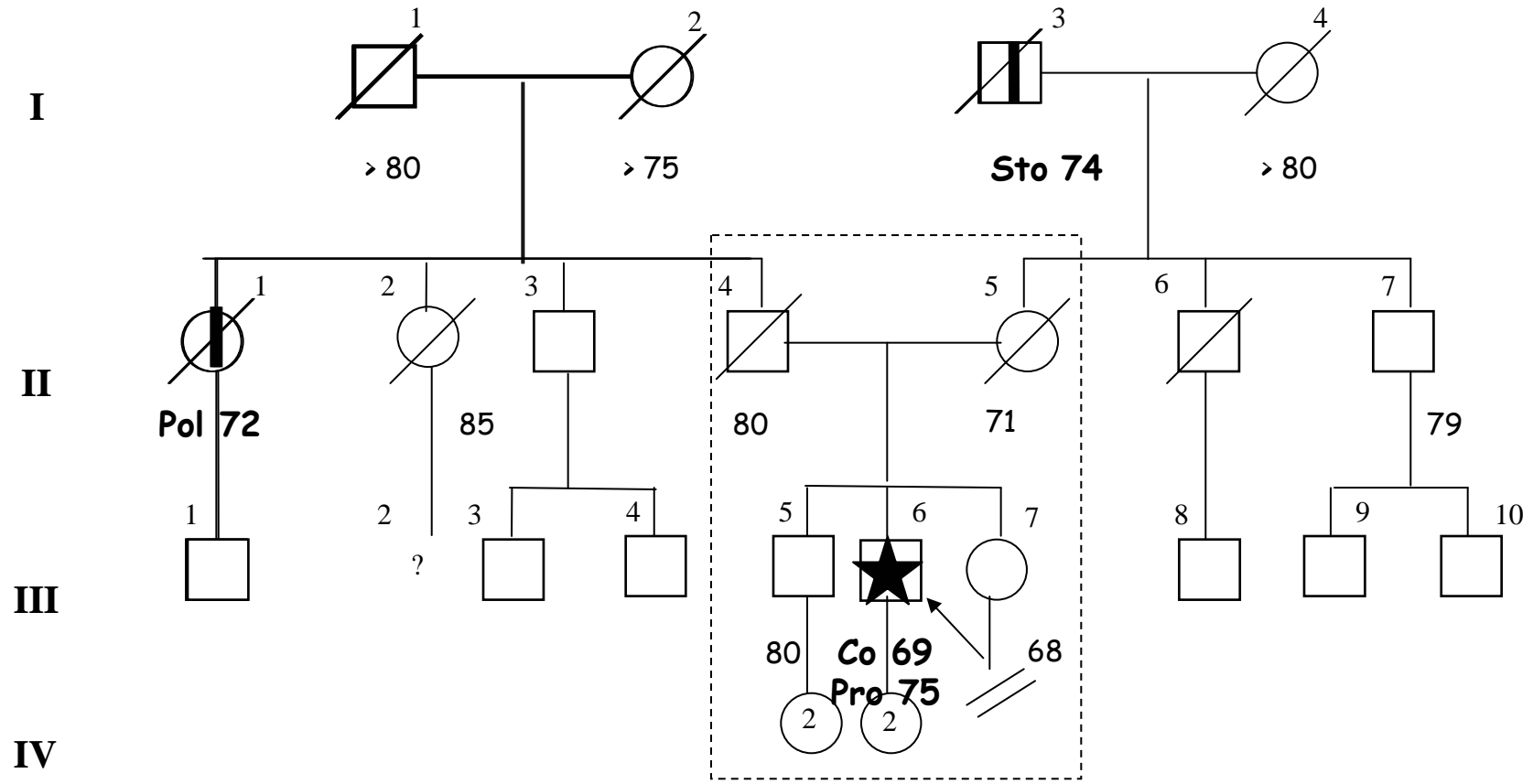
Linee guida di Bethesda

(A.Umar, CR.Boland, JP.Terdiman, et al. J Natl Cancer Inst. 96(4):261-268, 2004)

- 1. Pazienti affetti da Cancro Coloretale diagnosticato prima dei 50 anni.
- 2. Pazienti affetti da neoplasie multiple, sincrone o metacrone, dello spettro tumorale della sindrome*, a prescindere dall'età d'insorgenza.
- 3. Pazienti affetti da Cancro Coloretale con caratteristiche istologiche suggestive[±] per la presenza di MSI-H, diagnosticato prima dei 60 anni
- 4. Pazienti affetti da Cancro Coloretale con un familiare di I grado affetto da neoplasie correlate alla sindrome di Lynch*, un caso deve essere diagnosticato prima dei 50 anni.
- 5. Pazienti affetti da Cancro coloretale con 2 o più familiari di I grado affetti da neoplasie correlate alla sindrome di Lynch* a prescindere dall'età di diagnosi.

