



AZIENDA OSPEDALIERA  
UNIVERSITARIA SENESE

Santa Maria alle Scotte

D.A.I. Servizi  
U.O.C. Genetica Medica

Programma formativo promosso dalla Regione Toscana



**La consulenza genetica e i test  
genetici nella pratica clinica**

*Indicazioni, percorsi e interpretazioni*

Siena, 28 settembre 2009

# Tumori Colorettali Eredofamiliari

*28 Settembre 2009*



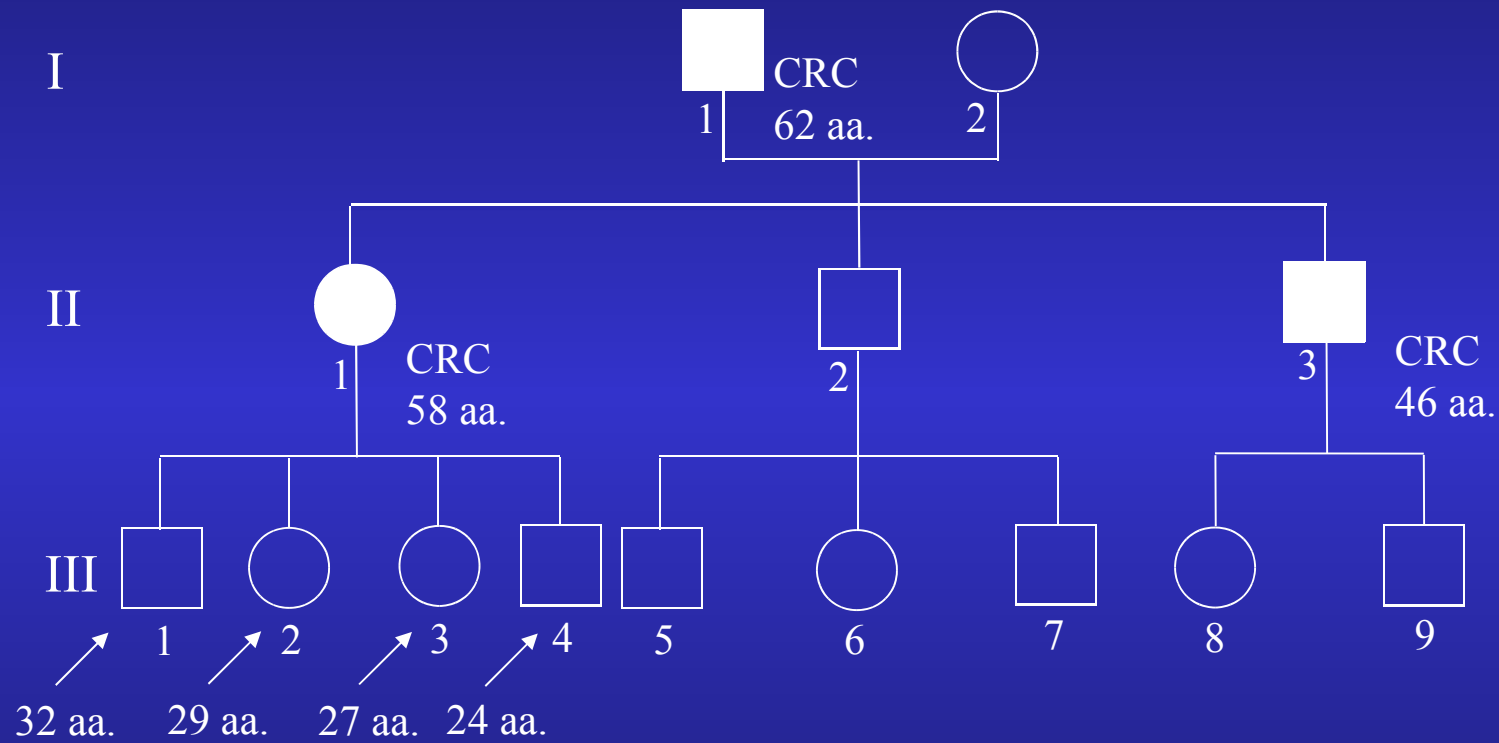
**A.O.U. CAREGGI  
DIP.TO BIOMEDICINA  
S.O.D. GENETICA MEDICA**



