

 <p>ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO I.R.C.C.S.</p>	<p>ISTITUTO·ONCOLOGICO·VENETO¶ ·I.R.C.C.S.¶ Ufficio·Formazione¶ Provider·33□</p>	 <p>REGIONE DEL VENETO</p>
<p>PROGRAMMA·FORMAZIONE·RESIDENZIALE·¶</p>		<p>Mod8- P_Form_Est_Int□</p>

Riunione·Annuale·Screening· Colorettale¶

Il tumore eredo-familiare: inquadramento diagnostico

Dott.ssa Isabella Mammi
SSD Tumori Ereditari IOV – PD



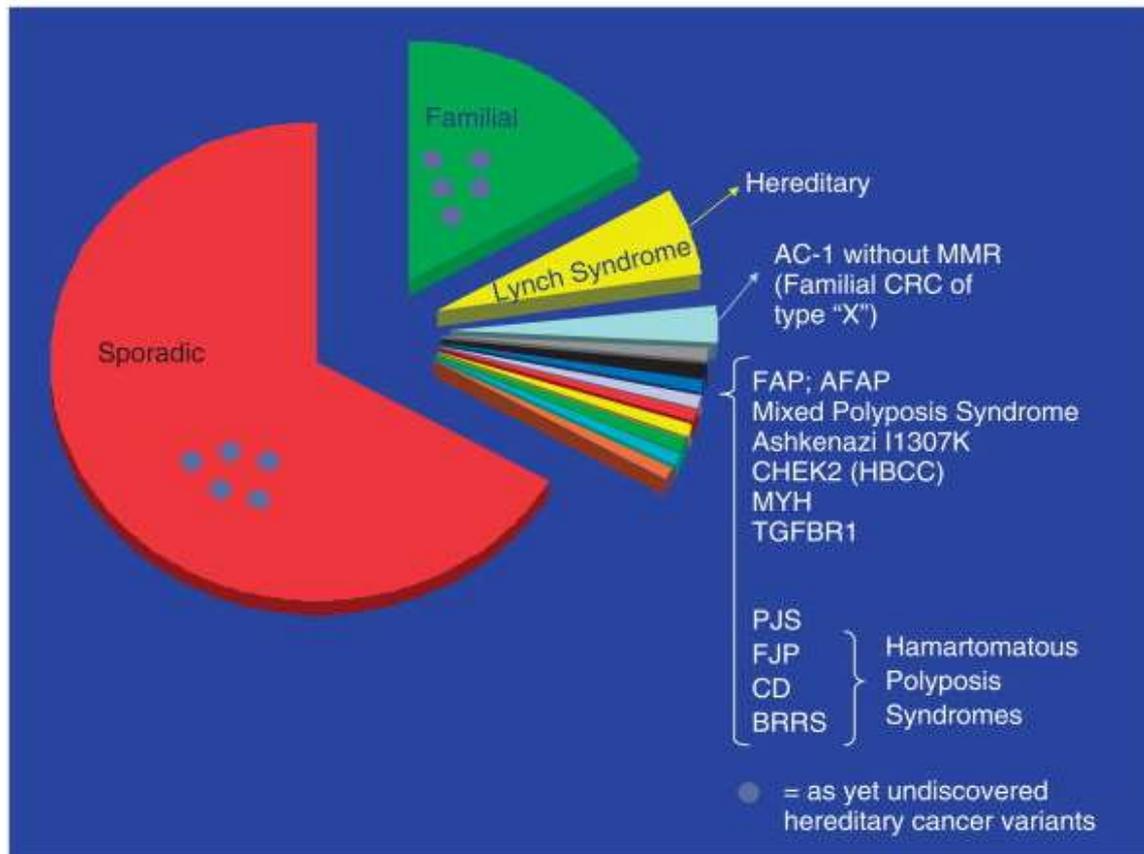
Centro Tumori ereditari del colonretto - PD



REGIONE DEL VENETO

Coordinamento Regionale Screening Oncologici
Gruppo di specialisti per la gestione delle persone
ad alto rischio di tumore

CONDIZIONI PREDISponentI AL CARCINOMA COLORETTALE (CRC)



LE SINDROMI EREDITARIE GASTROINTESTINALI

Poliposiche
1% di tutti i CRC

- **Poliposi adenomatosa familiare (FAP)**
- **FAP attenuata**
- **MAP**

- **Peutz-Jeghers**
- **Poliposi giovanile**
- **Forme rarissime**

Non poliposiche
3-5 % di tutti i CRC

- **Hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) o
Sindrome di Lynch**

FAP

Prevalenza in Europa 1/11.300-1/37.600

Fenotipo colico

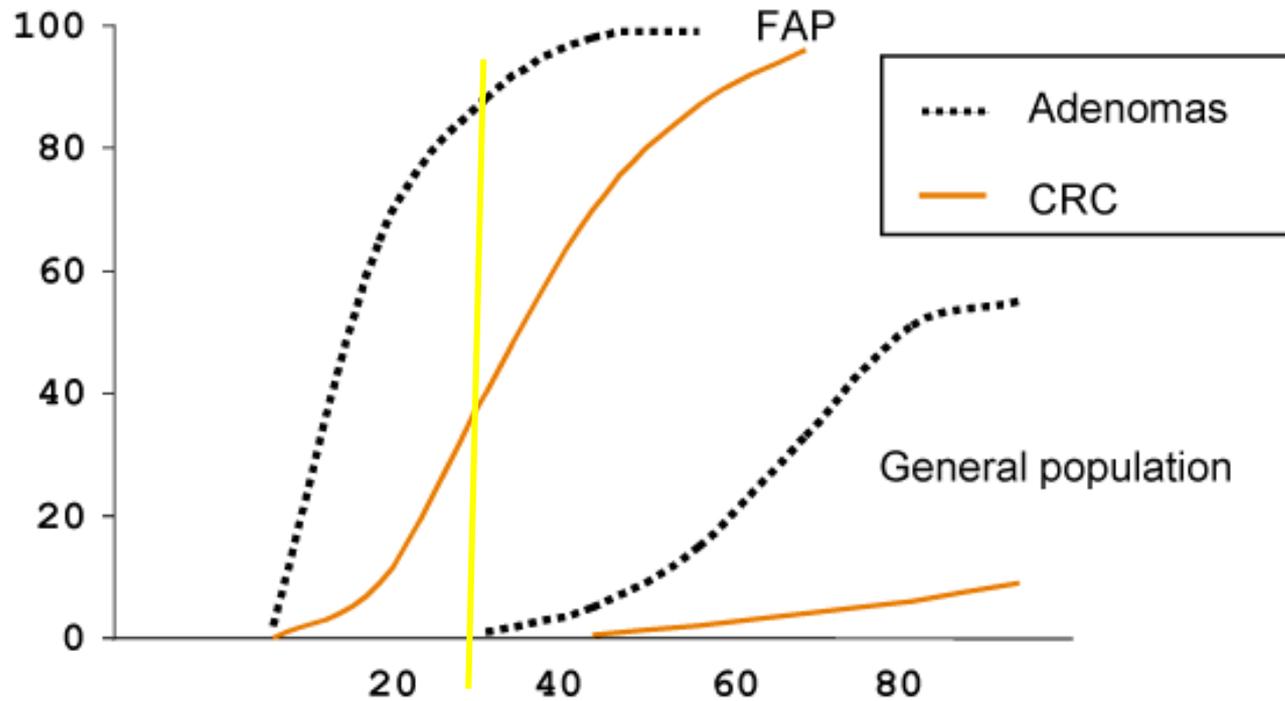
- >100 polipi adenomatosi colici
- 50% dei pazienti FAP sviluppa adenomi entro i 15 anni, il 95% entro i 35 anni
- Proliferazione degli adenomi colici in senso distale prossimale (retto → colon destro)
- rischio di carcinoma significativo dai 18-20 anni

