

# Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer

Mauro Fiorese

Scuola di Specializzazione in Ginecologia ed Ostetricia  
Università Degli Studi di Padova  
Direttore - Prof. G. B. Nardelli  
A.A. 2012/2013

# HNPPCC - LS

La sindrome di Lynch (LS) è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante, che determina la predisposizione a sviluppare un cancro del colon retto (CRC) (Lynch Syndrome I) e/o in altre sedi (Lynch Syndrome II) con un'incidenza stimata del 2.8%-3.6% dei CRC ed una prevalenza di 1:500, 1:1000

Boland CR, Shike M. Report from the Jerusalem Workshop on Lynch syndrome-hereditary non polyposis colorectal cancer. Gastroenterology 2010;138:2197.e1-2197.e7.

# HNPCC - LS

Nel 1966 Lynch ha pubblicato il primo lavoro in cui descrive due famiglie con le caratteristiche della sindrome, definita anche Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer o HNPCC. Nel 1991 un gruppo internazionale di ricercatori ha stilato i *Criteri di Amsterdam I* per nel 1999, con l'aggiunta dei tumori extracolici (tab. 1).

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

# HNPPC - LS

Nel corso degli anni 90 è stata chiarita la patogenesi della sindrome, causata da una mutazione a carico dei geni *mismatch repair (MMR)* che sono principalmente MLH1 ed MSH2, meno frequentemente MSH6, più raramente PMS2.

Questi geni codificano proteine coinvolte nell'identificazione e riparazione degli errori di mismatch del DNA. Una mutazione a carico di questi geni determina un fenotipo di replicazione degli errori nella cellula, definito instabilità dei microsatelliti (MSI).

# HNPPCC - LS

Circa il 40% dei casi di famiglie con criteri di Amsterdam positivi non presenta fenotipo MSI sul tessuto tumorale, che è quindi definito stabile (MSS) all'analisi dei microsatelliti. Queste forme familiari sono oggi classificate come Familial Colorectal Cancer Type X (insorgenza tardiva di CRC, minor rischio di CRC, *assenza* di tumori extracolici).

Si riserva la definizione di LS solo ai soggetti portatori di mutazione germinale a carico dei geni del MMR.

# HNPPCC - LS

Nel 1997 un gruppo di ricercatori ha quindi messo a punto i Criteri di Bethesda, successivamente revisionati e modificati nel 2004 (tab.2), utilizzati per identificare i pazienti da sottoporre ad analisi dell'instabilità dei microsatelliti su tessuto tumorale.

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, cheratoacantomi), 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 cancri 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

# HNPPCC - LS

Sebbene tali criteri abbiano un'alta sensibilità (fino al 94%), non sono sufficientemente specifici (fino al 51%) per garantire un'adeguata selezione. I criteri di Amsterdam II viceversa hanno un'alta specificità (fino al 98%) ma bassa sensibilità (fino al 65%)

In considerazione dei limiti diagnostici di tali criteri, sono stati recentemente messi a punto dei modelli predittivi che permettono di calcolare la probabilità di un determinato paziente di essere portatore di una mutazione a carico dei geni del MMR.

# DIAGNOSI

Lo screening basato sull'anamnesi permette di selezionare i pazienti da sottoporre a screening tissutale per identificare quelli a cui effettuare il test genetico (più indaginoso e costoso).

I test molecolari su tessuto ricercano due caratteristiche tipiche della sindrome, determinate dalla mutazione dei geni del MMR

- l'analisi dell'instabilità dei microsatelliti (MSI)
- la ricerca della perdita di espressione della proteina corrispondente al gene mutato mediante l'analisi immunohistochimica (IHC).



# LS II

Il rischio life-time di sviluppare tumori extracolici nei soggetti portatori di mutazione è stimato essere circa il 37.5%. Gli organi bersaglio principali sono l'endometrio, l'ovaio, l'urotelio, lo stomaco il piccolo intestino, il cervello, il tratto bilio-pancreatico (tabella 3).

Il rischio cumulativo per tumori extracolici è maggiore nei soggetti portatori di mutazione MSH2 vs MLH1 e delle donne vs uomini

tab. 3: rischio di cancro fino all'età di 70 anni nei soggetti con HNPCC confrontati con la popolazione generale\*

Cancro	Rischio popolazione generale	HNPCC (LS)	
		Rischio	Età media diagnosi
Colon	5.9%	80%	44 anni
Endometrio	2.7%	20-60%	46 anni
Stomaco	< 1%	11-19%	56 anni
Ovaio	1.6%	9-12%	42.5 anni
Fegato e vie biliari	< 1%	2-7%	Non riportato
Vie urinarie	< 1%	4-5%	55 anni
Piccolo intestino	< 1%	1-4%	49 anni
Cervello	< 1%	1-3%	50 anni

\* da Kohlmann W, Gruber SB. HNPCC. In GeneReviews. [www.genetests.org](http://www.genetests.org)

# LS II

L'**endometrio** è l'organo più colpito con un rischio di cancro del 20-60% che aumenta fino al 71% nelle portatrici di mutazione a carico del gene MSH6.