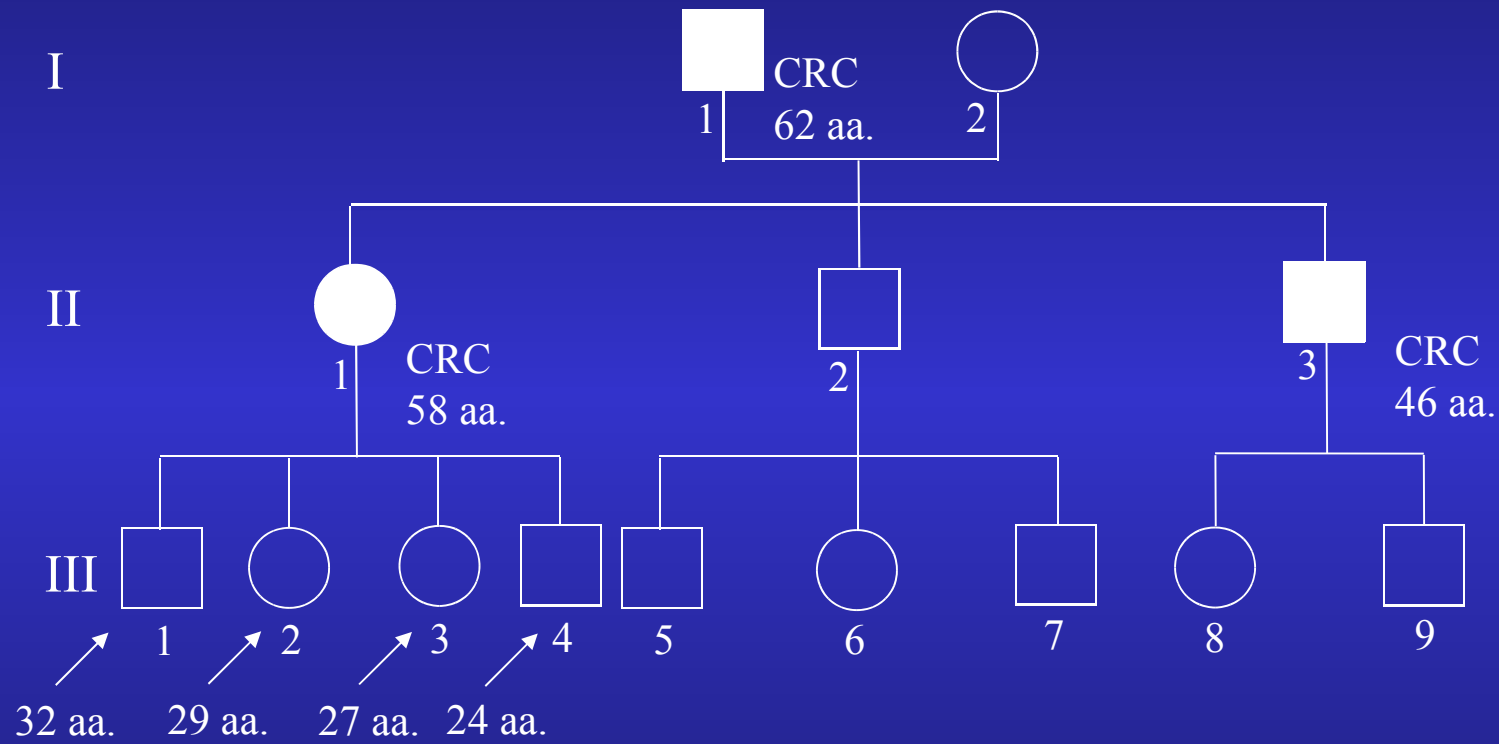
**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FIRENZE  
DIPARTIMENTO FISIOPATOLOGIA CLINICA  
SEZIONE GENETICA MEDICA**



