



SEMINARIO SUL "CANCRO COLORETTALE EREDITARIO"

(Sindrome di Lynch)

Modena, 19 Dicembre 2007

I TUMORI EREDITARI:
UNA VISIONE D'INSIEME

Maurizio Ponz de Leon

PATOGENESI DEI TUMORI

TUMORI
SPORADICI



CANCRO

70-80% del totale

TUMORI
FAMILIARI



CANCRO

10-20% del totale

TUMORI
EREDITARI



CANCRO

1-5% del totale



- Fattori esotossici, ambientali
(Fumo, Asbesto, Farmaci, Ormoni)

- Fattori cancropromotori
(Alimentazione, Stile di vita)



- Malattie Monogeniche (S.di
Lynch, FAP)

- Predisposizione Genetica
(SNP, Polimorfismi)

IL CANCRO "EPIDEMIA" DEI NOSTRI TEMPI

- ✦ I tumori sono conosciuti praticamente da sempre;
- ✦ L'incidenza dei tumori è aumentata bruscamente dalla metà del Novecento;
- ✦ Possibili cause:
 - aumento della speranza di vita alla nascita
 - contaminazione ambientale
 - abitudini di vita (tabacco, dieta, inattività fisica)
 - diffusione degli screening
 - disponibilità di mezzi diagnostici
 - disponibilità di terapie

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.

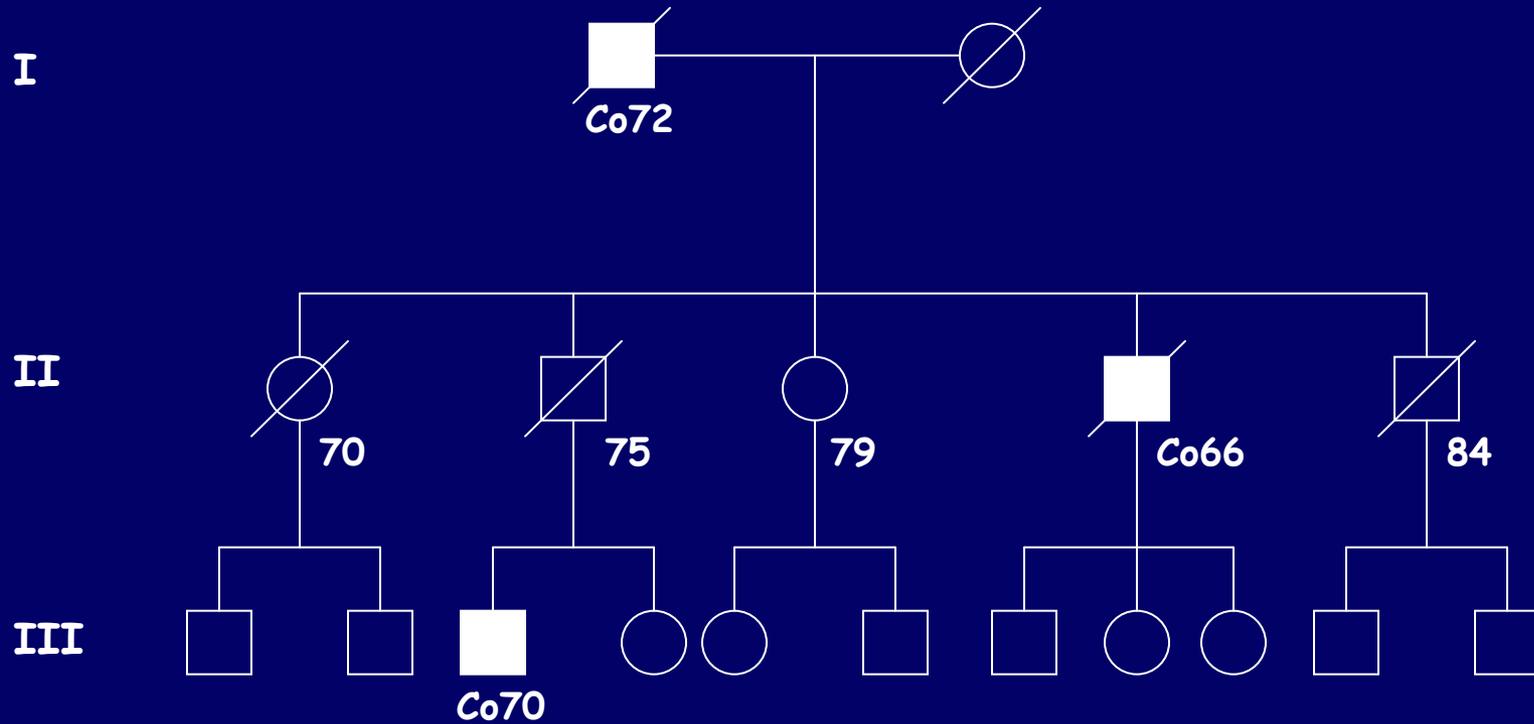
FAMILIARITA' E TUMORI

- 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.