* Sedi dello spettro includono endometrio, stomaco, ovaio, pancreas, ureteri e pelvi renale, vie biliari, encefalo (di solito glioblastoma come nella sindrome di Turcot), lesioni sebacee e cheratoacantomi (sindrome di Muir-Torre), tenue.

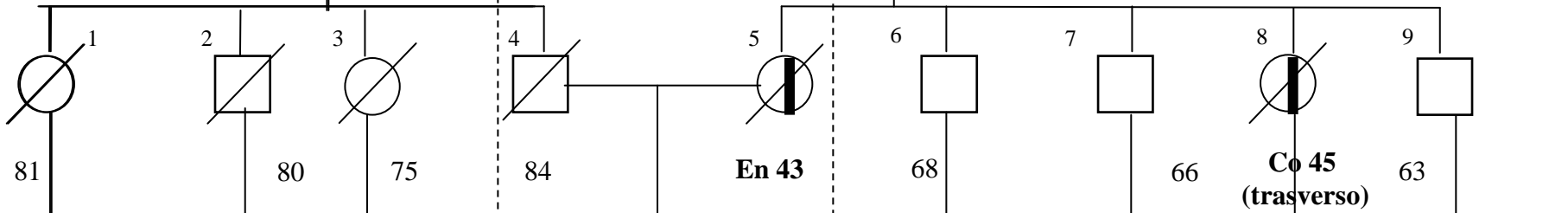
± Presenza di infiltrato linfocitario tumorale (TIL), reazione linfocitica Crohn's-like, istotipo mucinoso/anello con castone o pattern di crescita midollare.



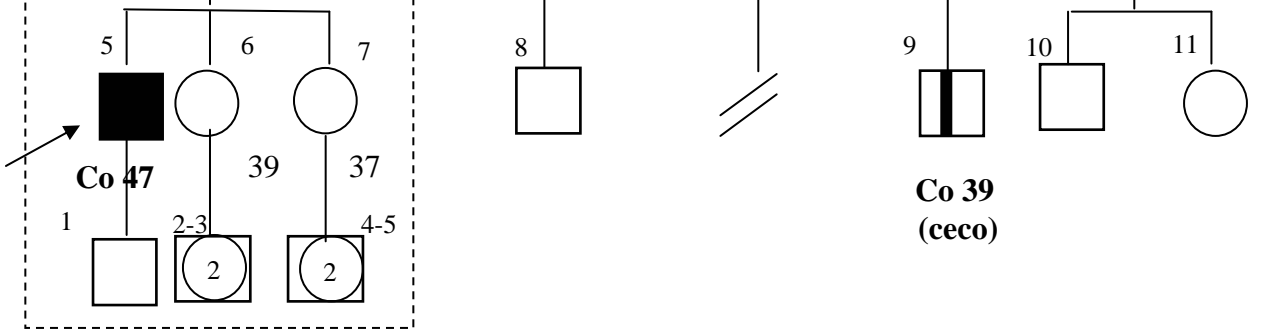
I



II



III



IV

Verifica istologica

- Accertata la presenza dei criteri per il sospetto di forma ereditaria, occorre ottenere la verifica istologica dei casi di tumore
- Contatti con anagrafe (certificati di morte), con medici o altri familiari (precisazioni diagnostiche e terapeutiche, ulteriori informazioni su familiari)
- Neoplasie utero (endometrio, no cervice uterina)
- Stomia cutanea, chemio e/o radioterapia adiuvanti

Definizione del rischio

- Ottenuti tutti i dati recuperabili si pone la diagnosi clinica di HNPCC. Definizione del rischio per i familiari
- Importanza dell'informazione corretta alla famiglia su malattia, complicanze e sorveglianza clinica
- Proposta di esecuzione di test genetici basata sull'informazione, nei centri accreditati

Analisi genetica

- Prima fase istologica (immunoistochimica delle proteine del MMR nel tessuto tumorale) e molecolare (instabilità microsatellitare, MSI)
- Ricerca di mutazioni nei geni del MMR. Verifica. Segregazione con il fenotipo. Identificazione dei "gene carriers"
- Alterazioni genetiche non sempre evidenziate