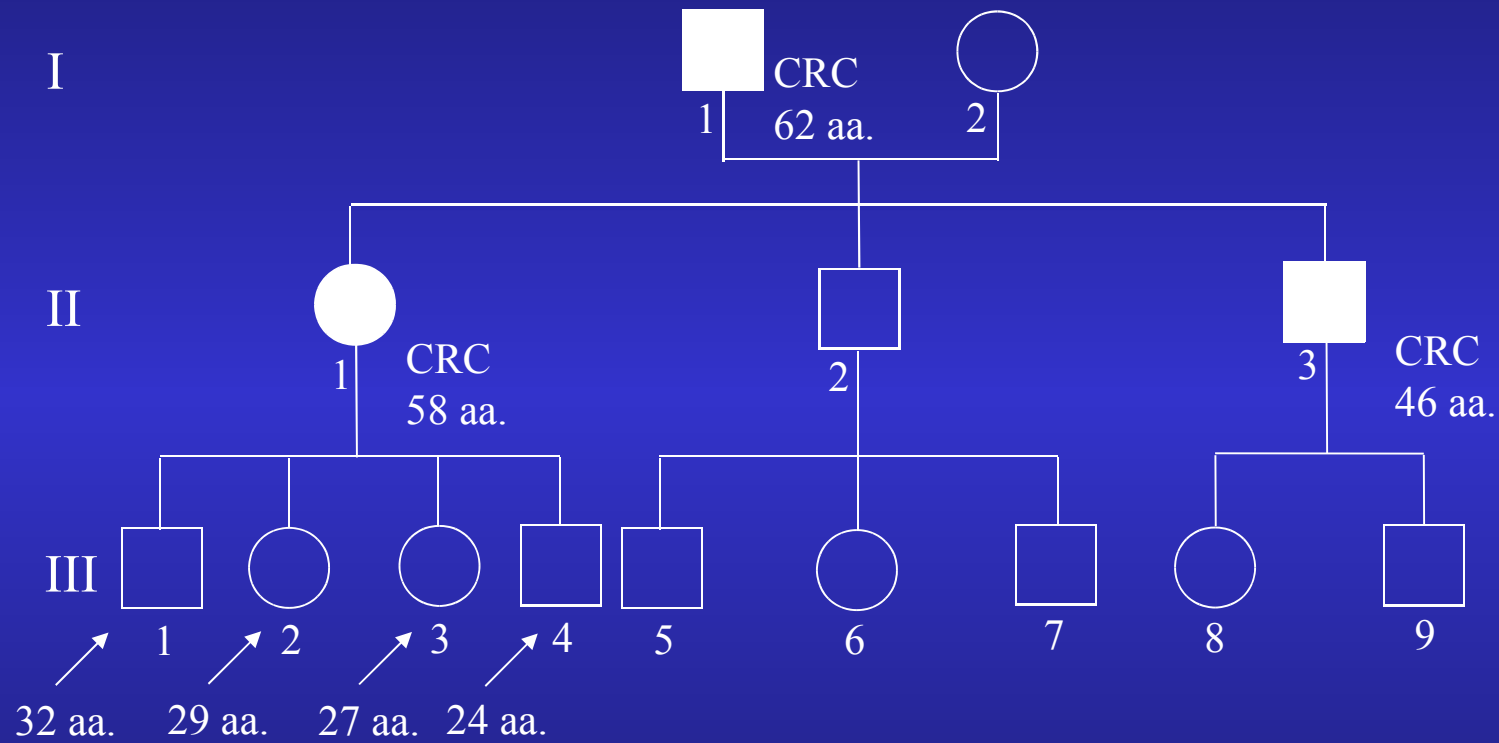
**A.O.U. MEYER  
DIP.TO PEDIATRIA INTERNISTICA  
U.O. GENETICA MEDICA**



**Mutazione *MLH1* c.1757\_1758insT**



**Nessuna mutazione**



***MLH1* c.1853A>C [p.Lys618Thr]**

# Come affrontare le varianti non classificate?

Un problema per il clinico e per il  
laboratorista

HUMAN MUTATION 29(11), 1282–1291, 2008

*SPECIAL ARTICLE*

## Sequence Variant Classification and Reporting: Recommendations for Improving the Interpretation of Cancer Susceptibility Genetic Test Results

Sharon E. Plon,<sup>1,11\*</sup> Diana M. Eccles,<sup>2</sup> Douglas Easton,<sup>3</sup> William D. Foulkes,<sup>4</sup> Maurizio Genuardi,<sup>5,12</sup> Marc S. Greenblatt,<sup>6</sup> Frans B.L. Hogervorst,<sup>7</sup> Nicoline Hoogerbrugge,<sup>8</sup> Amanda B. Spurdle,<sup>9</sup> and Sean V. Tavtigian,<sup>10</sup> for the IARC Unclassified Genetic Variants Working Group<sup>†</sup>

# Predisposizione Ereditaria ai Tumori del Colon-Retto

SINDROME	FREQUENZA	TRASMISSIONE	GENI
<u>Forme Poliposiche</u>			
FAP/Gardner/Turcot	1/7.000 -1/10.000	AD	<i>APC</i>
MAP ( <i>MUTYH</i> -associated)	1/10.000?	AR	<i>MUTYH</i>
Poliposi giovanile	Rara	AD	<i>SMAD4,</i> <i>BMPR1A,</i> <i>ENG</i>
Peutz-Jeghers	Rara	AD	<i>LKB1</i>
<u>Forme Non Poliposiche</u>			
Sindrome di Lynch	1/2.000?	AD	<i>MLH1, MSH2</i> <i>PMS2, MSH6</i>