FAP: adenomi del colon



FAP: ETÀ E SVILUPPO DEGLI ADENOMI E DEL CRC

% di
pazienti
affetti da
neoplasia



Età

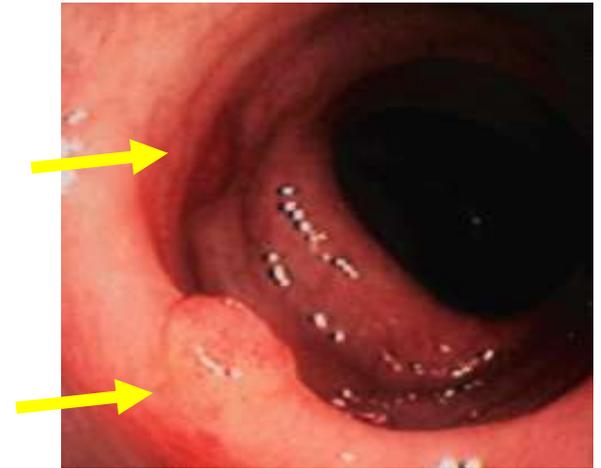
Poliposi adenomatosa familiare

Fenotipo extracolico

- adenomi gastrici: antro, corpo
- adenomi e Ca peri-ampullari
- adenomi del piccolo intestino
- osteomi, spec. mandibolari
- Desmoidi (10-30%)
- cisti dermoidi
- ipertrofia pigmentata dell'epitelio retinico (CHRPE)
- Ca papillare tiroide (1-12%)
- medulloblastomi (1%)
- epatoblastomi (età <3 anni) (2%)



FAP ATTENUATA



- Numero di adenomi più basso (10-100)
- Pazienti in età più avanzata (CRC attorno ai 50 anni)
- minor frequenza di sintomi extracolici
- Associata a lesioni del tratto GI superiore (ghiandole fundiche, duodeno, ...)
- Associata a mutazioni al 5' e al 3' del gene e mutazioni dell'esone 9 di **APC**
- Associata a mutazione del gene **MutYH**

**FAP
CLASSICA**

**FAP
ATTENUATA**

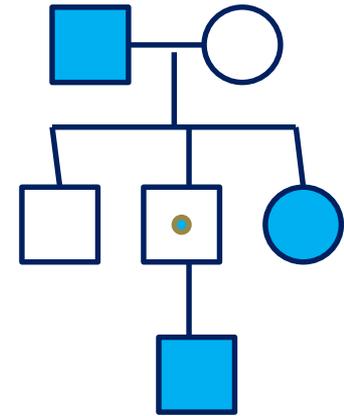
3', 5', esone 9



FAP/ A-FAP

Genotipo

- mutazione nel gene **APC**: crom 5q21
- malattia autosomica dominante
- Trasmissione verticale
- Indipendente dal sesso
- penetranza del 100%
- Espressività variabile
- mutazione riscontrata nel 90%/60 % dei casi
- mutazioni de novo: circa 1/3 dei casi

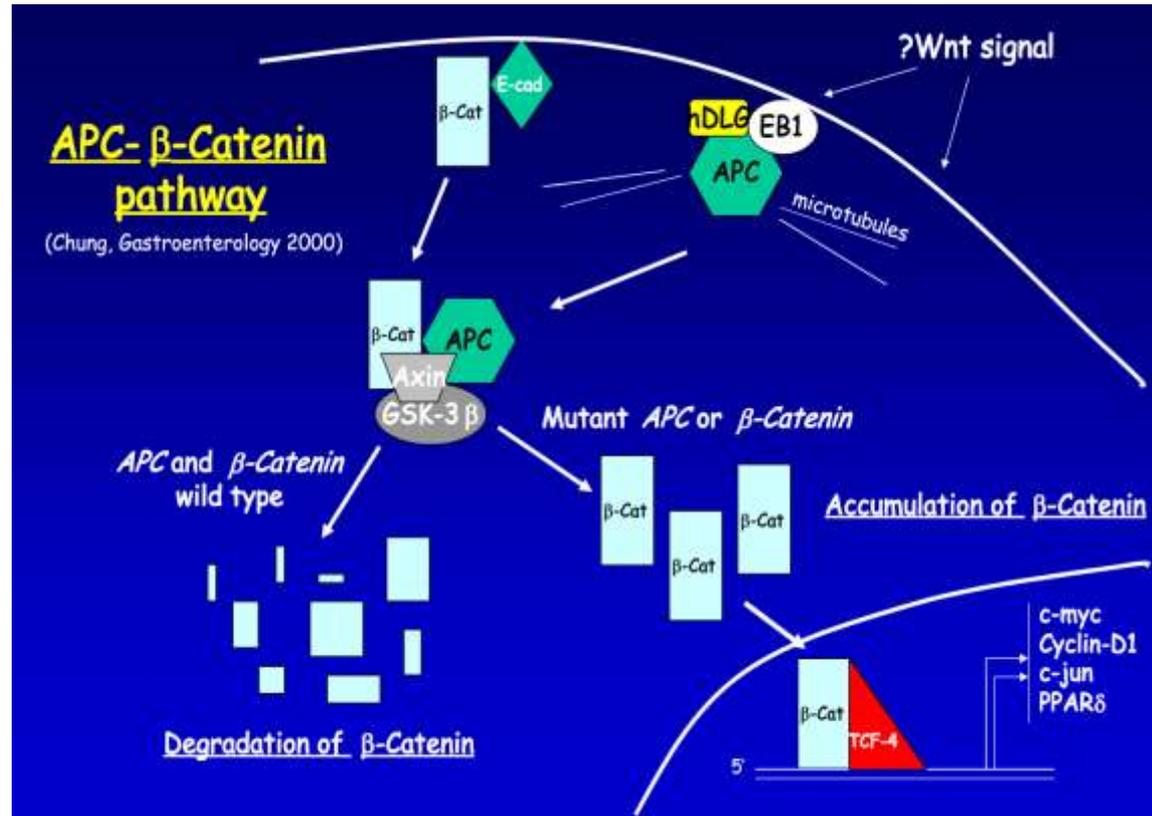


Gene **oncosoppressore** con diverse funzioni, la principale di trasdurre il segnale di Wnt e ridurre i livelli citoplasmatici di beta-catenina, il cui accumulo provoca crescita cellulare;