Nelle donne affette da CRC il rischio di tumore dell'endometrio nei dieci anni successivi alla prima diagnosi è del 26%. Nel complesso, la sindrome di Lynch rappresenta circa il 2% di tutti i tumori dell'endometrio.

Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, Watson P, Green J, Syngal S, Bandipalliam P, Chen LM, Allen B, Conrad P, Terdiman J, Sun C, Daniels M, Burke T, Gershenson DM, Lynch H, Lynch P, Broaddus RR. Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol.* 2005;105:569–74.

Obermair A, Youlden DR, Young JP, Lindor NM, Baron JA, Newcomb P, Parry S, Hopper JL, Haile R, Jenkins MA. Risk of endometrial cancer for women diagnosed with HNPCC-related colorectal carcinoma. *Int J Cancer.* 2010;127:2678–84.

# LS II

Il rischio per cancro dell'**ovaio** sembra essere più basso (9-12%). Circa il 30% dei tumori ovarici associati alla Sindrome di Lynch sono diagnosticati prima dei 35aa.

La distribuzione dell'analisi anatomopatologica è simile a quella osservata nei tumori ovarici sporadici. I tumori ovarici borderline non sembrano essere associati con la sindrome di Lynch.

Hampel H, Frankel W, Panescu J, Lockman J, Sotamaa K, Fix D, Comeras I, La Jeunesse J, Nakagawa H, Westman JA, Prior TW, Clendenning M, Penzone P, Lombardi J, Dunn P, Cohn DE, Copeland L, Eaton L, Fowler J, Lewandowski G, Vaccarello L, Bell J, Reid G, de la Chapelle A. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res.* 2006; 66:7810-7.



## Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts

Hans F A Vasen,<sup>1</sup> Ignacio Blanco,<sup>2</sup> Katja Aktan-Collan,<sup>3</sup> Jessica P Gopie,<sup>4</sup> Angel Alonso,<sup>5</sup> Stefan Aretz,<sup>6</sup> Inge Bernstein,<sup>7</sup> Lucio Bertario,<sup>6</sup> John Burn,<sup>9</sup> Gabriel Capella,<sup>2</sup> Chrystelle Colas,<sup>10</sup> Christoph Engel,<sup>11</sup> Ian M Frayling,<sup>12</sup> Maurizio Genuardi,<sup>13</sup> Karl Heinimann,<sup>14</sup> Frederik J Hes,<sup>4</sup> Shirley V Hodgson,<sup>15</sup> John A Karagiannis,<sup>16</sup> Fiona Laloo,<sup>17</sup> Annika Lindblom,<sup>18</sup> Jukka-Pekka Mecklin,<sup>19</sup> Pal Møller,<sup>20</sup> Torben Myrholm,<sup>7</sup> Fokko M Nagengast,<sup>21</sup> Yann Parc,<sup>22</sup> Maurizio Ponz de Leon,<sup>23</sup> Laura Renkonen-Sinisalo,<sup>24</sup> Julian R Sampson,<sup>12</sup> Astrid Stormorken,<sup>20</sup> Rolf H Sijmons,<sup>25</sup> Sabine Tejpar,<sup>26</sup> Huw J W Thomas,<sup>27</sup> Nils Rahner,<sup>28</sup> Juul T Wijnen,<sup>4</sup> Heikki Juhani Järvinen,<sup>24</sup> Gabriela Möslein,<sup>29</sup> (the Mallorca group)

For numbered affiliations see end of article.

**Correspondence to**  
Professor Dr Hans F A Vasen,  
Dutch Hereditary Cancer  
Registry & Department of  
Gastroenterology, Leiden  
University Medical Centre,  
Rijnburgerweg 10, Leiden  
2333 AA, The Netherlands;  
h.f.vasen@stc.nl

Received 17 December 2012  
Revised 15 January 2013  
Accepted 16 January 2013  
Published Online First  
13 February 2013

### ABSTRACT

Lynch syndrome (LS) is characterised by the development of colorectal cancer, endometrial cancer and various other cancers, and is caused by a mutation in one of the mismatch repair genes: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* or *PMS2*. In 2007, a group of European experts (the Mallorca group) published guidelines for the clinical management of LS. Since then substantial new information has become available necessitating an update of the guidelines. In 2011 and 2012 workshops were organised in Palma de Mallorca. A total of 35 specialists from 13 countries participated in the meetings. The first step was to formulate important clinical questions. Then a systematic literature search was performed using the Pubmed database and manual searches of relevant articles. During the workshops the outcome of the literature search was discussed in detail. The guidelines described in this paper may be helpful for the appropriate management of families with LS. Prospective controlled studies should be undertaken to improve further the care of these families.