# Come si riconosce un tumore ereditario?

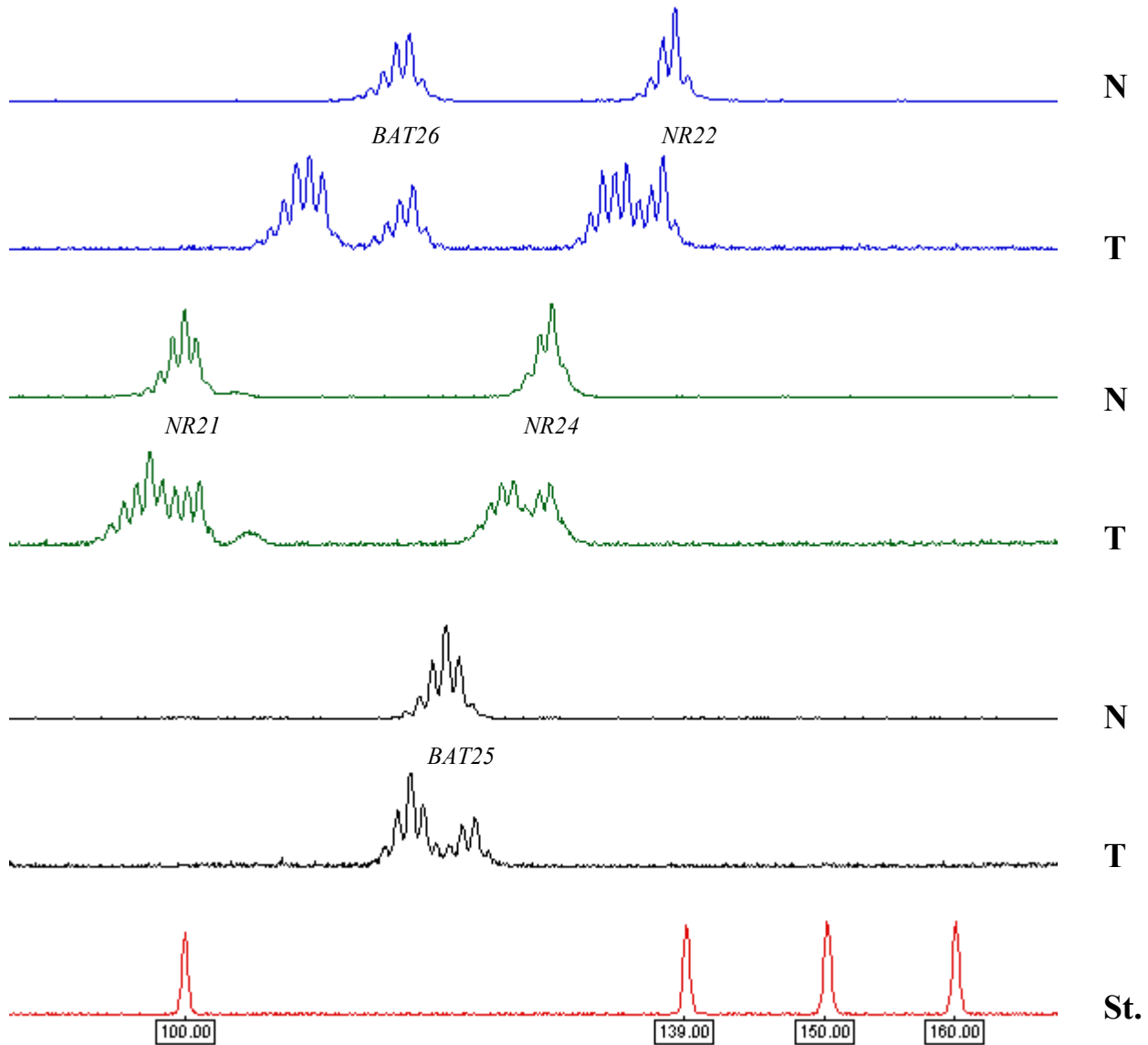
- Combinazioni di specifici tipi di tumore
- Numero di casi nello stesso ramo della famiglia
- Età d'insorgenza
- Tumori primitivi multipli
- Specifiche manifestazioni fenotipiche

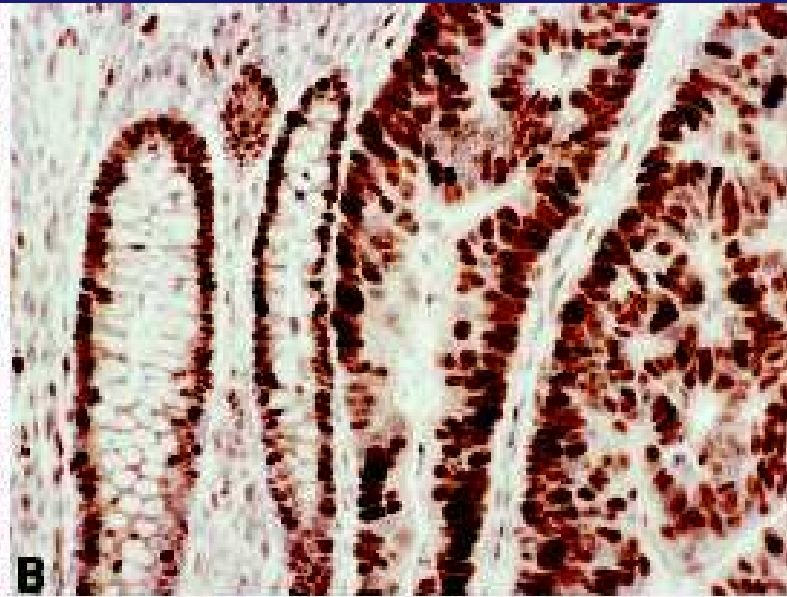
# Quando sospettare una forma familiare di tumori coloretali (e indirizzare il paziente dal genetista clinico)?

- Storia clinica e familiare risponde ai criteri di Bethesda revisionati
- Sospetto/diagnosi di poliposi intestinale
  - Adenomatosa
  - Amartomatosa
  - *Iperplastica*
  - Mista

