



Modena, 21 Novembre 2013

“Oggi si parla di prevenzione e diagnosi dei tumori del colon-retto in provincia di Modena”

## La Familiarità neoplastica nel tumore del colon-retto

*Maurizio Ponz de Leon*

*Dipartimento di Medicina Interna*

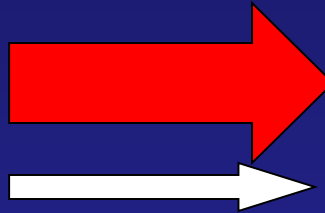
*Università di Modena e Reggio Emilia*

# COLORECTAL CANCER IN ITALY (2012)

- Incidence (estimate): 38.000 new cases/year
- Incidence rate: 70-90 cases/100.000/year
- More frequent in men than in women (60:40)
- Mortality: 16.000/year
- Overall 5-year survival: 55-60%
  - Stage I " : 90%
  - Stage II " : 80%
  - Stage III " : 50%
  - Stage IV " : 10%
- Cumulative Risk 0-80 years: 5.1%

# PATHOGENESIS OF COLORECTAL CANCER

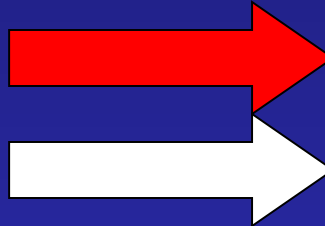
HNPCC, FAP



CANCER

1-5% of total

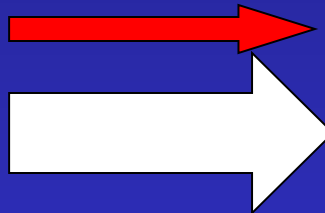
FAMILIAL CANCER



CANCER

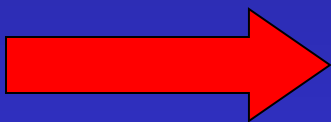
10-20% of total

SPORADIC CANCER



CANCER

70-80% of total



Single gene mutations (APC, MSH2, MLH1, PMS1-2)  
Polygenic inheritance



Environmental factors (diet, obesity,  
smoking, alcohol, physical activity)

# IL CANCRO E' UNA MALATTIA GENETICA?

- ★ SI, se si considera che alla base di tutti i tumori vi è una alterazione del DNA di una cellula o un tessuto, un danno che conferisce le caratteristiche proprie del comportamento maligno;
- ★ SI, se si considera che in alcune famiglie la presenza di mutazioni costituzionali (presenti in tutte le cellule, e quindi anche in quelle germinali) permette che la suscettibilità a certi tumori venga trasmessa da una generazione alla successiva.

# FAMILIARITA' ED EREDITARIETA'

- ★ FAMILIARITA' è la tendenza di alcune malattie ad aggregarsi in determinati nuclei familiari. Ciò si verifica in molte malattie, come ulcera, diabete ed ipertensione. Tale familiarità può essere dovuta a fattori ambientali, condivisi dai familiari, a fattori genetici (in buona parte sconosciuti) o ad entrambi.
- ★ EREDITARIETA' è la trasmissione di un determinante carattere da una generazione alla successiva, ed è sempre dovuta a fattori genetici. Esempi di ereditarietà sono il colore degli occhi e quello dei capelli e, tra le malattie, l'emofilia e il daltonismo.