Analisi genetica

- HNPCC
 - **Sindrome di Lynch:** evidenza documentata di alterazione del sistema del DNA mismatch repair
 - **HNPCC clinica:** aggregazione di tumori maligni in un nucleo familiare tale da rientrare nei criteri di Amsterdam, ma senza evidente alterazione del sistema del mismatch repair.
- Sospetta HNPCC: ogni nucleo familiare che mostri uno o più criteri clinici di Bethesda

Stile di vita

- Raccomandazioni a chi ha già sviluppato il tumore e ai "gene carriers"
- Evitare vita sedentaria e sovrappeso, limitare uso carni (rosse), grassi animali e zuccheri semplici.
- Incrementare apporto di cibi ricchi di fibre

Sorveglianza

- Colonscopia a 20-25 anni. Rimozione dei polipi

De Jong AE, et al. *Gastroenterology* 130:665-71, 2006

- Colonscopia ogni 2 anni

- Ecografia ginecologica (famiglie con tumori endometriali)

Offit K, Kauff ND. *N Engl J Med* 354:293-5, 2006

- Gastroduodenoscopia (famiglie con tumori gastrici)

Renkonen-Sinisalo L, et al. *Scand J Gastroenterol* 37:574-7, 2002

Conclusioni

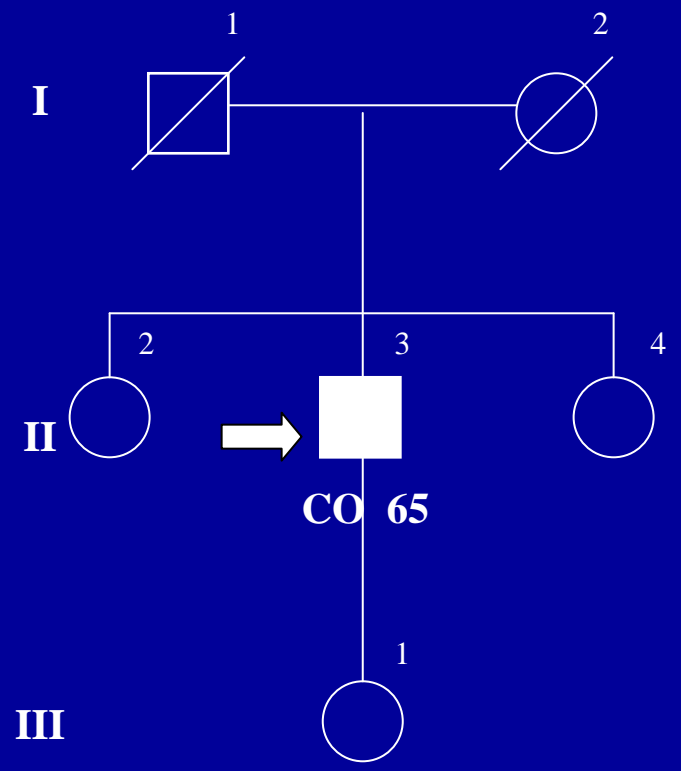
- Quando? La familiarità neoplastica coloretale è molto frequente e va sempre sospettata
- Chi? Va ricercata dal sanitario per individuare le neoplasie ereditarie e prevenire l'insorgenza di altre neoplasie nella famiglia. Screening.
- Come? Per verificarla va tracciato l'albero genealogico nucleare

Conclusioni

- Gli indizi che ci fanno sospettare una forma familiare sono:
 - età precoce di insorgenza del cancro
 - tumori multipli sincroni e metacroni
 - caratteristiche anatomo-istologiche
 - trasmissione familiare
- Espansione dell' albero genealogico
- Diagnosi clinica di HNPCC

Conclusioni

- Perchè
- Informazione e prevenzione
- analisi genetica (diagnosi molecolare)
- raccomandazioni e sorveglianza clinica
(rivalutazione della famiglia nel tempo)
molta pazienza....