APC mutato provoca aumento di beta-catenina che trasloca nel nucleo e attiva la proliferazione. Attraverso l'interazione indiretta con e-caderina ha anche un ruolo nel garantire la corretta direzionalità della migrazione delle cellule coliche dalla base all'apice delle cripte

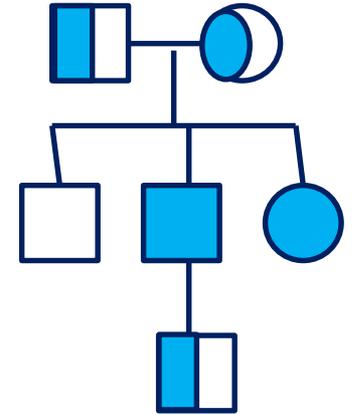
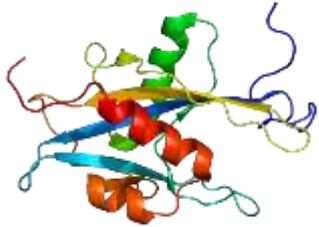
FAP/ A-FAP

Genotipo: gene APC



MAP (MutYH Associated Polyposis)

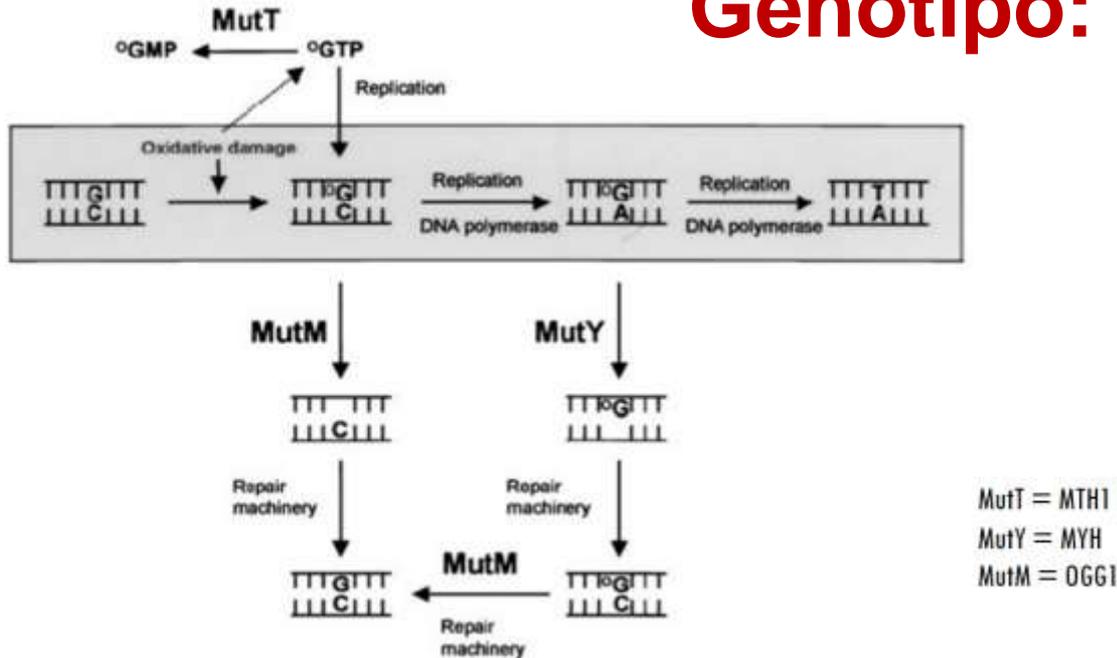
Genotipo



- mutazione nel gene MutYH: crom 1p34.3-p32.1
- malattia **autosomica recessiva** (mutazione biallelica)
- Genitori portatori sani
- Trasmissione orizzontale
- Non evidente aumento di rischio di k colorettae negli eterozigoti
- Forme attenuate (10-100 polipi) ad esordio adulto (età media 45 anni)
- Polipi anche serrati/ iperplastici

MAP (MutYH Associated Polyposis)

Genotipo: gene MutYH



codifica per una proteina coinvolta nel sistema di riparazione del DNA per escissione di basi (**Base Excision Repair, BER**). La proteina MUTYH è localizzata sia nel nucleo che nei mitocondri, ed interviene nella **riparazione del DNA**, rimuovendo la base adenina inappropriatamente appaiata a Guanina, Citosina o 8-oxoguanina.

A causa di un sistema di riparazione inefficiente dovuto a **MUTYH mutato**, nei polipi e tumori dei pazienti MAP si osserva quindi una tendenza ad accumulare mutazioni (soprattutto G>T) in vari oncogeni, primo fra tutti K-ras, ed in geni oncosoppressori, tra cui APC.

NUOVI GENI

PANNELLI MULTIGENICI

NTHL1

POLE o POLD1

NGS

??????

Poliposi non adenomatose

Poliposi giovanile

- Incidenza 1:15.000-100.000
- Polipi amartomatosi giovanili (almeno 5)
- Onset a qualsiasi età (mediamente in età giovanile)
- Rischio di cancro: 20% a 35 anni e 68% dopo i 60 anni
- Sintomatologia locale (sanguinamento, intussuscezione, dolori addominali, diarrea)
- Geni **BMPR1A** cr 18q21.1 e **SMAD4** cr 10q22.3 (circa 50% dei casi)

s. Peutz Jeghers

- Incidenza <1:50.000
- Polipi amartomatosi
- Intero tratto gastrointestinale
- Macchie ipercromiche (lentiginosi) periorale, mucosa buccale e polpastrelli
- Aumentato rischio tumori dell'ovaio, testicolo, collo dell'utero, pancreas
- Autosomica dominante
- gene **STK11** (19p13.3)

s. Cowden

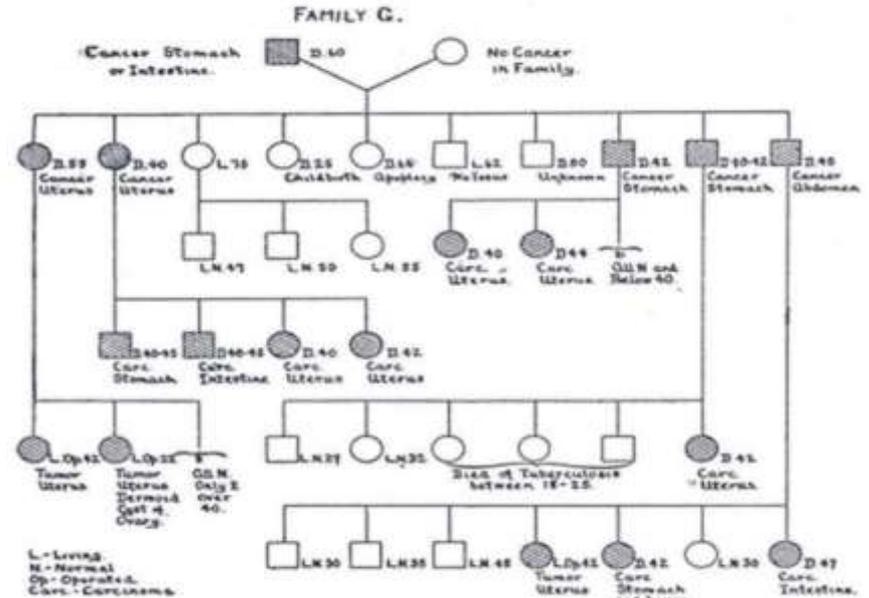
- Prevalenza 1:200.000
- Amartomi multipli gastro-intestinali
- Lesioni mucocutanee (trichilemmomi, papillomatosi orale, cheratosi palmoplantare)
- Aumentata frequenza di neoplasie mammarie, cerebellari, renali
- Lesioni tiroidee benigne
- Macrocrania
- Gene **PTEN**, cr 10q23.2