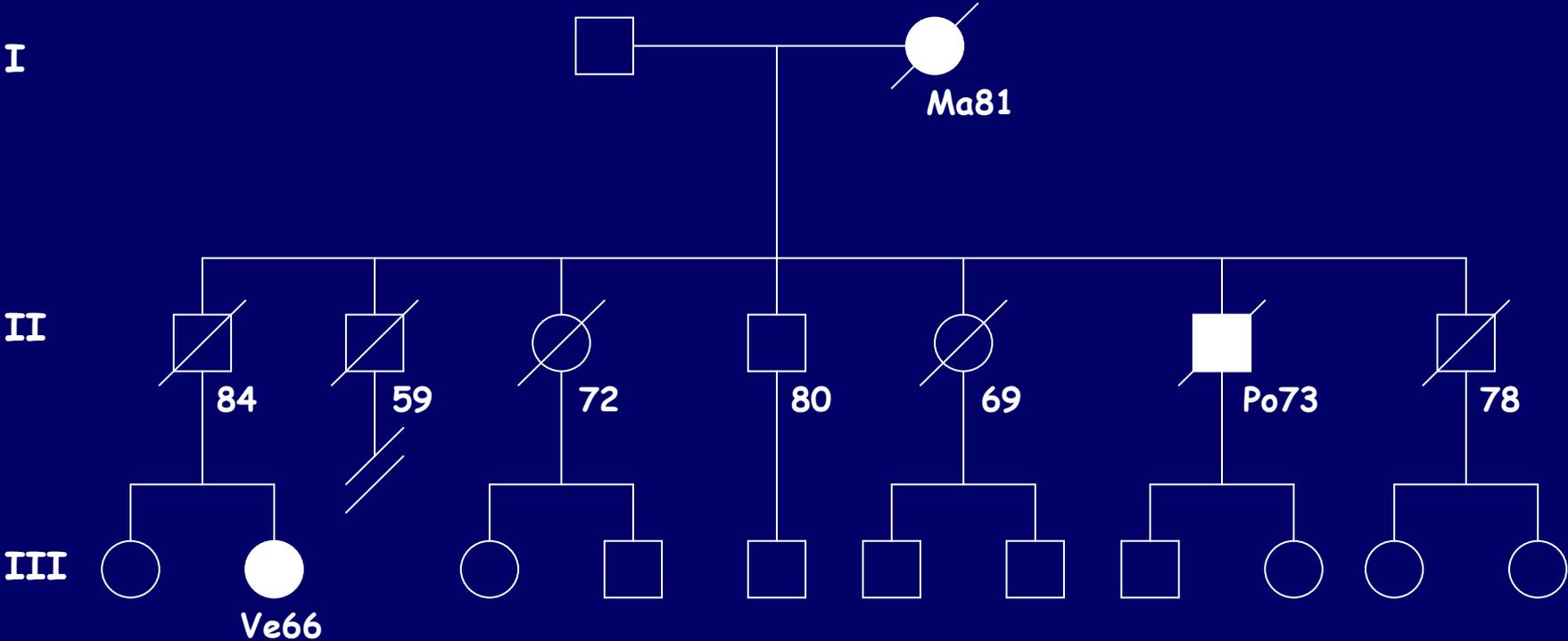
CARATTERISTICHE DEI TUMORI FAMILIARI

- 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

B) Eliminazione dei fattori di rischio

C) Chemioprevenzione

D) Follow-up

SORVEGLIANZA

✦ E' senz'altro la misura più importante, almeno per alcuni tumori che consentono una sorveglianza attendibile;

✦ Esempi:

- controlli ecografici per i tumori del fegato
- colonscopia ogni 3-5 anni per i tumori del colon
- mammografia ad intervalli regolari per la mammella
- esame dermatologico per i melanomi

✦ Tuttavia, per le forme familiari non vi è nulla di standardizzato, mancano linee guida accettate da tutti, prevale la regola del buon senso.