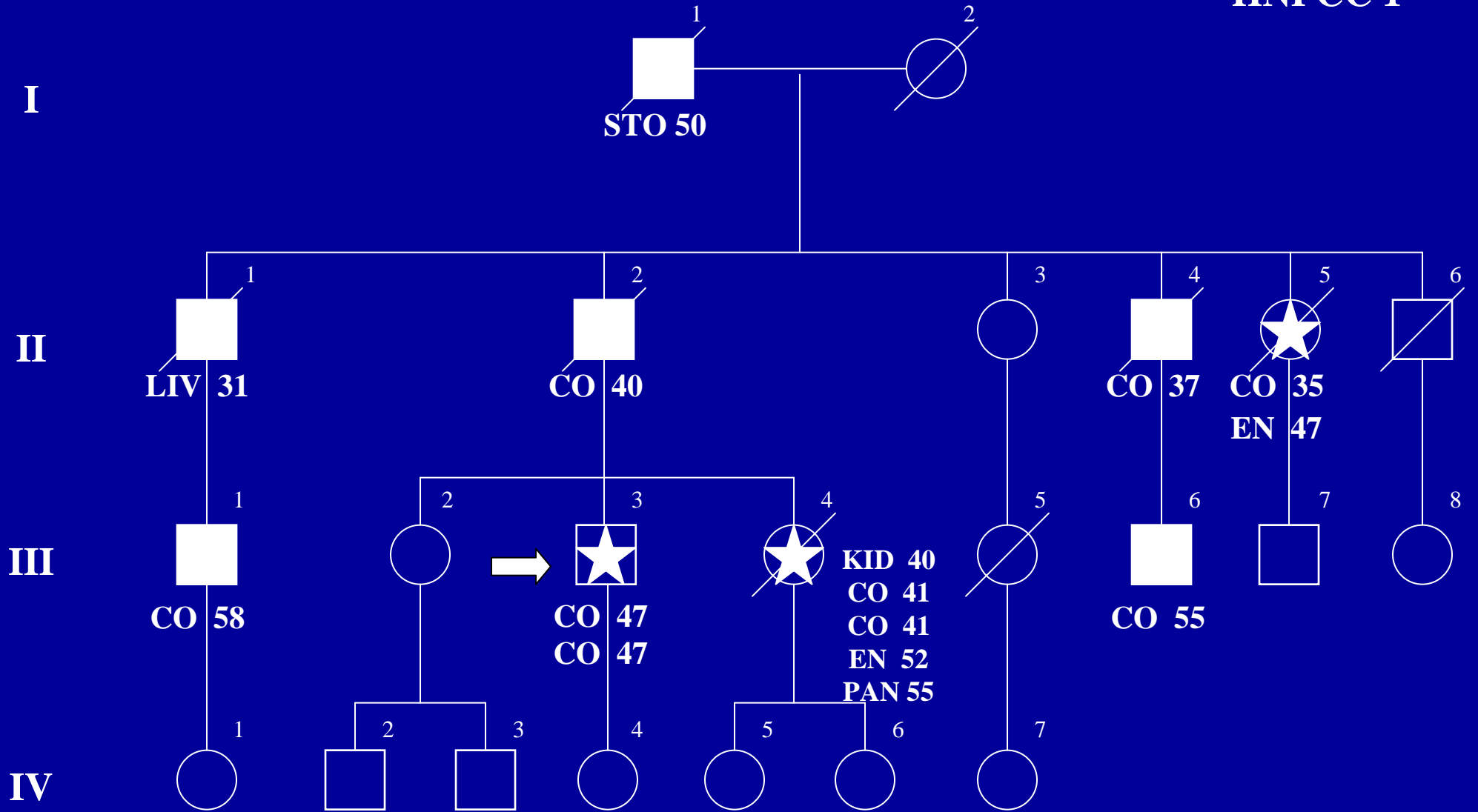
Sorveglianza

- Colectomia profilattica
- Analisi prenatale
- Contatti periodici (evoluzione della malattia nel tempo)