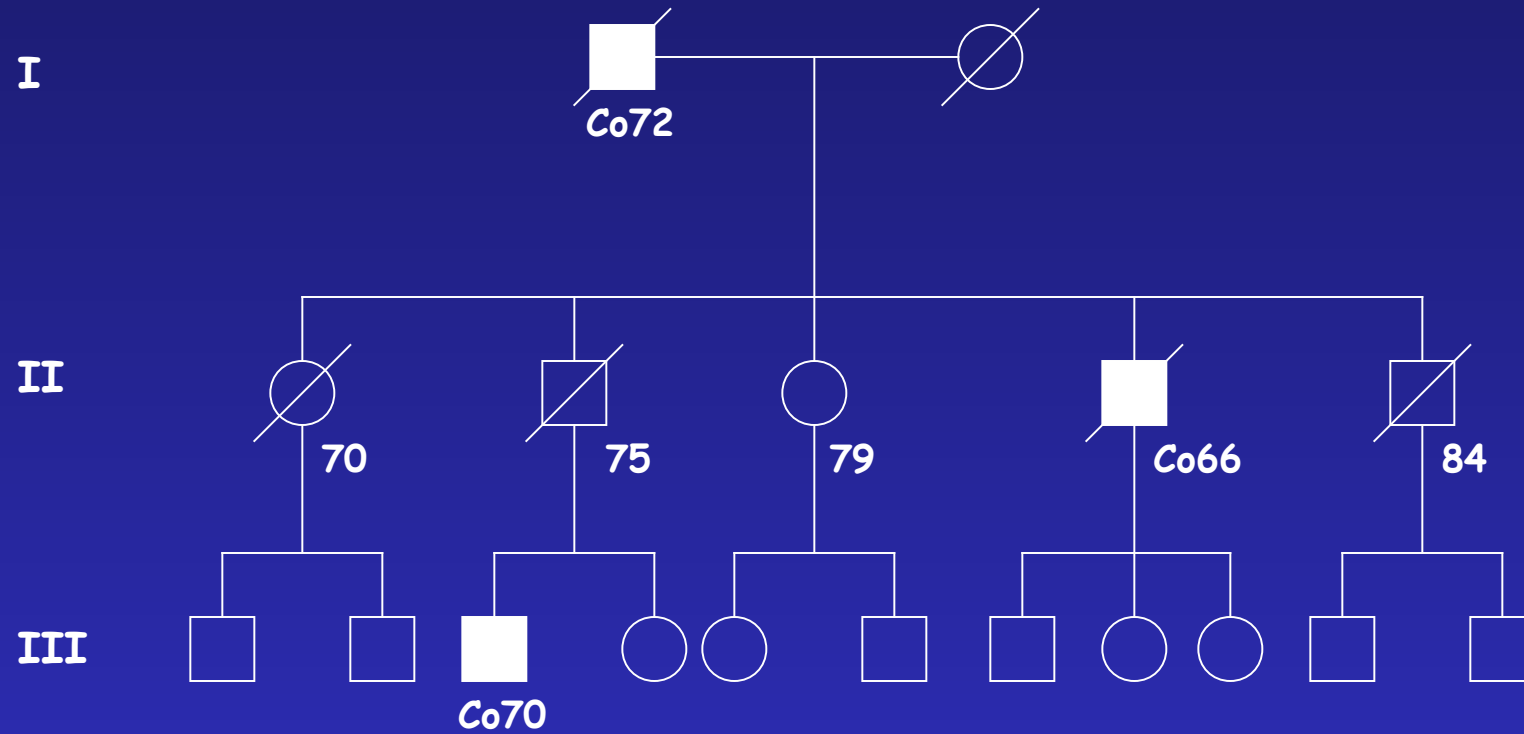
# FAMILIARITA' E TUMORI

- Una più o meno spiccata familiarità è presente in buona parte dei più comuni tumori;
- Tumori della mammella, colon-retto, polmone, prostata e melanomi sono tra gli esempi più comuni, nei quali una certa familiarità - spesso sede-specifica- si osserva nel 10-20% dei casi incidenti;
- In questi casi si pensa che l'aggregazione di più casi di cancro in un nucleo familiare sia dovuta ad una certa predisposizione genetica (non meglio definita) sulla quale interagiscono svariati fattori ambientali noti (dieta, stile di vita, fumo, raggi ultravioletti, radiazioni ionizzate) o del tutto ignoti.

# CARATTERISTICHE DEI TUMORI FAMILIARI

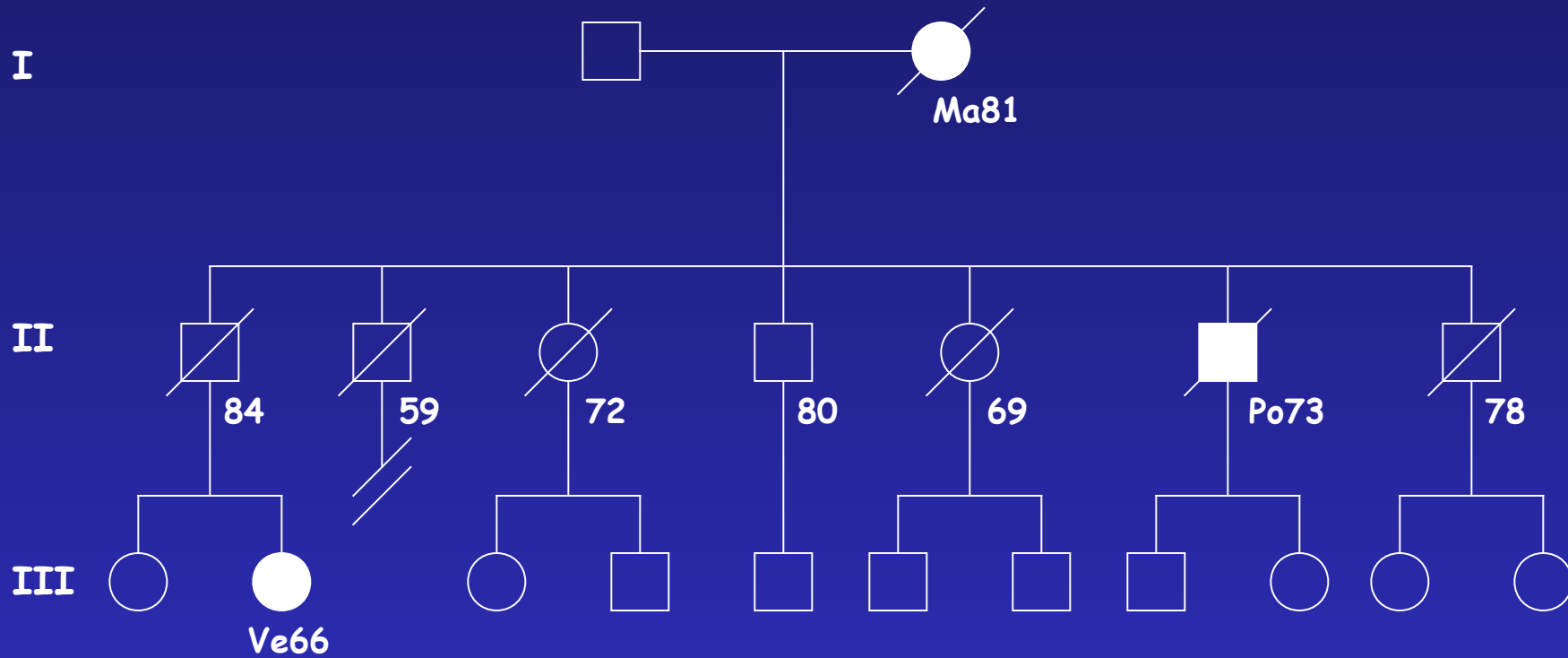
- Insorgenza ad età avanzata, solitamente dopo i 60 anni;
- La "verticalità" non è di regola;
- Sono frequenti i salti di generazione;
- Sono poco frequenti gli istotipi rari.