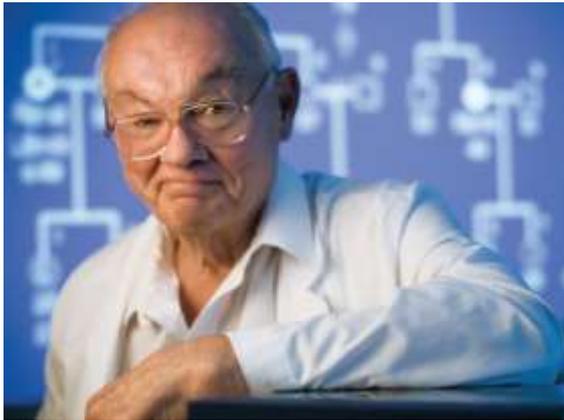


Nel 1913 Aldred Scott Warthin, Chairman del Dipartimento di Patologia dell'Università del Michigan a Ann Arbor descrisse la prima famiglia con quella che adesso chiamiamo **s. Lynch**

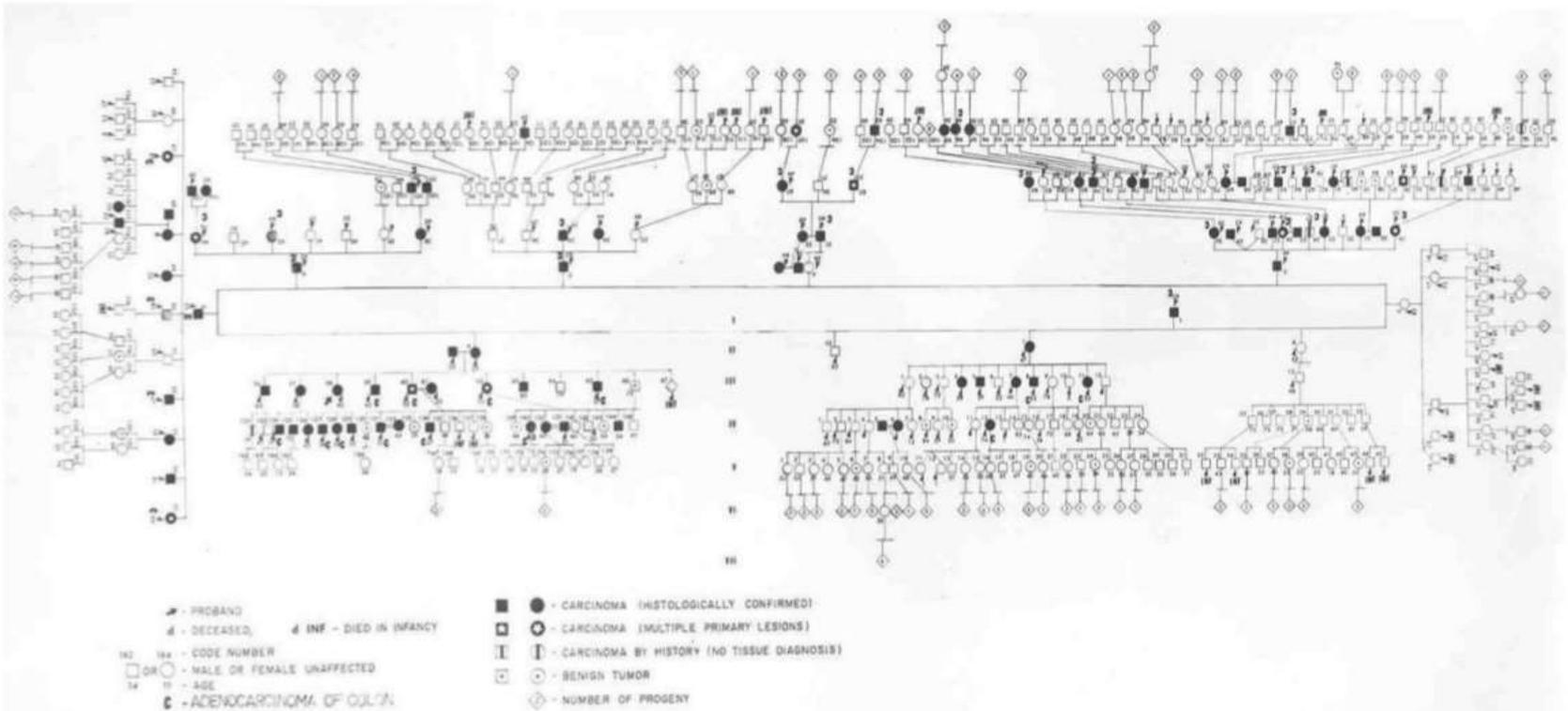
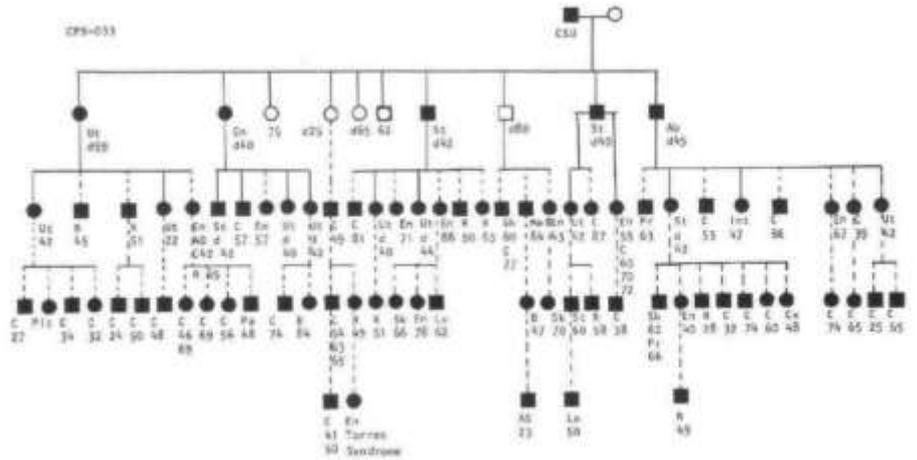