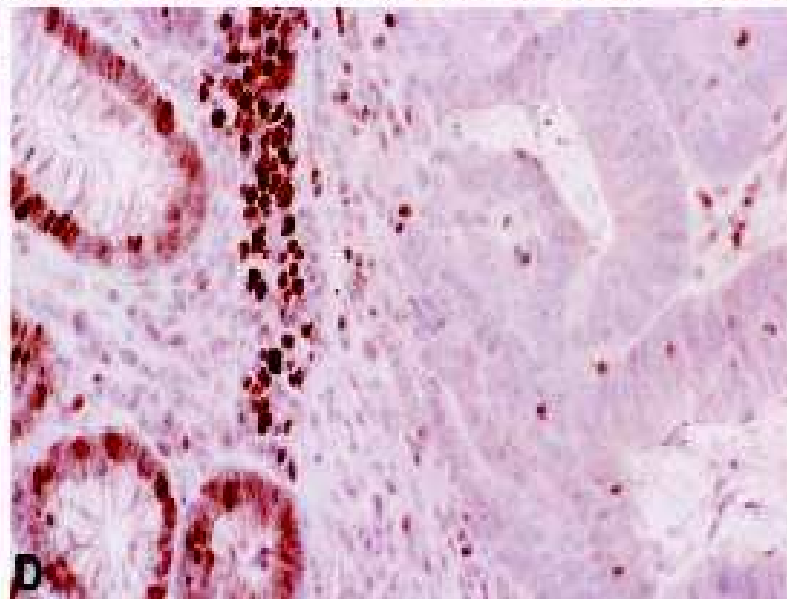
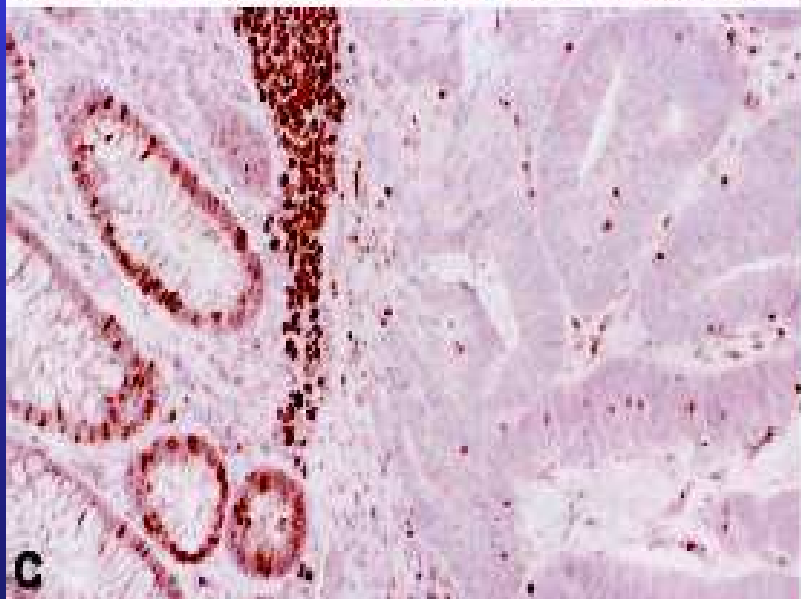


# Microsatellite Instability (MSI)





MSH2



MLH1

# Criteri di Bethesda Revisionati

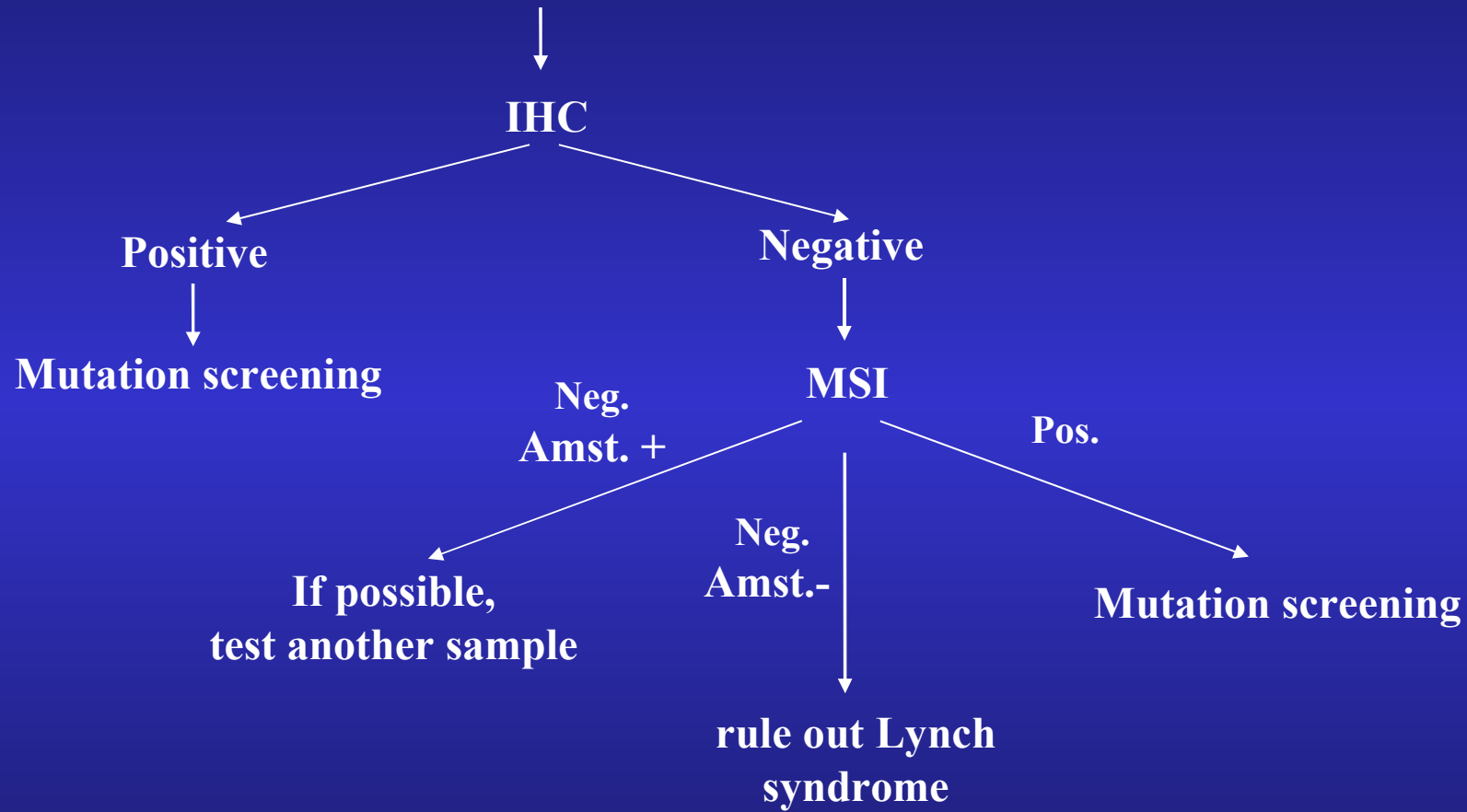
*Umar et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. J. Natl. Cancer Inst. 96:261-268, 2004.*