# AGGREGAZIONE NEOPLASTICA SEDE SPECIFICA





# AGGREGAZIONE NEOPLASTICA NON SEDE SPECIFICA



# COSA FARE DI FRONTE AD UN NUCLEO CON FAMILIARITA' PER TUMORI?

A) Sorveglianza (del paziente e dei familiari)

B) Eliminazione dei fattori di rischio

C) Chemioprevenzione (Aspirina? Celecoxib?)

↳ • Non occorre alcun approfondimento

biologico e/o molecolare

# EREDITARIETA' E TUMORI

- ★ A differenza dei tumori familiari, nei tumori ereditari si eredita il fenotipo neoplastico, che viene così trasmesso da una generazione alla successiva;
- ★ I tumori ereditari sono dovuti a mutazioni costituzionali di geni in buona parte conosciuti;
- ★ Ciò consente di individuare i soggetti a rischio prima che si sviluppi il tumore e predisporre le opportune misure di prevenzione e di diagnosi precoce;

→ Occorrono approfondimenti molecolari

# HEREDITARY CANCER SYNDROMES OF THE LARGE BOWEL

"Syndromes characterized by benign or malignant colorectal tumors, autosomal dominant transmission (in most cases) and various extracolonic manifestations".

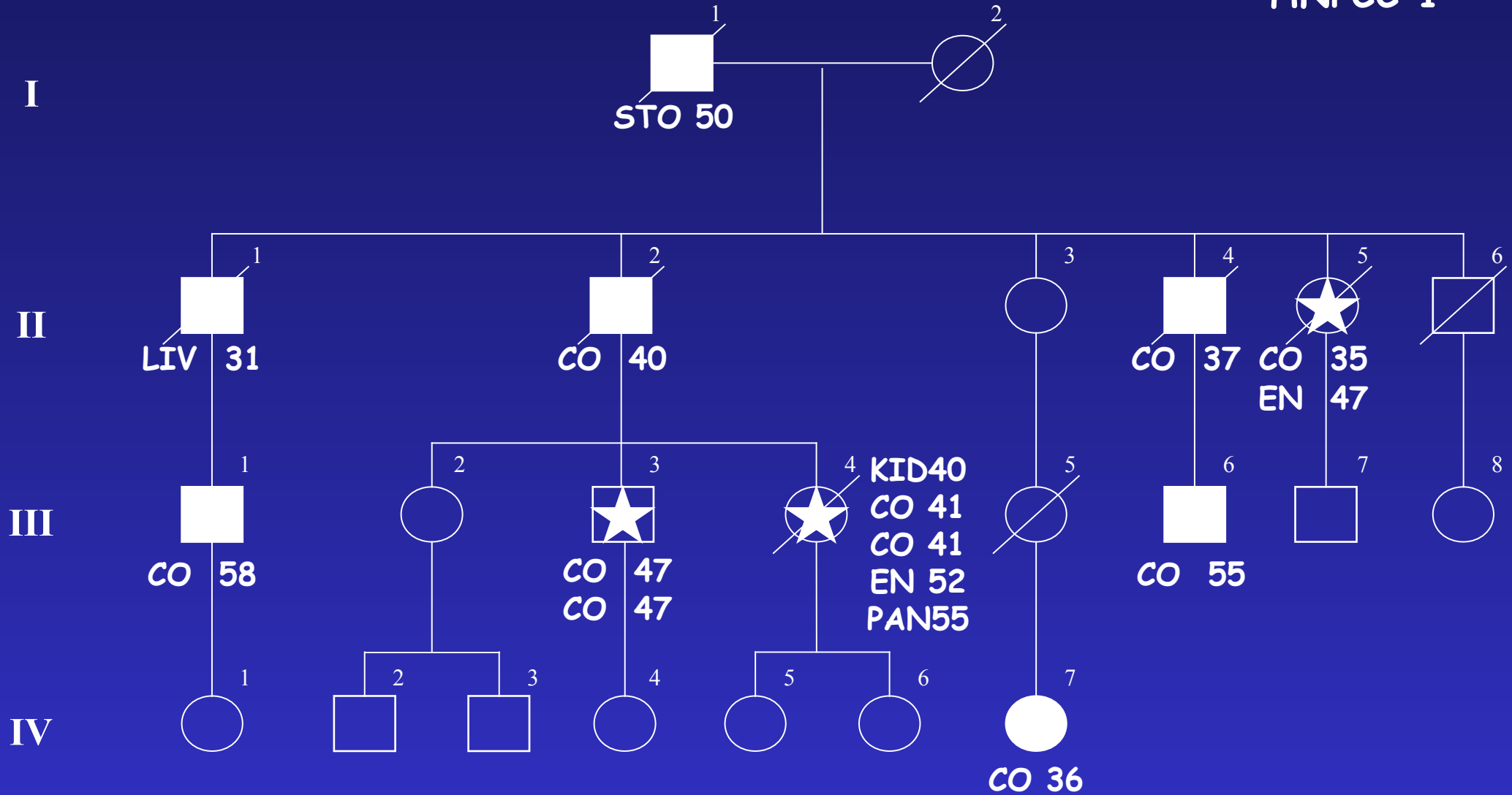
- **Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC or Lynch syndrome)** Mutator genes (MMR) (MSH2-MLH1-MSH6)
- **Familial Adenomatous Polyposis, FAP/AFAP (Adenomatosis Coli)** APC, MutYH genes
- **Peutz-Jeghers syndrome (PJS)** STK11 gene
- **Juvenile Polyposis (JP)** SMAD4 and PTEN genes
- **Cowden/Bannayan syndrome** PTEN gene
- **Turcot syndrome** MMR genes, APC gene
- **Muir-Torre syndrome (MTS)** hMSH2 gene
- **Hyperplastic Polyposis** SMAD (?)