CONTROLLO DEI FATTORI DI RISCHIO

- ★ Teoricamente attraente ma praticamente difficile;
- ★ Mancano serie valutazioni di quanto possa ridursi il rischio di cancro familiare;
- ★ Esempi:
 - eliminare il fumo di sigaretta
 - seguire una alimentazione povera di carni e grassi, ricca di vegetali e fibra
 - limitare il consumo di alcool
 - praticare attività fisica
 - limitare l'esposizione ai raggi solari.

CHEMIOPREVENZIONE

- Consiste nel tentativo di inibire la formazione di un tumore (benigno o maligno) con la somministrazione di farmaci o vitamine o altri composti;
- Sebbene sia studiata da più di 30 anni, mancano prove concrete della sua efficacia nel controllare o prevenire lo sviluppo di tumori;
- Tra i composti più studiati:
 - antinfiammatori (Cox1 e Cox2 inibitori) → cancro del colon
 - Calcio, lattulosio, DFMO → cancro del colon
 - Vitamine A,C,E,Selenio → vari tumori
 - Tamoxifen → cancro della mammella
- Problema della tossicità a lungo termine.

FOLLOW-UP

- ★ I nuclei familiari con spiccata familiarità andrebbero seguiti nel tempo e quindi ricontattati con frequenza regolare (ogni 2-3 anni);
- ★ Si dovrebbe aggiornare l'albero genealogico ed eventualmente modificare le raccomandazioni;
- ★ In alcuni casi (non molto frequenti), il follow-up potrebbe svelare lo sviluppo di una forma tipicamente ereditaria.

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;
- ✦ Il meccanismo molecolare più frequentemente coinvolto è quello dei "tumor suppressor genes", che seguono la ipotesi dei "TWO HITS" (Ipotesi di Kundson, 1977).

I PRINCIPALI TUMORI EREDITARI

Tumori sempre ereditari



- Retinoblastoma (100%)
- Tumori di Wilms (100%)
- MEN1 e 2 (100%)
- Neurofibromatosi 1 e 2 (100%)
- Sindrome di Li-Fraumeni (100%)
- Sindrome di Turcot (100%)
- Sindrome di Peutz-Jeghers (100%)
- Sindrome di Muir-Torre (100%)
- Poliposi Familiare (100%)

Tumori ereditari in una parte dei casi



- Cancro del Colon (2-3%)
- Cancro della Mammella (3-5%)
- Cancro della Prostata (1-2%)
- Cancro dello Stomaco (1%)
- Melanomi (1-2%)
- Cancro del Pancreas (1-3%)

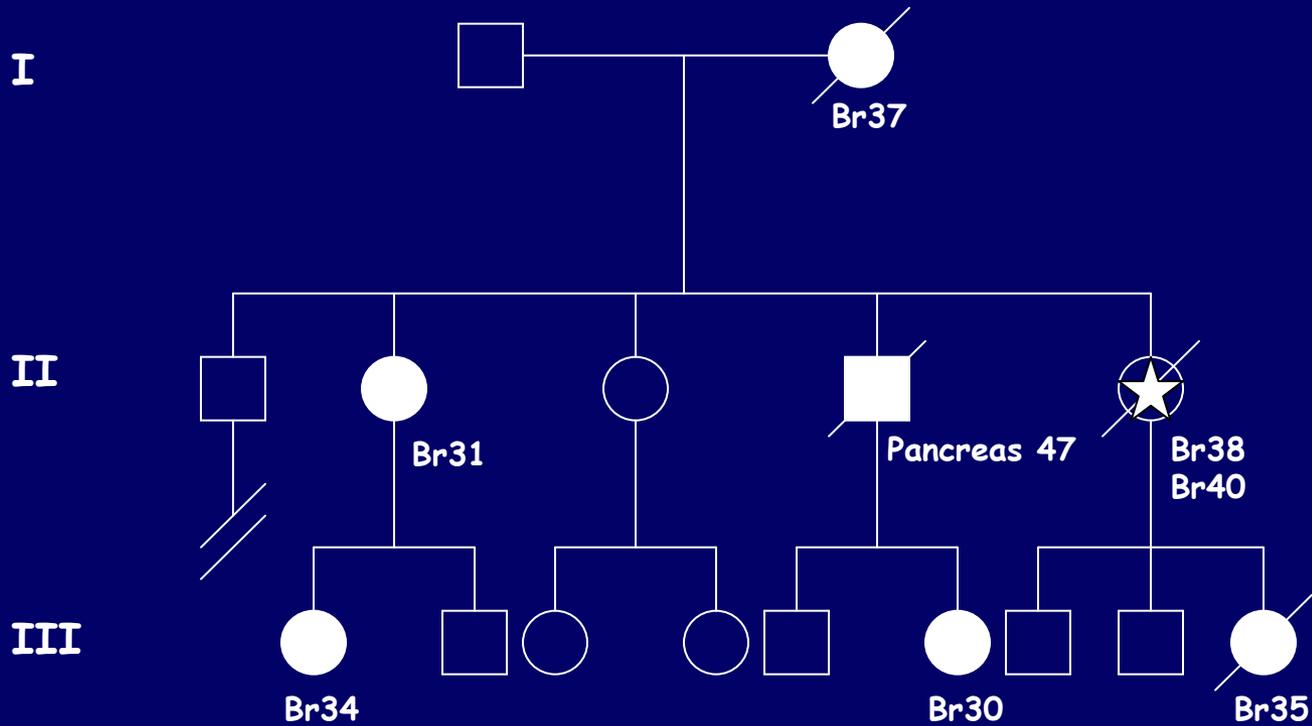
PRINCIPALI GENI COINVOLTI NEI TUMORI EREDITARI