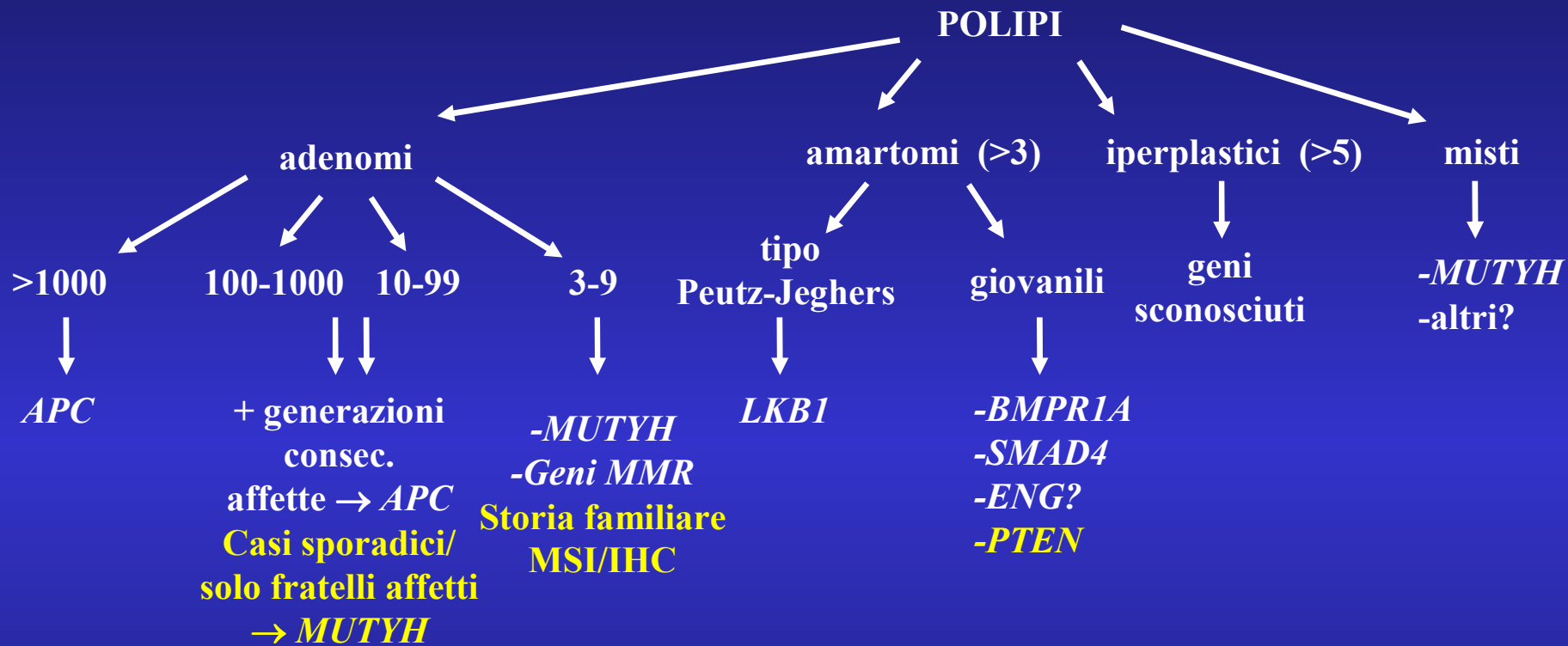
1.  $\geq 1$  casi di carcinoma coloretale  $< 50$  anni
2.  $\geq 1$  casi di tumori dello spettro HNPCC sincroni o metacroni, a qualunque età
3.  $\geq 1$  casi di carcinoma coloretale con aspetti istologici associati a MSI-H  $< 60$  anni
4.  $\geq 1$  casi di carcinoma coloretale in parenti di 1° grado di un paziente affetto da tumore dello spettro HNPCC; uno dei tumori deve essere diagnosticato  $< 50$  anni
5. Carcinoma coloretale in  $\geq 2$  parenti di 1° o 2° grado di un paziente affetto da tumore dello spettro HNPCC, indipendentemente dall'età

Tumori HNPCC-associati: ca. colon-retto, endometrio, stomaco, ovaio, pancreas, uretere e pelvi renale, vie biliari, intestino tenue; tumori SNC (usualmente glioblastoma); adenomi sebacei e cheratoacantomi