s. Lynch





1966



IL CRC NELLA S. LYNCH

Età diagnosi precoce

Prevalenza colon destro

Neoplasie sincrone o metacrone

Istologia mucinosa, infiltrazione linfocitaria

Progressione adenoma-carcinoma accelerata

Neoplasie associate extraintestinali

IL CRC NELLA S. LYNCH

Età diagnosi precoce

Prevalenza colon destro

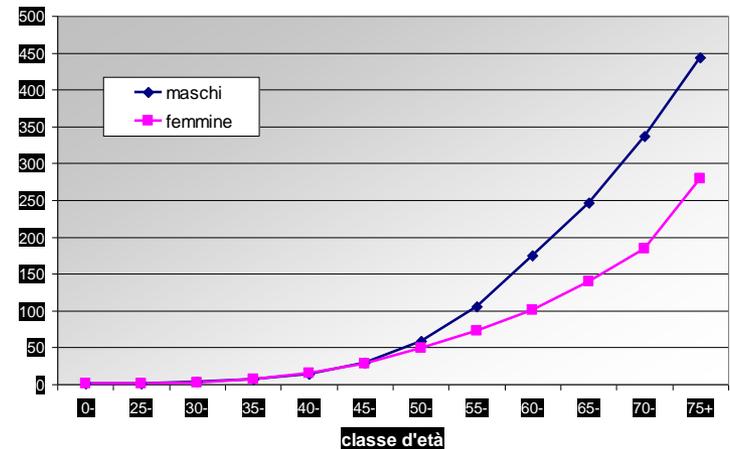
Neoplasie sincrone o metacrone

Istologia mucinosa, infiltrazione linfocitaria

Progressione adenoma-carcinoma accelerata

Neoplasie associate extraintestinali

ETA' MEDIA 44 anni



IL CRC NELLA S. LYNCH

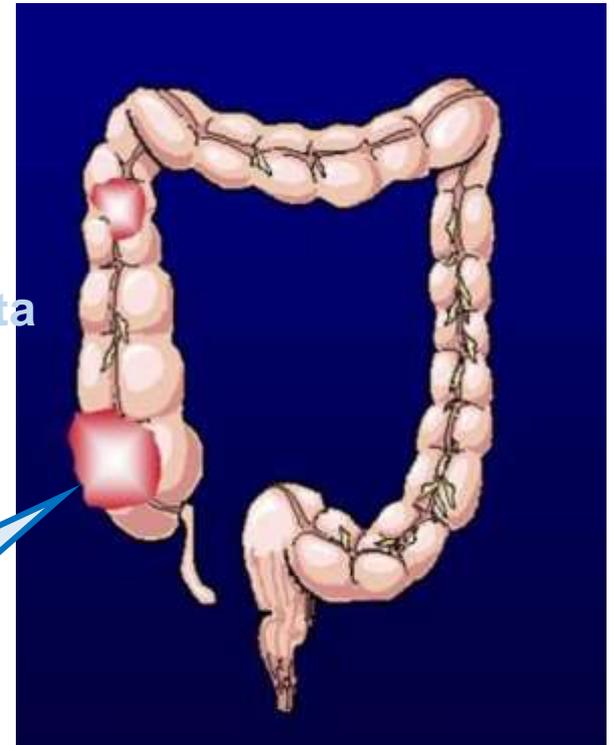
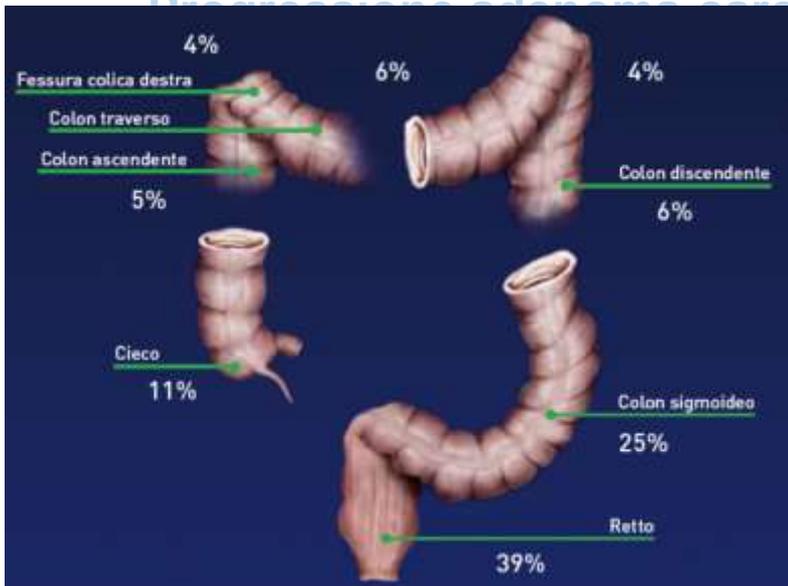
Età diagnosi precoce

Prevalenza colon destro

Neoplasie sincrone o metacrone

Istologia mucinosa, infiltrazione linfocitaria

Progressione al carcinoma accelerata
Neoplasie sincrone e metacrone
Neoplasie extracoloniche



60-70%

IL CRC NELLA S. LYNCH

Età diagnosi precoce

Prevalenza colon destro

Neoplasie sincrone o metacrone

Istologia mucinosa, infiltrazione linfocitaria

Progressione adenoma-carcinoma accelerata

Neoplasie associate extraintestinali

Frequenza 2° neoplasia sincrone o metacrona 25%

Probabilità di sviluppare 2° CRC dopo colectomia parziale nei 10 anni successivi nonostante la sorveglianza è circa 16% (6-35%)

IL CRC NELLA S. LYNCH

Età diagnosi precoce
Prevalenza colon destro
Neoplasie sincrone o metacrone
Istologia mucinosa, infiltrazione linfocitaria
Progressione adenoma-carcinoma accelerat
Neoplasie associate extraintestinali

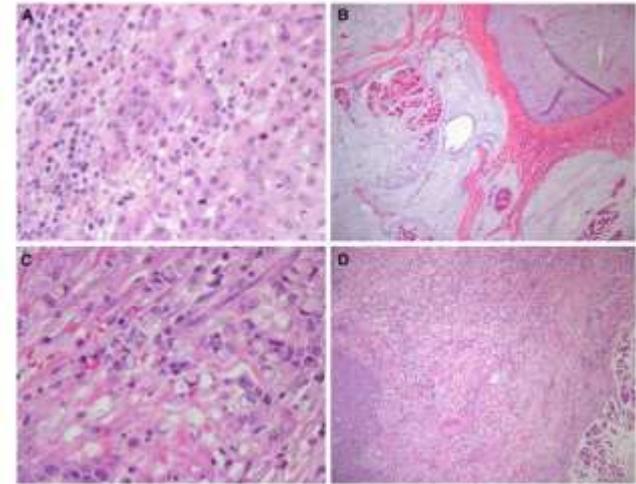


Fig. 1 Medullary (A), mucinous (B), signet ring (C) and mixed (D) histologic cancer types are seen in Lynch syndrome cases

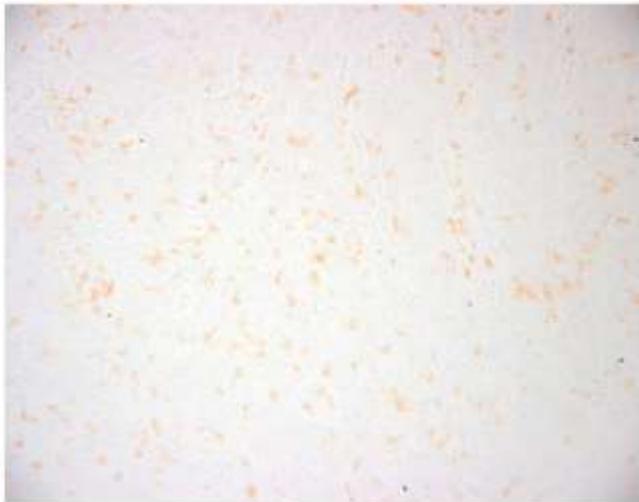


Fig. 2 Intra-epithelial T-lymphocytes (CD3 IHC stain) characteristically are seen in Lynch-syndrome CRC