# SINDROME DI LYNCH (HNPCC)

## Definizione:

- Malattia genetica, autosomica dominante, caratterizzata da cancro coloretale (e di altri organi bersaglio) ad insorgenza precoce (spesso < 45 anni), prevalente localizzazione del tumore nel colon destro (dal ceco alla flessura splenica), frequenza di tumori sincroni e metacroni.
- Presenza di mutazioni costituzionali, in eterozigosi, di uno dei geni del Mismatch Repair (MSH2, MLH1, PMS2, MSH6, EPCAM) o in altri geni.

# HNPCC 1



# La S. di Lynch, Epidemiologia, Frequenza (1)

- Studi clinici (anni '70-'90) hanno indicato una frequenza di S. di Lynch del 3-5% di tutti i tumori colorettali (Criteri di Amsterdam/Bethesda)
- Studi molecolari (Microsatelliti → IHC → Mutazioni) indicano una frequenza dell'1-2% di tutti i tumori del grosso intestino

# SCREENING DEI TUMORI COLORETTALI EREDITARI E FAMILIARI

## Riassumendo:

- Una familiarità sede specifica è presente nel 10-20% dei pazienti con tumori colorettali
- Una ereditarietà di tipo autosomico dominante è presente nel 2-4%

## Domanda:

- E' possibile ipotizzare uno screening mirato sulle due popolazioni a rischio? Ovverosia una prevenzione - o una diagnosi precoce - delle forme familiari o ereditarie?



# ESPERIENZE SUI FAMILIARI A RISCHIO

- Tra il 2006 ed il 2009, grazie all'esistenza di un Registro Tumori specializzato, è stato possibile a Modena verificare la fattibilità di uno screening dei familiari di I grado
- Studi analoghi sono stati condotti in altre realtà (Trento)
- Tali ricerche sembrano suggerire un possibile ruolo del medico di famiglia in tale tipo di screening

# CASISTICA E ADESIONE ALLO SCREENING

- Pazienti valutati: 1376 (anni 1996-2003)
- Totale familiari: 5714
- Familiari non valutabili: 4317 (Deceduti, <50, >75 anni, residenti fuori Modena, altri)
- Familiari valutabili: 1397
  - 414 (30%) Aderisce allo studio
  - 551 (39%) Non aderisce
  - 432 (31%) Ha già eseguito colonscopia

→ Fattibilità dello screening  
7.5% del totale (414 su 5714)