Istologia associata a tumori MSI-H: presenza di TIL, reazione linfocitaria Crohn-like, differenziamento mucinoso con cellule ad anello con castone, pattern di crescita midollare

**Patients Fulfilling the  
Revised Bethesda Criteria**





Polipi: numero totale, distribuzione, istotipo

# Obiettivi

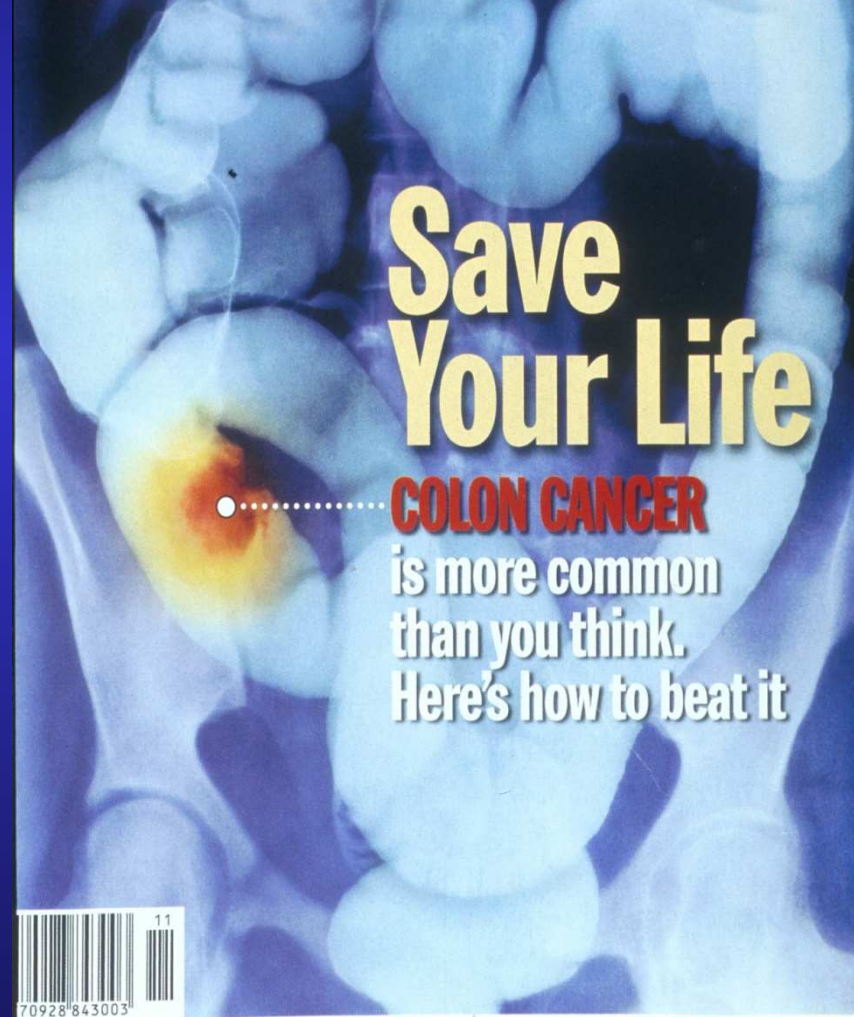
↓ morbilità e mortalità mediante prevenzione primaria e/o secondaria

- *Prevenzione primaria:*
  - *Chirurgica*
  - *Chemioprevenzione*
  - *Stile di vita*
- *Prevenzione secondaria*
  - *Diagnosi precoce*

ELECTION 2000 IT'S BUSH AND GORE



# TIME



## Save Your Life

**COLON CANCER**  
is more common  
than you think.  
Here's how to beat it



time.com/europe AOL keyword: TIME

# PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA NELLA SINDROME DI LYNCH

## Tumori coloretali:

- pancoloscopia ogni 1-2 anni
- colectomia subtotale alla 1<sup>a</sup> diagnosi di K.
- colectomia subtotale profilattica*
- chemioprevenzione con NSAIDs*

## Tumori dell'endometrio:

- ecografia transvaginale (con biopsie endometriali) ogni anno**
- isterectomia profilattica (dopo complet. ciclo riproduttivo)**

## Altri tumori (solo se presenti in famiglia):

- K. ovaio: come endometrio + dosaggio CA125 annualmente
- K. vie urinarie: es. citologico urine annualmente + ecografia
- K. gastrico: gastroscopia ogni 2 anni



# Misure di Sorveglianza e Prevenzione nella Poliposi Familiare Adenomatosa

<u>FAP CLASSICA</u>	<u>MISURA</u>	<u>FAP ATTENUATA</u>
Ogni 1-2 anni a partire dall'adolescenza	Sigmoidoscopia	-
-	Coloscopia	Ogni 1-2 anni
Dopo riscontro endoscopico di polipi	Chirurgia Profilattica	-Alla 1^ diagnosi di carcinoma -Se impossibile bonifica endoscopica
Prima di procedere a colectomia Ogni 1-2 anni	Gastroduodenoscopia	-Alla diagnosi -Ogni 1-2 anni

# La condotta clinica non dipende soltanto dall'esito del test genetico!

- Quadro clinico individuale
- Storia familiare
- *Fattori ambientali*
- *Geni modificatori*

Decisione da condividere con il paziente previa approfondita spiegazione e discussione!