IL CRC NELLA S. LYNCH

Età diagnosi precoce

Prevalenza colon destro

Neoplasie sincrone o metacrone

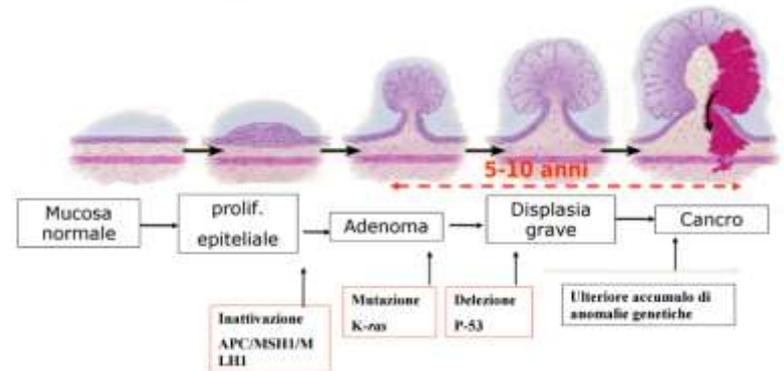
Istologia mucinosa, infiltrazione linfocitaria

Progressione adenoma-carcinoma accelerata

Neoplasie associate extraintestinali

Sequenza adenoma – carcinoma

È stato calcolato che occorre un periodo dai **10 ai 15 anni** perché un adenoma si trasformi in cancro invasivo.



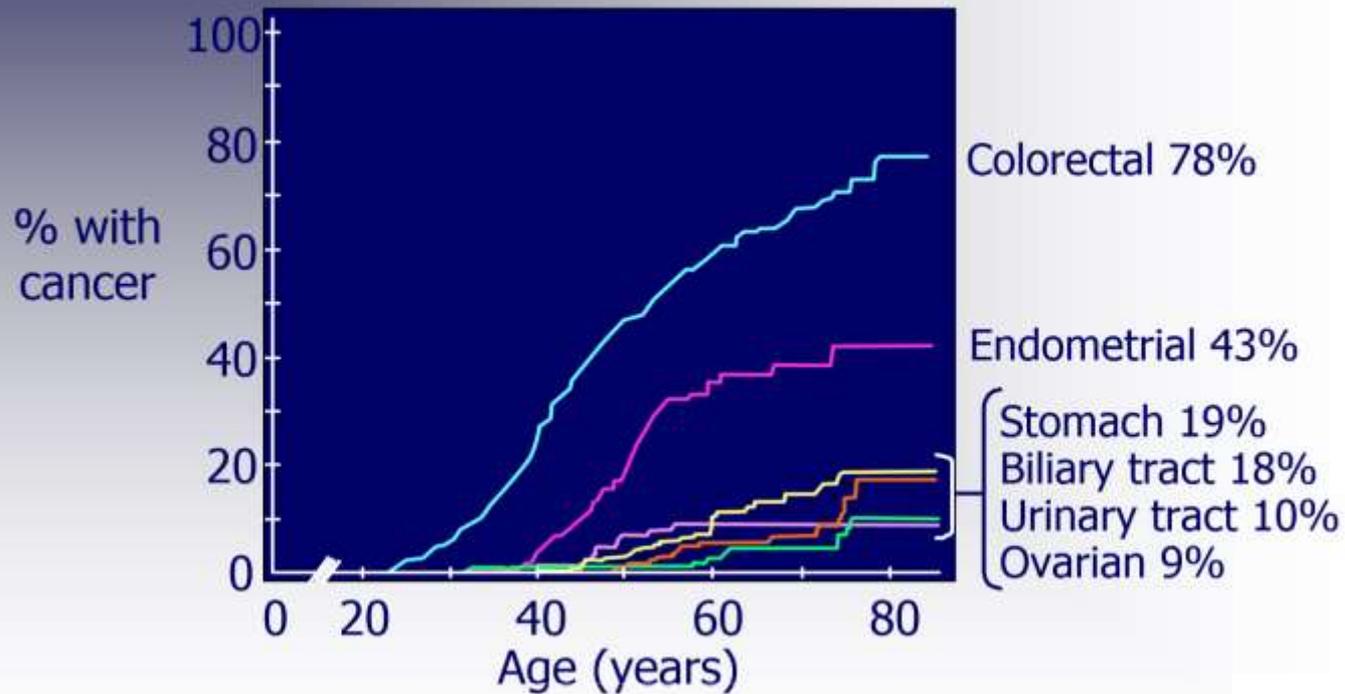
IL CRC NELLA S. LYNCH

Cancer Risks in Individuals with Lynch Syndrome Age ≤ 70 Years Compared to the General Population

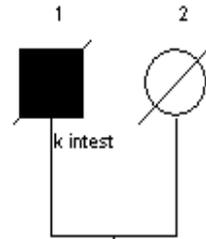
Cancer Type	General Population Risk	Lynch Syndrome (<i>MLH1</i> and <i>MSH2</i> heterozygotes)	
		Risk	Mean Age of Onset
Colon	4.8%	52%-82%	44-61 years
Endometrium	2.7%	25%-60%	48-62 years
Stomach	<1%	6%-13%	56 years
Ovary	1.4%	4%-12%	42.5 years
Hepatobiliary tract	<1%	1.4%-4%	Not reported
Urinary tract	<1%	1%-4%	~55 years
Small bowel	<1%	3%-6%	49 years
Brain/central nervous system	<1%	1%-3%	~50 years
Sebaceous neoplasms	<1%	1%-9%	Not reported

Aarnio et al [1999], Vasen et al [2001], American Cancer Society [2002], Hampel et al [2005], Ponti et al [2006], South et al [2008], Watson et al [2008], Barrow et al [2009], Stoffel et al [2009]