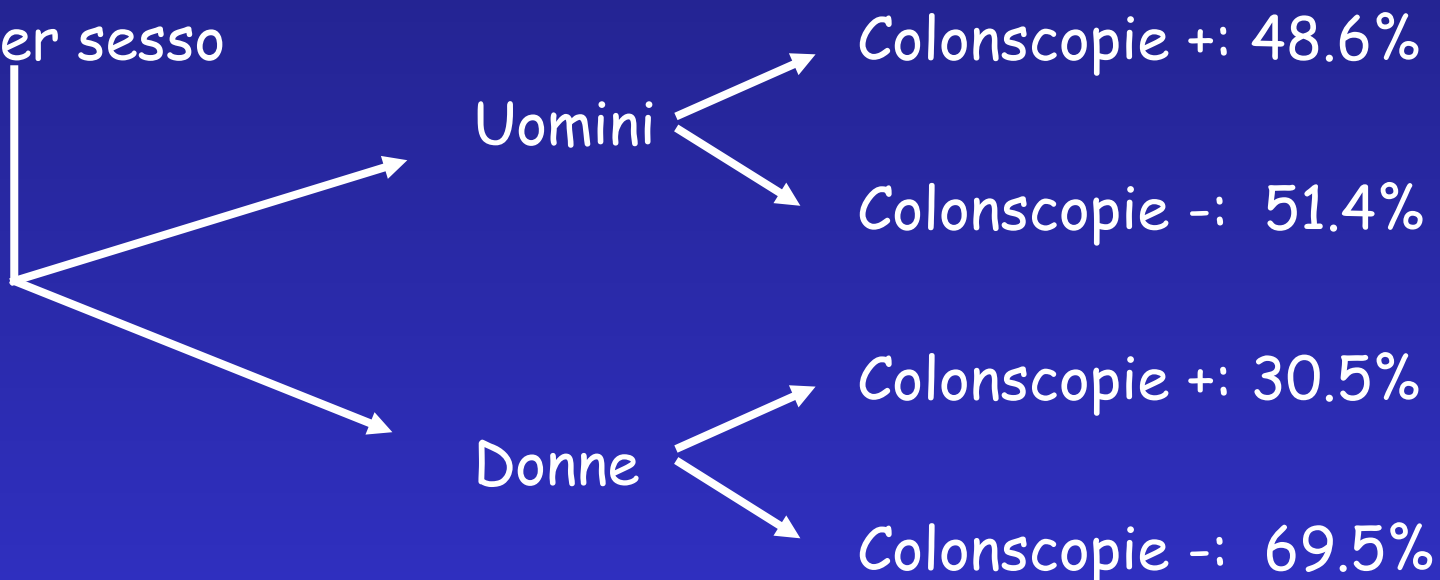
# ENDOSCOPIE ESEGUITE

- Al 31 dicembre 2008 sono state eseguite 400 endoscopie (su 414 "elegibili")

- Esito



- Per sesso



# POLIPI OSSERVATI

- Polipi totali osservati (e asportati): 306 in 160 pazienti
- Numero medio di polipi: 2.2 (♂) e 1.8 (♀)
- Il numero dei polipi cresce con l'età (da 1.2 a 2.3)
- Sede dei polipi: 72% colon sinistro, 28% colon destro
- Dimensioni:

< 5 mm	= 52.0%
5 - 20 mm	= 46.7%
> 20 mm	= 1.3%

# L'ESPERIENZA DI TRENTO

Confronto fra reperti endoscopici in soggetti con storia familiare di cancro coloretale e soggetti asintomatici e senza storia familiare

Indicatori	Soggetti con Familiarità (634)	Soggetti senza Familiarità (285)	P
Età	56.6 ± 10	58.3 ± 10	< 0.01
Sesso (♂)	53.5%	62.5%	< 0.01
Colonscopia -	339 (55%)	159 (55.8%)	n.s.
Polipi iperplastici	78 (12.3%)	45 (15.9%)	n.s.
Adenomi	217 (34.2%)	81 (27.2%)	n.s.
Adenomi avanzati	73 (11.5%)	17 (6.0%)	21 < 0.01

# LO STUDIO SUGGERISCE CHE:

- 1) Lo screening dei familiari a rischio è attuabile in un 20% dei casi (10% + 10%)
- 2) Il rischio di diagnosticare (e asportare) lesioni avanzate è lievemente (ma significativamente) più alto rispetto ai controlli
- 3) I Medici di Famiglia sembrano sensibili al problema
  - ↳ Lo screening dei familiari di pazienti con cancro del colon può essere affidato al Medico di famiglia, il quale segnalerà ai Centri di studio solo i casi più complessi (FAP, AFAP, S. di Lynch)

“Colonoscopic surveillance of first-degree relatives of colorectal cancer patients in a faecal occult blood screening programme”

Priscilla Sassoli de Bianchi et al  
Cancer Epidemiology 37:469-473, 2013

Conclusioni:

- La procedura di selezione dei parenti di primo grado si è rivelata inefficace
- La prevalenza di malattia, tra i familiari di primo grado, è stata inferiore a quella attesa
- Lo screening dei parenti di primo grado dei pazienti affetti non sembra offrire una adeguata sorveglianza alla popolazione

# E' POSSIBILE IPOTIZZARE UNO SCREENING DI POPOLAZIONE DEI TUMORI COLORETTALI EREDITARI?

- La Regione Emilia-Romagna ha voluto raccogliere tale sfida ed ha proposto lo sviluppo di  
  
“Un progetto regionale per la individuazione ed il management dei soggetti a rischio di Tumori Colorettali Ereditari”



# OBIETTIVI DEL PROGRAMMA

- Identificazione dei soggetti con un fondato sospetto di S. di Lynch
- Offrire l'opzione del test genetico (MSI, IHC, Sequenziamento DNA)
- Discutere la terapia più adeguata
- Esporre i principi di una attenta sorveglianza ed un congruo stile di vita

# RAZIONALE CHE GIUSTIFICA GLI OBIETTIVI

1. Identificare un paziente con S. di Lynch significa scoprire una nuova famiglia in cui altri individui sono a maggiore rischio senza averne alcuna consapevolezza.
2. Il management ottimale del paziente con S. di Lynch (chirurgia, terapia medica) può essere diverso dal comune paziente con cancro del colon.
3. La sorveglianza endoscopica dei pazienti affetti e dei gene carrier è diversa.
4. Oltre alla S. di Lynch, l'intervento potrebbe identificare altre famiglie che aggregano tumori in varie generazioni, e per le quali occorre un adeguato piano di sorveglianza.