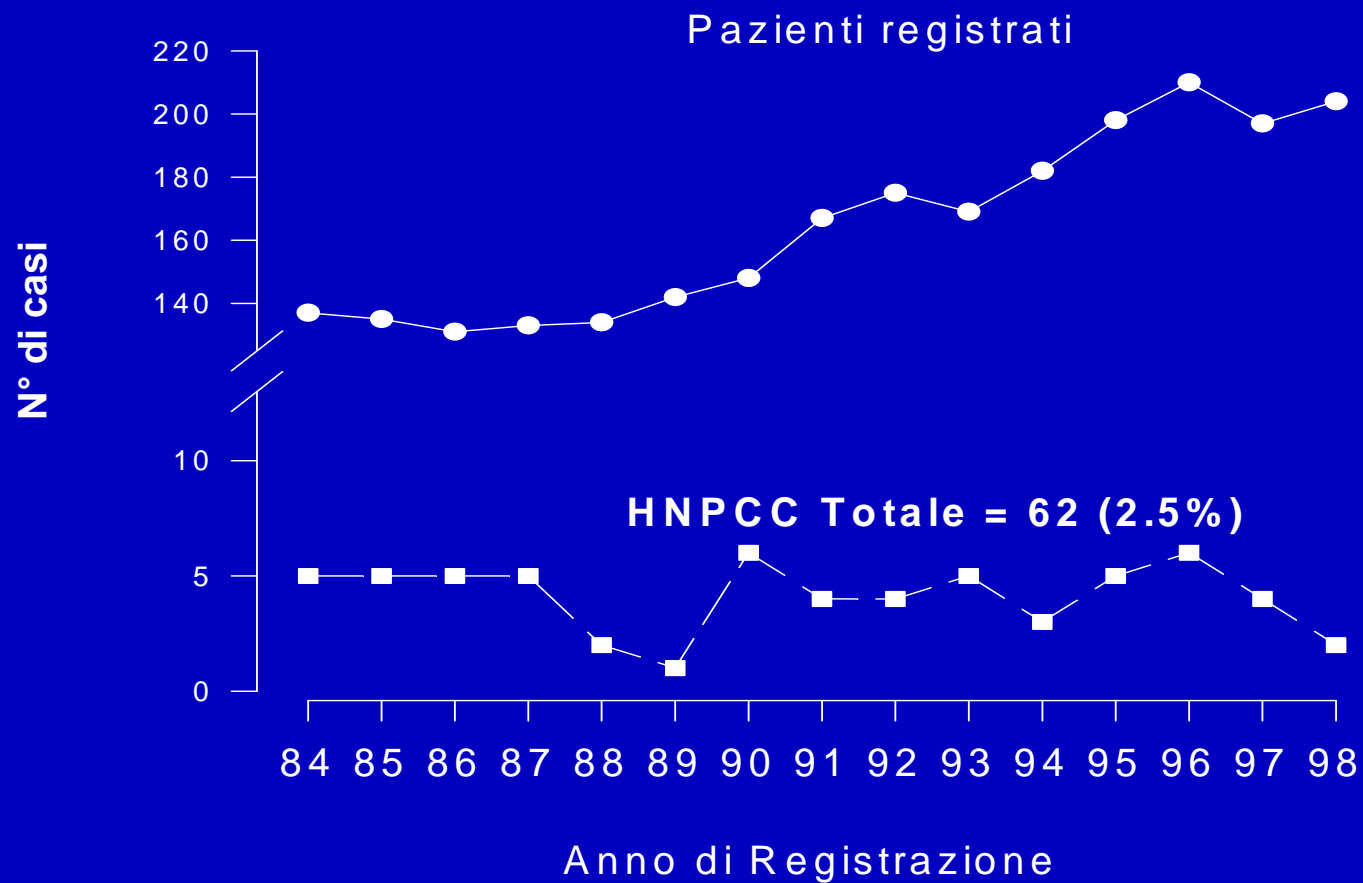
Hamartomatous polypoid syndromes

Syndrome	Transmission	Gene	Phenotype	Cancer
<u>Peutz-Jeghers</u>	AD	<i>LKB1/STK11</i> (chrom 19p13.3)	hamartomatous polyps, mucocutaneous melanosis	CRC (>50 yrs), small bowel, stomach, pancreas, gonads
<u>Juvenile Polyposis</u>	AD	<i>PTEN, SMAD4</i>	hamartomatous polyps	CRC, duodenum, stomach, pancreas
<u>Cowden/BRR</u>	AD	<i>PTEN</i> (chrom 10q23)	hamartomatous polyps, mucocutaneous papillomas, goiter, macrocephalus	breast, thyroid, endometrium

HNPCC 1



Frequenza dell'HNPCC per anno di registrazione



Caratterizzazione biomolecolare

- Screening di popolazione su base biomolecolare per la ricerca di forme di cancro ereditario.
- Ricerca dell'instabilità dei microsatelliti (MSI) nel DNA tumorale dei soggetti con sospetto clinico di cancro ereditario.
- Analisi immunoistochimica dell'espressione delle proteine del Mismatch Repair (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) nei tumori risultati instabili (MSI+).
- Ricerca delle mutazioni germinali del gene del Mismatch Repair codificante per la proteina non espressa

APPROCCIO CLINICO-MOLECOLARE ALLA IDENTIFICAZIONE DELL' HNPCC

