

Fornasari M<sup>1</sup>, Tabuso M<sup>1</sup>, Orzes E<sup>1</sup>, Talamini R<sup>2</sup>, Canzonieri V<sup>3</sup>, Cannizzaro R<sup>1</sup>, Viel A<sup>4</sup>

1.S.O.C. di Gastroenterologia, 2. S.O.C. di Epidemiologia e Biostatistica, 3. S.O.C. di Patologia, 4. S.O.C. di Oncologia Sperimentale 1

Centro di Riferimento Oncologico IRCCS – Aviano (PN) – Italy

## 1.Introduzione

La Sindrome di Lynch è una sindrome ereditaria, presente in circa il 2-3% dei nuovi casi di cancro del colon-retto, causata da una mutazione dei geni del mismatch repair (MMR). Gli uomini con la Sindrome di Lynch hanno un rischio cumulativo di sviluppare un cancro del colon retto fino al 75% mentre le donne fino al 52% e un carcinoma dell'endometrio fino al 71%. Lo spettro della Sindrome di Lynch coinvolge altri organi (ovaio, stomaco, tratto urinario e intestino tenue), ma con un rischio inferiore. Noi riportiamo la nostra esperienza di un registro ospedaliero della Sindrome di Lynch che ha raccolto casi principalmente nel Nord-Est Italia valutando la storia clinica con l'avanzare dell'età.

## 2.Materiali e Methodi

Tutte le famiglie incluse nel nostro studio erano registrate nel "Registro Tumori Ereditari colon-retto", istituito dal 1992 nel nostro Istituto. In 37 famiglie sono state identificate mutazioni patogenetiche in MSH2, MLH1 e MSH6. Abbiamo analizzato 251 membri delle famiglie inclusi i probandi: 113 (45%) erano portatori dei geni mutati (44 uomini e 69 donne) e 138 erano wild-type. Venticinque famiglie hanno evidenziato una mutazione in MSH2, 11 famiglie in MLH1 e una in MSH6. Il programma di sorveglianza includeva una colonscopia dall'età di 22 anni con un intervallo di 1-2 anni, ecografia addome, citologia urinaria ogni due anni ed esofagogastroduodenoscopia ogni 4 anni dall'età di 35 anni. Per le donne, la sorveglianza ginecologica includeva l'ecografia transvaginale e biopsia endometriale ogni 2 anni incominciando dai 30-35 anni.

## 3.Risultati

In quasi tutti i maschi portatori di mutazione, tra i 113 portatori, il primo tumore diagnosticato è stato il cancro del colon retto. Nelle donne il cancro del colon retto e il carcinoma dell'endometrio sono stati diagnosticati in ugual misura.

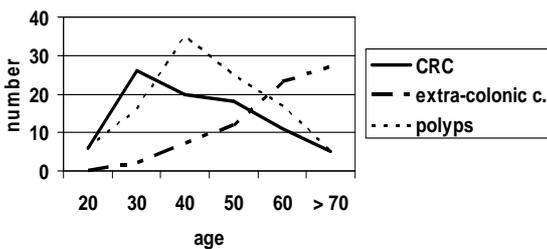
Table I: Total number of registered cancers and average age at diagnosis

Cancer site	Total n = 157	Age (range)
Colon-rectum	88 (56%)	46 (21-76)
Endometrium	32 (20.4%)	46.5 (33-58)
Ovary	4 (3.8%)	46.5 (42-47)
Uterine cervix	1 (0.9%)	44
Papilla of Vater	2 (1.9%)	37 (32-43)
Breast	3 (2.8%)	49 (40-68)
Kidney	1 (0.9%)	57
Stomach	4 (3.8%)	58 (47-73)
Urinary tract	9 (8.6%)	61 (42-72)
Small bowel and duodenum	7 (6.7%)	62 (38-71)
Pancreas	2 (1.9%)	68 (64-71)
Skin (melanoma, basalioma)	2 (1.9%)	58 (36-80)
Other (larynx, prostate)	2 (1.9%)	79 (78-80)