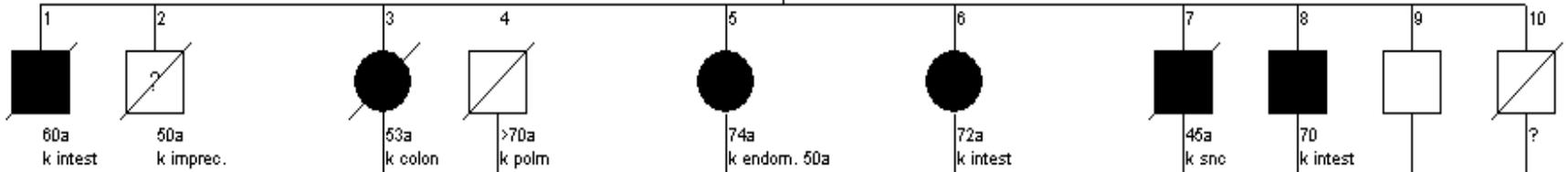
Cancer Risks in HNPCC



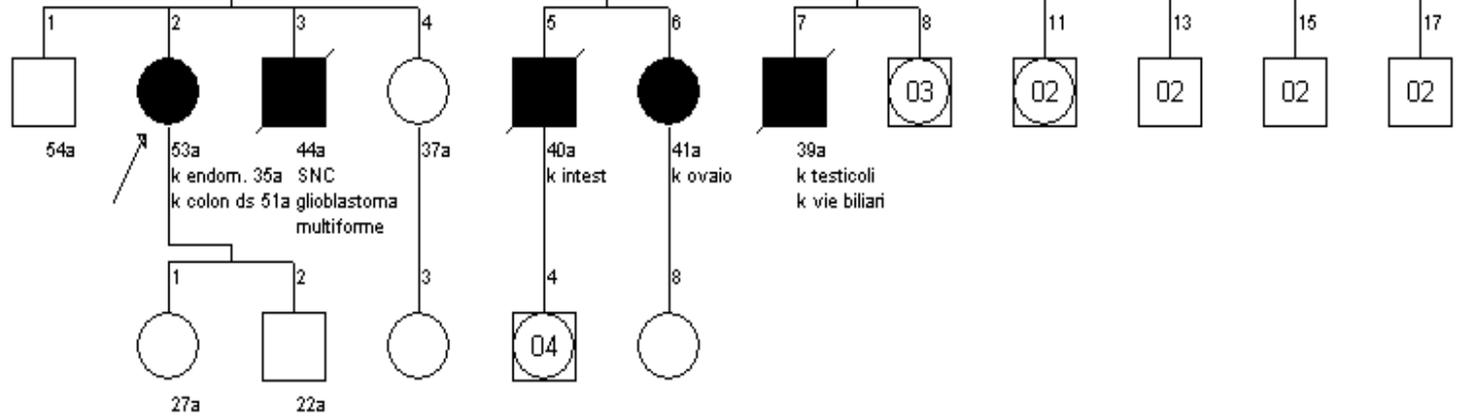
I



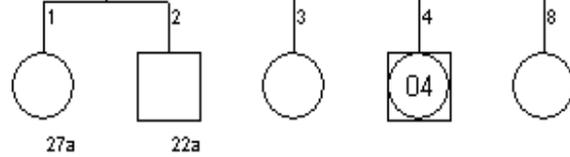
II

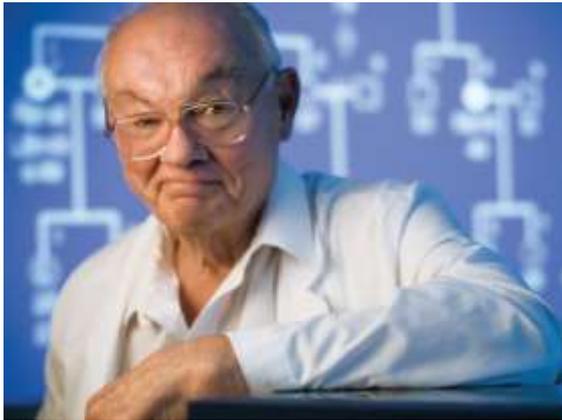


III



IV





1966 descritte 2 famiglie con le caratteristiche della sindrome

1991 definiti criteri diagnostici
Criteri di Amsterdam I

1997 **Criteri di Bethesda**

1999 Ampliati criteri diagnostici
Criteri di Amsterdam II

2004 criteri di Bethesda revisionati

Table 1. Clinical Criteria for the Diagnosis of the Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome*

Amsterdam criteria

1. Three relatives with colorectal cancer, one a first-degree relative of the other two
2. Cases that span at least two generations
3. At least one colorectal cancer case diagnosed before age 50 years

Amsterdam II criteria

1. Three relatives with an HNPCC-associated cancer (colorectal, endometrial, small bowel, ureter, or renal pelvis), one a first-degree relative of the other two
2. Cases that span at least two generations
3. At least one cancer case diagnosed before age 50 years

Modified Amsterdam criteria

1. In very small families, two colon cancer cases in first-degree relatives spanning at least two generations, one case diagnosed before age 55 years
2. In families with two first-degree relatives with colon cancer, a third relative with an unusual early-onset cancer or endometrial cancer

Bethesda criteria

1. Amsterdam criteria
2. Persons with two types of HNPCC-related cancers (including synchronous or metachronous colon cancer)
3. Persons with colon cancer and a first-degree relative with colon cancer and/or HNPCC-associated extracolonic cancer and/or adenoma (cancer at <45 years of age and adenoma at <40 years of age)
4. Persons with colon or endometrial cancer before age 45 years
5. Persons with right-sided colon cancer with undifferentiated pattern on histologic tests before age 45 years
6. Persons with signet-ring-cell type colon cancer before age 45 years
7. Persons with colonic adenomas before age 40 years

HNPCC: DIAGNOSI CRITERI DI AMSTERDAM I (1991)

Famiglia con tre o più parenti affetti da CRC e le seguenti caratteristiche:

- **Un affetto dev'essere parente di 1° rispetto agli altri due,**
- **Coinvolgimento di almeno due generazioni successive**
- **Almeno un CRC diagnosticato ad un'età inferiore ai 50 anni**
- **I tumori dovrebbero essere confermati istologicamente**
- **Esclusione della FAP**

HNPCC: DIAGNOSI CRITERI DI AMSTERDAM II (1999)

Famiglia con tre o più parenti affetti da CRC o ca HNPCC correlato (endometrio, ovaio, intestino tenue, vie urinarie) e le seguenti caratteristiche:

- **Un affetto dev'essere parente di 1° rispetto agli altri due,**
- **Coinvolgimento di almeno due generazioni successive**
- **Almeno un CRC diagnosticato ad un'età inferiore ai 50 anni**
- **I tumori dovrebbero essere confermati istologicamente**
- **Esclusione della FAP**

Esclusi dal test genetico

- **CRC giovanili senza storia familiare**
- **CRC “familiari”**
- **CRC late-onset**

CRITERI DI AMSTERDAM

tab. 1: criteri di Amsterdam II (1999) (6)

Almeno 3 familiari con CRC o cancro nello spettro della LS (endometrio, piccolo intestino, uretere, pelvi renale)

Ciascun familiare deve essere di I grado rispetto agli altri due

Almeno due generazioni successive devono essere affette

Almeno un tumore deve essere diagnosticato prima dei 50 anni

Se presenti CRC la FAP deve essere esclusa

Sensibilità 65%
Specificità 98%

**Predizione
di
mutazione
germinale**

CRITERI DI BETHESDA

tab. 2: criteri di Bethesda modificati (2004) (6)

1. Soggetto affetto da CRC di età < 50 anni
2. Presenza di CRC o altri tumori associati alla LS (endometrio, stomaco, ovaio, pancreas, uretere, pelvi renale, vie biliari, cervello, piccolo intestino, adenomi ghiandole sebacee, cheratocantomi), sincroni e/o metacroni, indipendentemente dall'età
3. CRC con fenotipo MSI-H diagnosticato in soggetto di età < 60 anni
4. Paziente con CRC ed un parente di I grado con tumori associati alla LS, con uno dei cancro diagnosticati in età < 50 anni
5. Paziente con CRC con due o più parenti di I grado con tumori associati alla LS, indipendentemente dall'età