# Sorveglianza LS I

I soggetti portatori di mutazione devono essere sottoposti ad una sorveglianza endoscopica intensiva (2vv/aa dopo i 25 aa).

I pazienti che decidono di sottoporsi a una colectomia subtotale/totale richiedono sorveglianza endoscopica del retto residuo.

Coloro i quali, invece, scelgono di non prendere in considerazione la chirurgia devono impegnarsi per la sorveglianza life-long.

# Sorveglianza LS II

## **Quanto è efficace la sorveglianza per tumori ginecologici?**

La prognosi dei pazienti con diagnosi di CE è relativamente buona, con una sopravvivenza a 10 anni del 80%. L'obiettivo principale di sorveglianza è la diagnosi e il trattamento delle lesioni precancerose o CE in una fase iniziale.

Attualmente il National Comprehensive Cancer Network non pone raccomandazioni specifiche per la sorveglianza ginecologica.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Practice Guidelines in Oncology\_ Lynch Syndrome, version 1.2010.

Online at [www.nccn.org](http://www.nccn.org). 2011

# Sorveglianza LS II

Nieminen ha analizzato un numero considerevole di biopsie endometriali, nel corso di 10 anni. La carenza di MMR è stata osservata nel 7% di endometrio normale, nel 40% di iperplasia semplice, nel 100% di iperplasia complessa senza atipie e nel 92% di iperplasia complessa con atipie. Ciò potrebbe suggerire che nella Lynch Syndrome, l'iperplasia complessa con e senza atipia siano entrambe egualmente importanti come lesioni precursori di CE.

Nieminen TT, Gylling A, Abdel-Rahman WM, et al. Molecular analysis of endometrial tumorigenesis: importance of complex hyperplasia regardless of atypia. Clin Cancer Res 2009;15:5772–83.



# Sorveglianza LS II

Sono necessari ulteriori studi per determinare l'efficacia dell'ecografia transvaginale e la biopsia endometriale nel rilevare CE in early-stage. Entrambi gli approcci (categoria di evidenza III) andrebbero proposti ai portatori della mutazione (grado di raccomandazione C) nell'ambito di clinical trials.

Non sono stati condotti studi specifici di screening del cancro ovarico nelle donne con sindrome di Lynch. Il dosaggio del CA-125 ematico e l'ecografia TV, non sembrano essere così efficaci come in altre popolazioni ad alto rischio (eg. mutazione BRCA1 o BRCA2)

# Chirurgia LS II

## Che ruolo ha l'isterectomia profilattica? Con o senza annessiectomia bilaterale?

Il rischio di sviluppare il cancro ovarico in portatori della mutazione è circa il 9%, in particolare nelle mutazioni a carico di MLH1 e MSH2. Il rischio è più basso nella mutazione di MSH6. Studi recenti hanno suggerito che la biologia del cancro ovarico associato LS può essere diversa da quanto ci si potrebbe aspettare (prognosi **migliore** rispetto al CO non LS).

# Chirurgia LS II

La maggior parte dei tumori ovarici (77-81%) in LS viene diagnosticato in una fase precoce (FIGO stadio I e II). In uno studio multicentrico, Grindedal ha raccolto 144 dei casi diagnosticati di cancro ovarico con LS e ha dimostrato una buona prognosi con una sopravvivenza a 10 anni del 81%.

Grindedal EM, Renkonen-Sinisalo L, Vasen H, et al. Survival in women with MMR mutations and ovarian cancer: a multicentre study in Lynch syndrome kindreds. J Med Genet 2010;47:99–102.

In considerazione di questi dati è bene valutare attentamente il timing chirurgico nelle pazienti in età fertile.

# Sorveglianza LS II

L'isterectomia associata all'annessiectomia bilaterale impedisce lo sviluppo del cancro endometriale ed ovarico ed è una opzione che va discussa con la paziente, soprattutto entro i 40 anni (grado di raccomandazione C).

Uno studio ha documentato due casi di pazienti con LS che hanno sviluppato un tumore peritoneale primario dopo chirurgia ginecologica profilattica.