- BRCA1 e 2 → cancro ereditario della Mammella (e dell'ovaio);
- MSH2, MLH1,
MSH6, PMS2 → Sindrome di Lynch o cancro coloretale ereditario;
- APC, MUTYH → Poliposi Familiare classica ed attenuata;
- STK/LKB → Sindrome di Peutz-Jeghers;
- p53 → Sindrome di Li-Fraumeni;
- CDK4, CDKM2A → Melanoma ereditario; Sindrome nevo displastico
- Kit → Tumori stromali gastrointestinali;
- Ret → Tumori midollari della tiroide, MEN;

CARATTERISTICHE CLINICHE DEI TUMORI EREDITARI

- “Verticalità” ed “Aggregazione” di casi in ciascuna fratria, secondo il modello mendeliano autosomico dominante;
- Frequente insorgenza precoce del tumore (<30, <40 anni);
- Frequente molteplicità tumorale (K sincroni e metacroni del colon, K bilaterali della mammella);
- Caratteristiche associazioni fra tumori (mammella ed ovaio nel cancro ereditario della mammella; colon ed endometrio nella Sindrome di Lynch; colon e tumori sebacei nella Sindrome di Muir-Torre);
- Frequenza di istotipi rari (esempio, tumori midollari del colon-retto nella Sindrome di Lynch).

HEREDITARY BREAST CANCER



PERCHE' RICONOSCERE UN TUMORE EREDITARIO

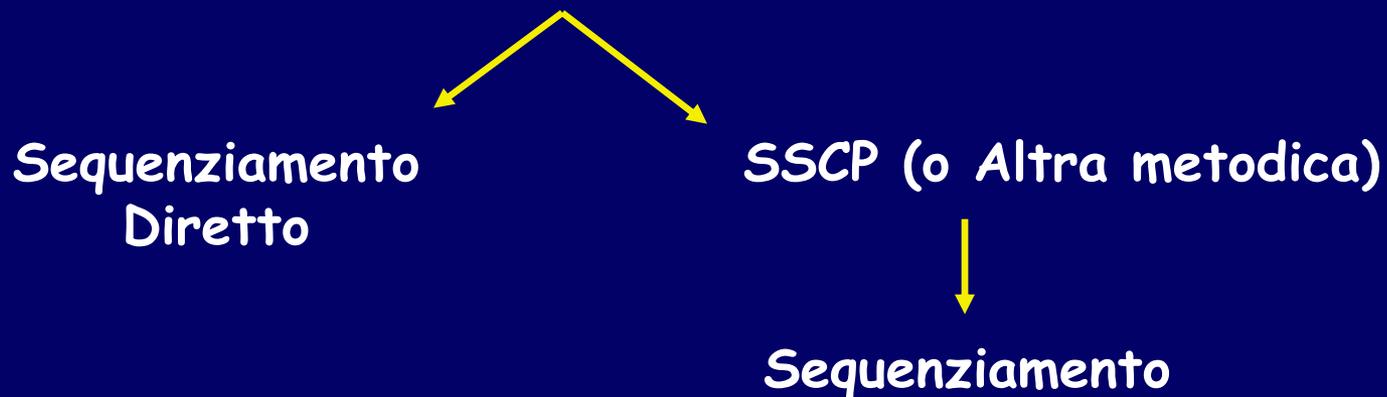
- ★ A volte il tipo di intervento chirurgico è diverso da quello eseguito nel caso di tumori sporadici;
- ★ Spesso è diversa (e più accurata) la sorveglianza, e potrebbe essere diversa la terapia adiuvante;
- ★ Diagnosticare un tumore ereditario vuol dire identificare una serie di familiari a rischio, da porre sotto sorveglianza;
- ★ In molti casi è oggi possibile individuare la mutazione costituzionale responsabile della malattia, e testare gli individui sani per la presenza di mutazioni.