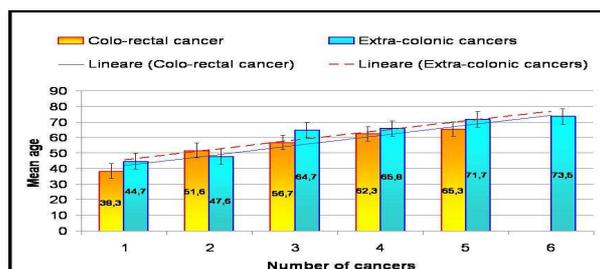
Table I: Number of patients with cancer related to range of ages

Range of ages	Patients with cancer	%
20-30	6/8	75
30-40	8/24	33.3
40-50	15/27	55.5
50-60	18/22	81.8
60-70	16/16	100
>70	13/13	100
<b>Total patients</b>	<b>76/110</b>	<b>69.1</b>

Dei 113 portatori della mutazione, 78 (69%) hanno sviluppato almeno un tumore: 57 (50.4%) cancri del colon retto e 32 (46.4%) carcinomi dell'endometrio. Tuttavia, in tutti i pazienti al di sopra dei 60 anni si sono sviluppati tumori in qualsiasi sede.



Il numero di cancri del colon retto osservato cresce repentinamente fino all'età di 40 anni e poi decresce lentamente con l'avanzare dell'età. I tumori extracolici, invece, aumentavano di numero dall'età di 50 anni.



66 (56.4%) pazienti presentavano tumori primitivi colici ed extracolici multipli correlati con l'avanzare dell'età e i pazienti con sei tumori extracolici avevano un'età media di 73.5 anni.

Table II: Number of patients in follow-up that developed colo-rectal cancer (CRC) and extra colonic cancer (EXC) related to gender and mutated gene

	CRC	EXC	p
<b>Gender</b>			
Females (n=65)	27 (41.6%)	34 (52.3%)	0.0003
Males (n=39)	26 (62.7%)	5 (12.8%)	
<b>Mutated gene</b>			
MSH2 (n=76)	39 (51.3%)	28 (22.3%)	1
MLH1 (n=28)	14 (50%)	11 (39.3%)	

Su 113 portatori dei geni mutati i decessi registrati sono stati 11 (9.7%): 2 (1.7%) per carcinoma del pancreas e 9 (7.9%) per altre patologie nei pazienti tra 69 e 83 anni. La sorveglianza endoscopica è durata per un periodo medio di 10.5 anni (range 2-22 anni).

Table III: Number of patients in follow-up that developed multiple primary cancers related to gender and mutated gene

	No tumor	1	> 1	p
<b>Gender</b>				
Females (n=65)	22 (33.8%)	17 (26.1%)	26 (40%)	0.57
Males (n=39)	12 (30.8%)	1 (35.9%)	13 (33.3%)	
<b>Mutated gene</b>				
MSH2 (n=76)	26 (34.2%)	22 (28.9%)	28 (36.8%)	0.86
MLH1 (n=28)	8 (28.6%)	9 (32.1%)	11 (39.3%)	

Cinque pazienti (4.4%) su 113 hanno sviluppato un cancro del colon retto stadio T1 (2 pazienti), T2 (2 pazienti) e T2N1 (un paziente) e in 38 (33.6%) pazienti sono stati asportati 121 adenomi avanzati.

## 4.Conclusioni

I pazienti con Sindrome di Lynch hanno sviluppato almeno un tumore in qualsiasi sede con l'avanzare dell'età e più del 50% presentavano tumori primitivi multipli. La colectomia totale con ileo-retto anastomosi è la terapia di prima linea dopo il primo tumore del colon retto diagnosticato per evitare ulteriori interventi chirurgici per tale patologia. Nei pazienti lungo sopravvissuti dopo un tumore del colon retto è indicata la sorveglianza per organi bersaglio (pancreas, intestino tenue, tratto urinario e stomaco).