# POSSIBILI STRATEGIE PER LA INDIVIDUAZIONE DI S. DI LYNCH



Figura 1. Schema generale (Algoritmo) della strategia clinica.

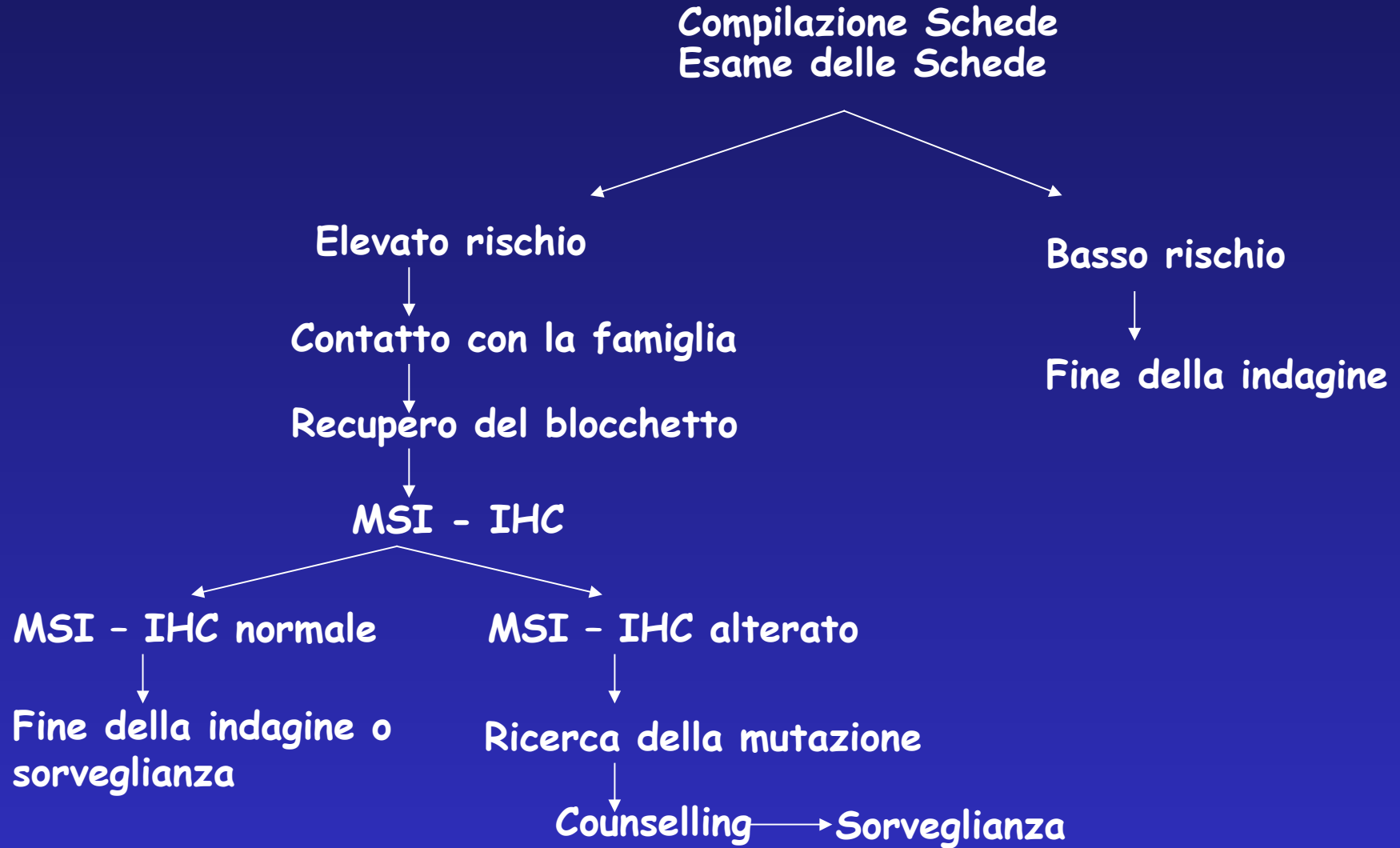


Figura 2. Schema generale della strategia molecolare e istopatologica.

