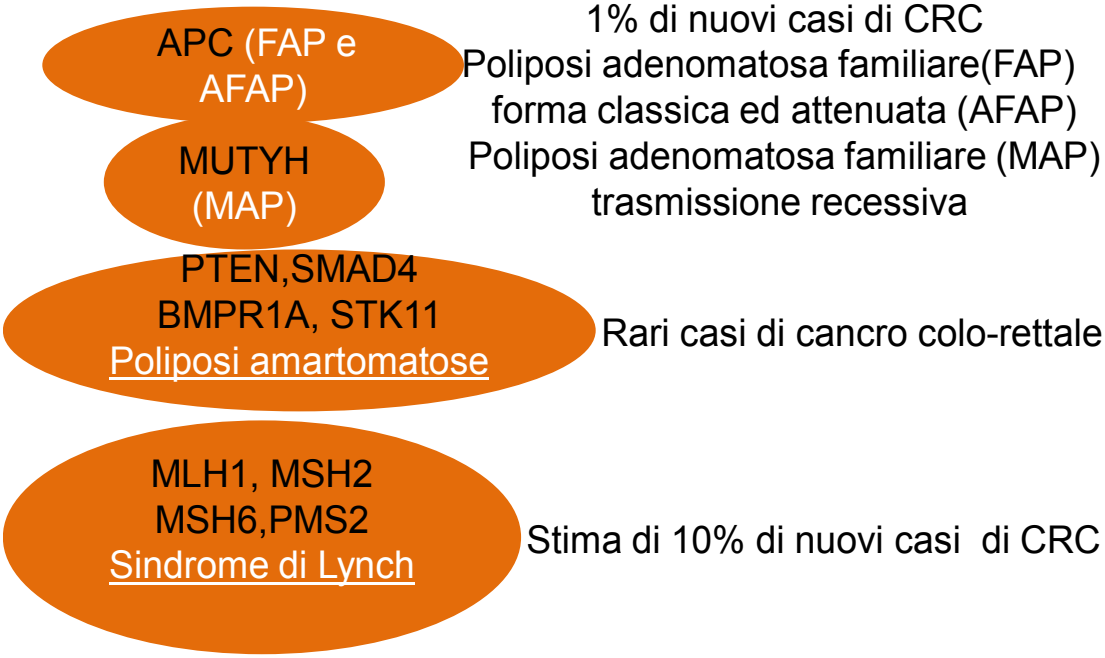
Malattie genetiche ben consolidate di predisposizione ereditaria al cancro colo-rettale



Aspetti clinici di base per identificare soggetti a rischio di poliposi da inviare a test genetico

POLIPOSI ADENOMATOSE

Diagnosi di più di 10 polipi adenomatosi indipendemente dall'età

Poliposi adenomatosa familiare classica (FAP), FAP attenuata, MUTYH

POLIPOSI AMARTOMATOSE

Diagnosi di almeno due polipi amartomatosi o giovanili

Peutz-Jeghers, Poliposi giovanile (BMPR1A), Cowden (PTEN)

POLIPOSI SERRATA

Diagnosi di più di 5 polipi adenomatosi serrati (RFN43)

Caratteristiche cliniche della sindrome di Lynch

- Trasmissione autosomica dominante
- Cancri colo-rettali multipli sincroni e metacroni
- Tumori extracolici che determinano lo spettro tumorale della sindrome (endometrio, vie urinarie, vie biliari, tenue),
- Sequenza adenoma-carcinoma accelerata
- (tempo stimato di cancerizzazione di un adenoma da 1 a 3 anni)
- Follow-up endoscopico ravvicinato 2 anni
- Rischio di polipi/cancri metacroni del 45%
- indicazione alla colectomia con IRA per la terapia chirurgica
- di cancro e/o polipi

Aspetti genetici del tessuto tumorale nella sindrome di Lynch

Il tumore che si sviluppa per una mutazione in uno dei 4 geni (geni del mis-match repair MMR) responsabili della sindrome di Lynch presenta due caratteristiche molecolari peculiari:

1. Instabilità dei microsatelliti (MSI)(comparando DNA tumorale con DNA della mucosa colica regolare o DNA linfocitario) sequenze di DNA sono più corte o più lunghe nel DNA tumorale . I tumori vengono definiti in base al numero di microsatelliti alterati ad alta (MSI-H) e bassa instabilità (MSI-L). Se i microsatelliti sono inalterati i tumori sono definiti stabili (MSS)
2. mancata espressione di due delle quattro proteine del MMR all'immunoistochimica.

Aspetti clinici di base per identificare i soggetti a rischio di sindrome di Lynch da inviare a test genetico

Nei pazienti affetti da cancro colo-rettale o da un tumore appartenente allo spettro tumorale della sindrome di Lynch (endometrio, vie urinarie, duodeno, tenue, vie biliari) viene effettuato lo *screening universale* per la sindrome di Lynch. Lo screening universale è l'analisi immunoistochimica per le 4 proteine codificate dai geni responsabili della sindrome di Lynch. Se uno di questi geni è mutato, la rispettiva proteina non è espressa nel tumore.

Se all'immunoistichimica si evidenzia l'assenza di una delle 4 proteine poi il paziente viene inviato al test genetico.

Nel caso in cui non sia possibile effettuare lo screening universale al test genetico vengono inviati pazienti affetti da cancro con le seguenti caratteristiche:

- Cancro colo-rettale o endometrio insorto in età < ai 50 anni

Indipendentemente dall'età:

- Pazienti con tumori colorettali multipli sincroni o metacroni
- Pazienti con tumori primitivi multipli (colon, stomaco, vie urinarie , endometrio)
- Pazienti con cancro colo-rettale e storia familiare di cancro colo-rettale o

  di cancri appartenenti allo spettro tumorale della Lynch

Aspetti clinici di base per identificare soggetti a rischio di poliposi

POLIPOSI ADENOMATOSE

Diagnosi di più di 10 polipi adenomatosi indipendemente dall'età

Poliposi adenomatosa familiare classica (FAP), FAP attenuata, MUTYH

POLIPOSI AMARTOMATOSE

Diagnosi di almeno due polipi amartomatosi o giovanili Peutz-Jeghers, Poliposi giovanile (BMPR1A), Cowden (PTEN)

POLIPOSI SERRATA

Diagnosi di più di 5 polipi adenomatosi serrati (RFN43)

Dr.ssa Mara Fornasarig e Commissione Oncologica AIGO