Sensibilità 94%
Specificità 51%

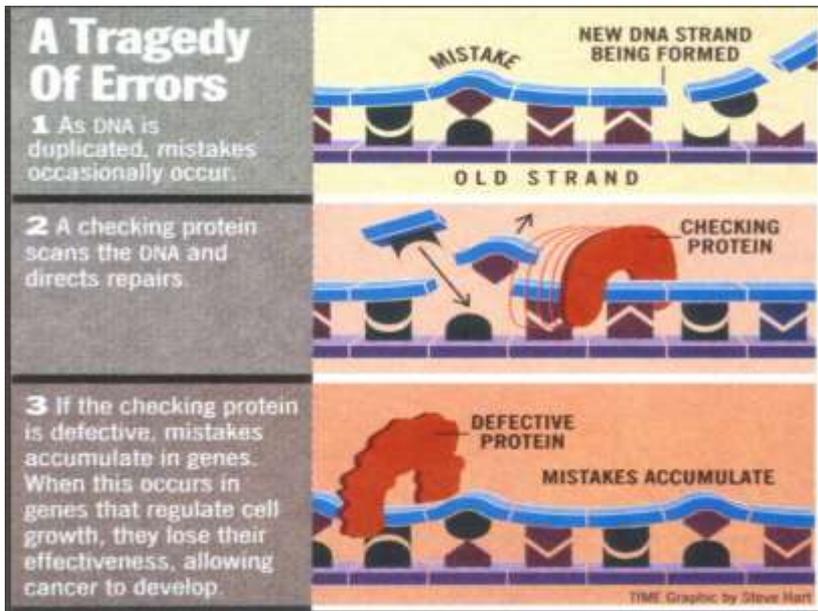
Mismatch repair genes: MMR genes

Geni del riparo

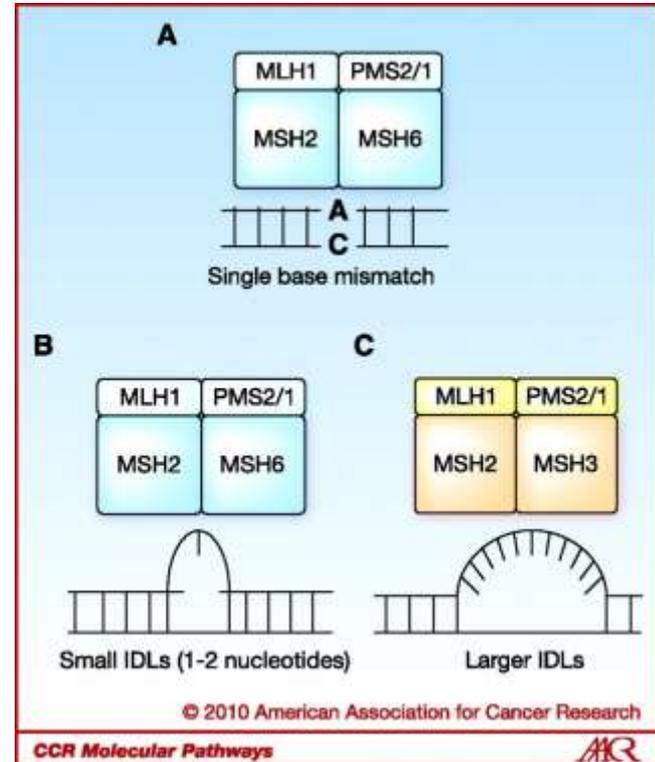
- **Geni deputati al riparo degli errori commessi durante la duplicazione del DNA**
- **MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 (EPCAM)**
- **mutazioni nei MMR genes sono riscontrate nel 50-80% delle famiglie HNPCC**
- **MLH1 ed MSH2 sono responsabili di circa 90% delle mutazioni riscontrate in famiglie HNPCC.**

GENI DEL MMR IMPLICATI NELLA S. LYNCH

Schematic of DNA damage recognized by the MMR pathway.



Schematic of DNA damage recognized by the MMR pathway. A, the MutSα (MSH2/MSH6) heterodimer recognizes base-base mismatches and B, small insertion-deletion loops (IDL). The MutSβ (MSH2/MSH3) heterodimer recognizes single nucleotide IDLs and C, longer IDLs (10-nucleotide loops). In association with the MutL heterodimer and other associated proteins, these mismatches are excised and repaired.



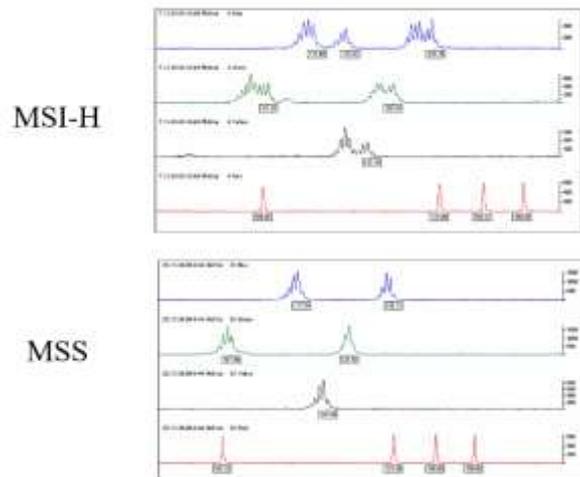
MSH2
MLH1
MSH6
PMS2
...
...

Sarah A. Martin et al. Clin Cancer Res 2010;16:5107-5113

CONSEGUENZE DELL'INEFFICIENZA DEL SISTEMA MMR

INSTABILITA' MICROSATELLITARE

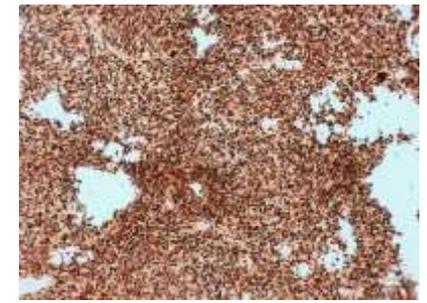
85-95% circa dei tumori Lynch
15-25% dei tumori sporadici



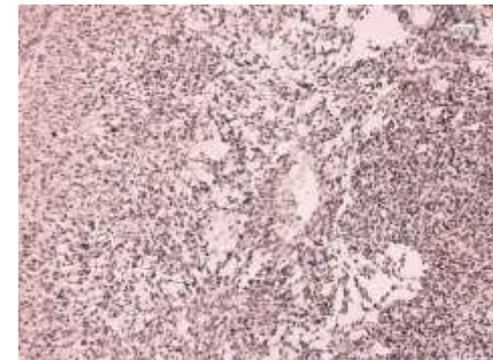
IMMUNOISTOCHEMICA per proteine MMR



MSH2



MLH1



MSH6

ASSENTE ESPRESSIONE



GRAZIE per l'attenzione!!