MSI + IHC in tutti i casi di Cancro del Colon

MSI+

Proteine non espresse

Contatto con la famiglia

Sequenziamento del gene / MLPA

Risultati negativi

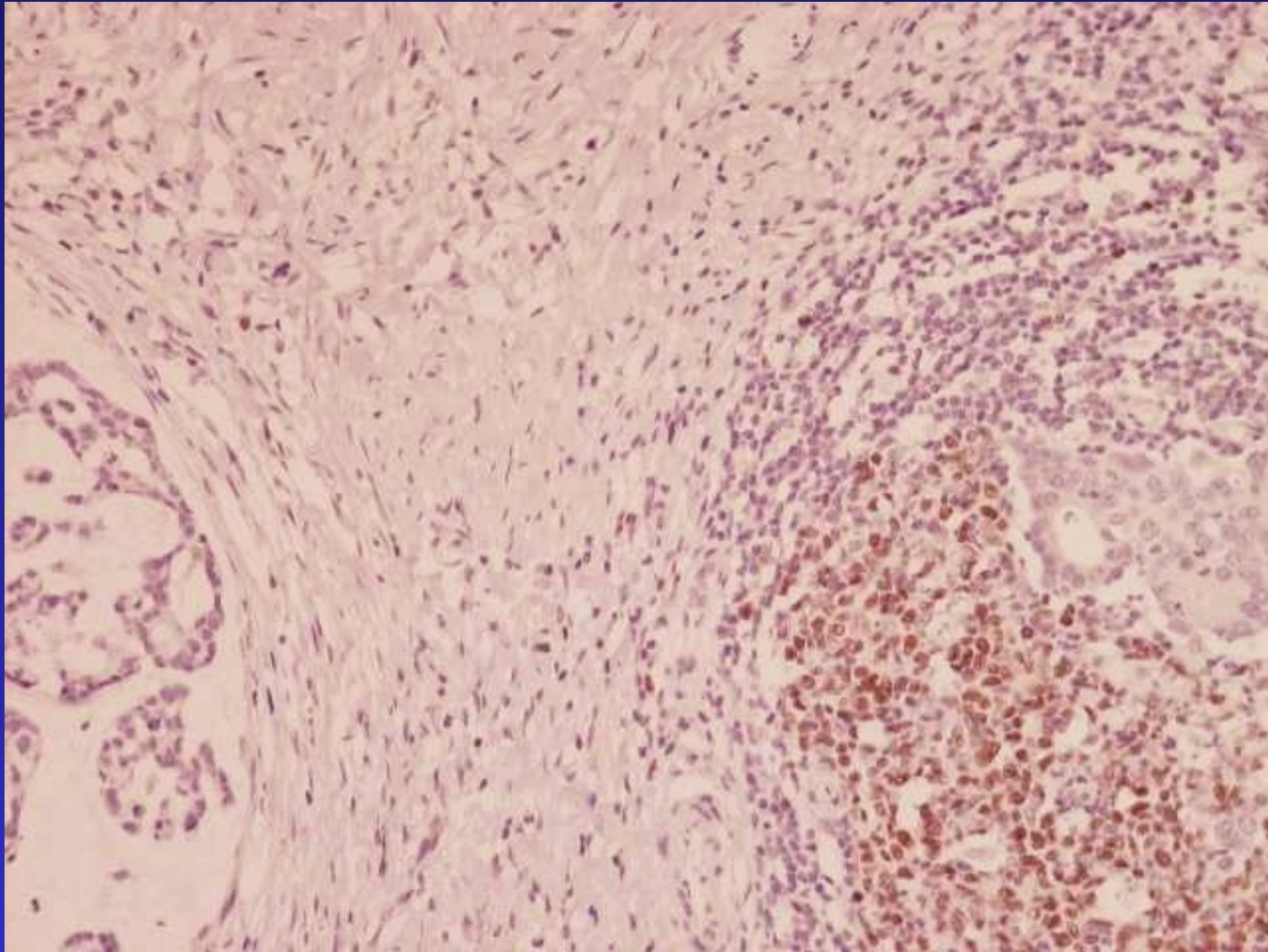
Fine della indagine

Identificazione di una mutazione

Counselling

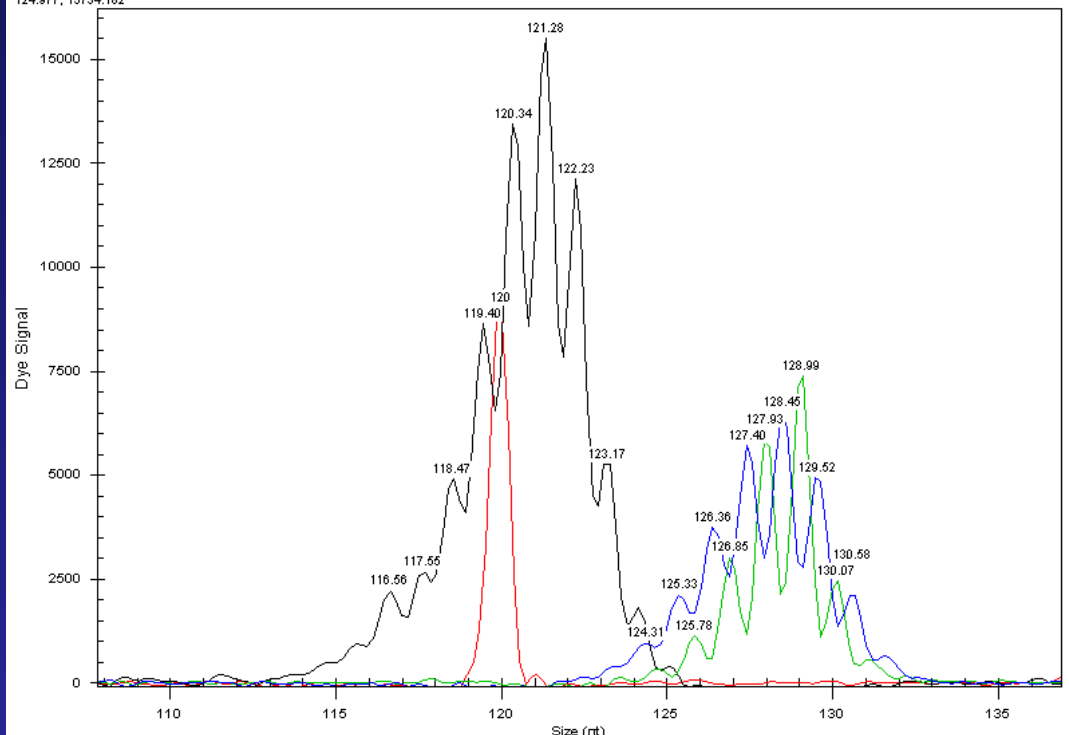
Risultati negativi

Fine della indagine



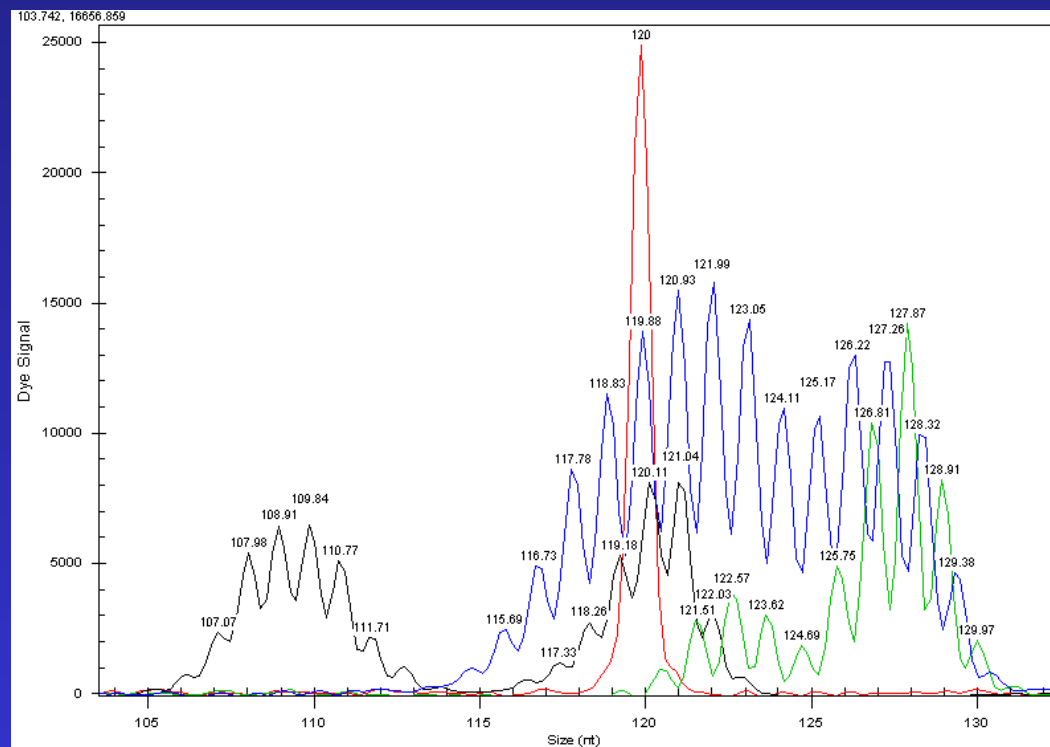
Lack of expression of MLH1 protein

124.977, 15734.182



Esempio di  
tumore MSI(-)

Esempio di  
tumore MSI(+)



# PROBLEMI, DIFFICOLTA', LIMITI

- Coinvolgimento delle figure professionali (Endoscopisti, Patologi, Altri)
- Sovraccarico per alcuni servizi (Anatomia Patologica)
- Centri di Biologia Molecolare disposti a partecipare
- Problemi di Budget



# CONCLUSIONI

1. Familiarità ed Ereditarietà dei tumori (colorettali) sono concetti diversi, che implicano scelte differenti
2. La S. di Lynch è il tumore colorettale ereditario più frequente e più difficile da identificare (manca il fenotipo patognomonico)
3. Lo screening dei familiari a rischio è un intervento di limitata efficacia, la cui gestione può essere affidata al medico di famiglia
4. Con il 2014 dovrebbe essere avviato un progetto regionale volto ad individuare i soggetti a rischio di tumori colorettali ereditari.