A CHI VA FATTO IL TEST GENETICO

- ✦ Il test genetico (ricerca di mutazioni costituzionali di un gene che predispone allo sviluppo di cancro) va inizialmente eseguito sul probando, o comunque su di un individuo affetto in una famiglia con tutte le caratteristiche cliniche della forma ereditaria;
- ✦ Trovata la mutazione, e stabilita la sua natura patogenetica, il test va quindi proposto a tutti gli individui viventi a rischio (familiari di I grado dei pazienti affetti);
- ✦ Il test può anche essere proposto, per avere definitiva prova della segregazione del gene in una famiglia, ai pazienti affetti ancora viventi.

IN COSA CONSISTE IL TEST GENETICO

- ➔ Prelievo di sangue fresco (20-40 ml);
- ➔ Separazione dei linfomonociti (Ficoll);
- ➔ Estrazione del DNA (vari metodi);
- ➔ Amplificazione (PCR) dei vari esoni del gene



COSA IMPLICA ESSERE UN "GENE CARRIER"

- Le mutazioni dei geni che predispongono allo sviluppo di tumori implica un rischio elevatissimo di andare incontro a tumori, solitamente ad insorgenza precoce.
- Esempi:
 - Mutazione di APC → Rischio del 90-95% di K del colon
 - Mutazione di MSH2/MLH1 → Rischio del 80-90% di K del colon (vs 5% della popolazione generale)
 - Mutazione di BRCA1-2 → Rischio del 60-80% di K della mammella
 - Mutazione di BRCA1-2 → Rischio del 40% di K dell'ovaio
- Il rischio tuttavia raramente raggiunge il 100%, per cui non è corretto parlare di "predestinazione"; verosimilmente intervengono fattori ambientali o/e geni "modificatori";
- Il tipo di mutazioni non indica l'età di insorgenza, la sottolocalizzazione anatomica (specie per il colon-retto), o l'istotipo.

COME PROCEDERE IN CASO DI MUTAZIONE ACCERTATA

 **I SITUAZIONE:** Malattia per la quale esiste possibilità di cura e sorveglianza, come per i tumori del colon e della mammella

- Possibilità:
- 1) Accurata sorveglianza endoscopica o radiologica (RNM)
 - 2) Interventi profilattici (mastectomia bilaterale, colectomia)
 - 3) Chemioprevenzione

 **II SITUAZIONE:** Malattia per la quale non esiste possibilità di cura o possibilità di sorveglianza, come per la Sindrome di Li-Fraumeni, la Corea di Huntington

- Possibilità:
- 1) Diagnosi prenatale → interruzione di gravidanza
 - 2) Sorveglianza (incompleta)

COME IDENTIFICARE I TUMORI EREDITARI

- ✦ Importanza del medico di base (medico di famiglia);
- ✦ Ruolo dalle casistiche operatorie, radiologiche ed endoscopiche, specie per i tumori più frequenti (colon-retto, mammella);
- ✦ Importanza degli archivi delle Anatomie Patologiche;
- ✦ Ruolo dei Registri Tumori, specie se specializzati.

CONCLUSIONI

- 1) Una familiarità neoplastica può essere evidenziata nel 10-20% dei tumori più frequenti;
- 2) Tumori sicuramente ereditari sono identificabili in una piccola parte dei più frequenti tumori dell'uomo; mammella e colon-retto sono i più studiati;
- 3) Esistono sindromi ben definite (es. Retinoblastoma, FAP ed altre) in cui tutti i tumori diagnosticati sono da considerarsi ereditari;
- 4) Per la maggior parte dei tumori ereditari è oggi possibile identificare mutazioni costituzionali dei geni responsabili;
- 5) I Registri Tumori - specie quelli specializzati - potrebbero svolgere un ruolo fondamentale nella identificazione delle sindromi neoplastiche ereditarie.