# Approccio Multidisciplinare

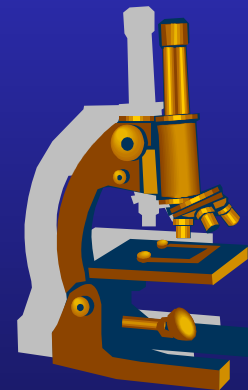
Gastroenterologo  
Oncologo medico  
Chirurgo  
Medico di famiglia  
Altri specialisti








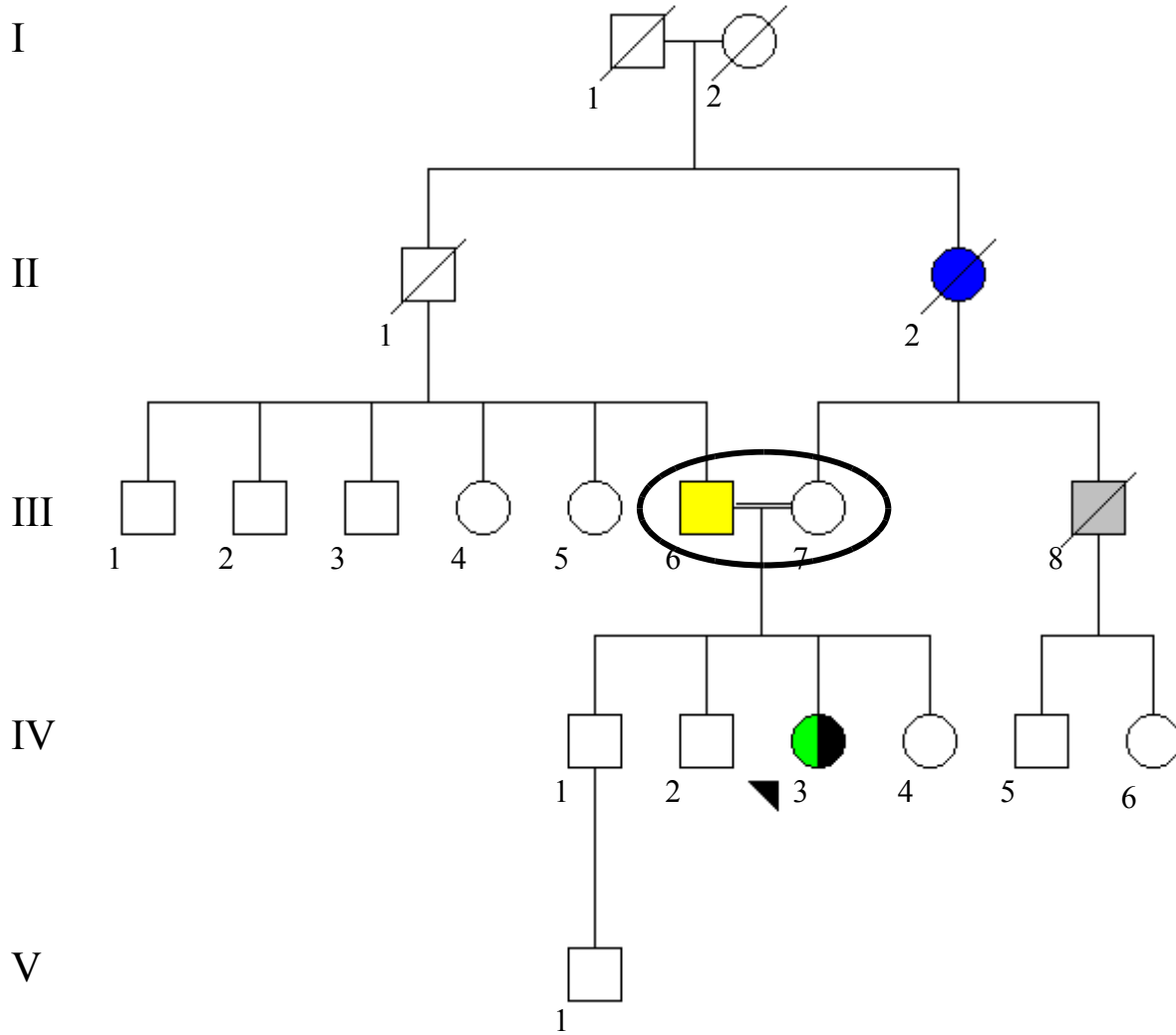
Genetista clinico



Anatomo-patologo  
Laboratorio di genetica



-  Adenomatous polyps
-  Polyps (not confirmed)
-  Prostate cancer
-  Hepatic cancer
-  Endometrial cancer



**II-2** Hepatic cancer (65 years)

**III-6** Prostate cancer (76 years)

**III-8** Intestinal polyps (65 years;  
not confirmed)?

**IV-1** Negative colonoscopy (50  
years)

**IV-2** Negative colonoscopy (47  
years)

**IV-4** Negative sigmoidoscopy (37  
years)

**IV-3** Endometrial cancer and  
adenomatous colonic polyps  
(46 years)