Schmeler KM, *et al.* Primary peritoneal cancer after bilateral salpingo-oophorectomy in two patients with Lynch syndrome. *Obstet Gynecol* 2010; 115:432–4.

# PND e PGD

## **Qual è il ruolo della diagnosi prenatale (PND) e la diagnosi genetica preimpianto (PGD) nella LS?**

La diagnosi di LS può avere implicazioni pesanti sulla vita riproduttiva di una coppia. Alcuni pazienti potrebbero essere preoccupati circa

- il rischio di trasmissione della patologia alla prole
- planning di una gravidanza in vista di un intervento ginecologico profilattico.

Il primo passo è un adeguato counseling (genetista, chirurgo, ginecologo, psicologo)

# PND e PGD

La diagnosi genetica preimpianto PGD è una tecnica che si svolge in concomitanza con la riproduzione assistita (IVF). Alcune cellule della blastocisti possono essere analizzate per verificare la presenza o l'assenza della mutazione conosciuta. (grado di raccomandazione C)

La diagnosi prenatale PND viene eseguita all'inizio della gravidanza. Il DNA da analizzare può essere estratto da cellule fetali ottenute in corso di amniocentesi o di prelievo dei villi coriali (CVS). L'allele patogeno deve essere conosciuto prima di eseguire il test.

# Caso Clinico

Jane, 26 aa

Visita di controllo, Pap-test e rinnovo contraccezione ormonale

Anamnesi personale - NDP

Anamnesi familiare - madre CA mammella a 66 aa  
- cugina CA endometrio 40 aa  
- 2 cugine CA colon

# Caso Clinico

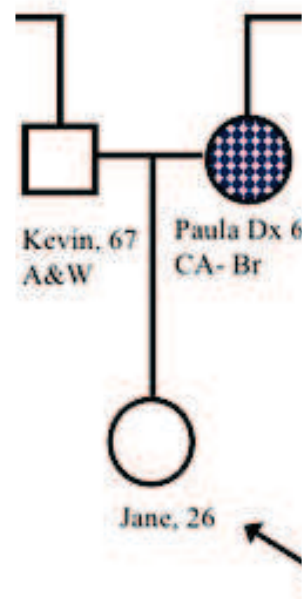
## Consulenza Genetica

### Obiettivi

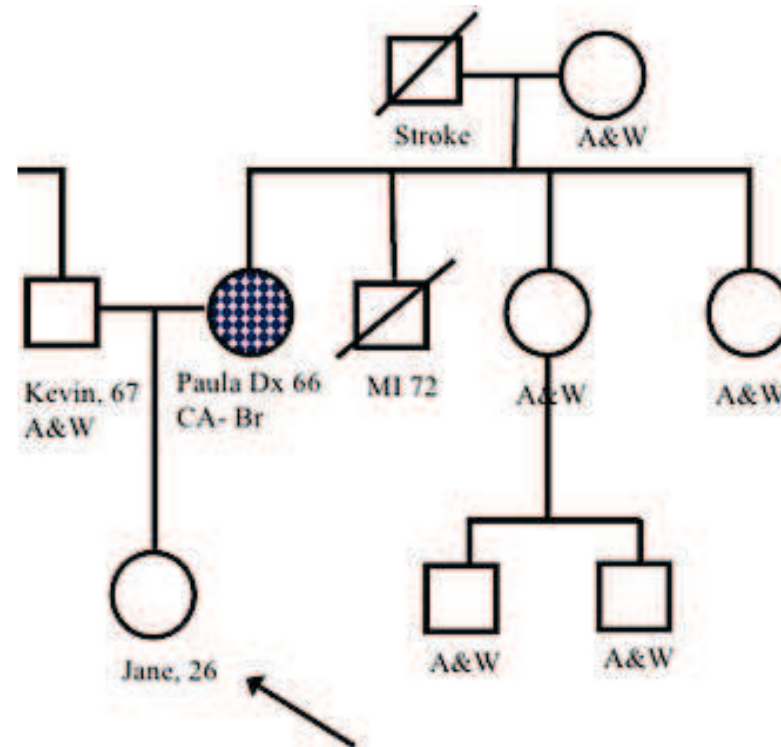
- anamnesi familiare accurata
- Pedigree e documentazione clinica dei familiari
- calcolo del rischio empirico, per patologie ereditarie e sporadiche
- discussione idoneità al testing e dei limiti-benefici
- esecuzione dei test (prima i familiari affetti da patologia nota)
- tutela psicologica
- raccomandazioni per screening/management



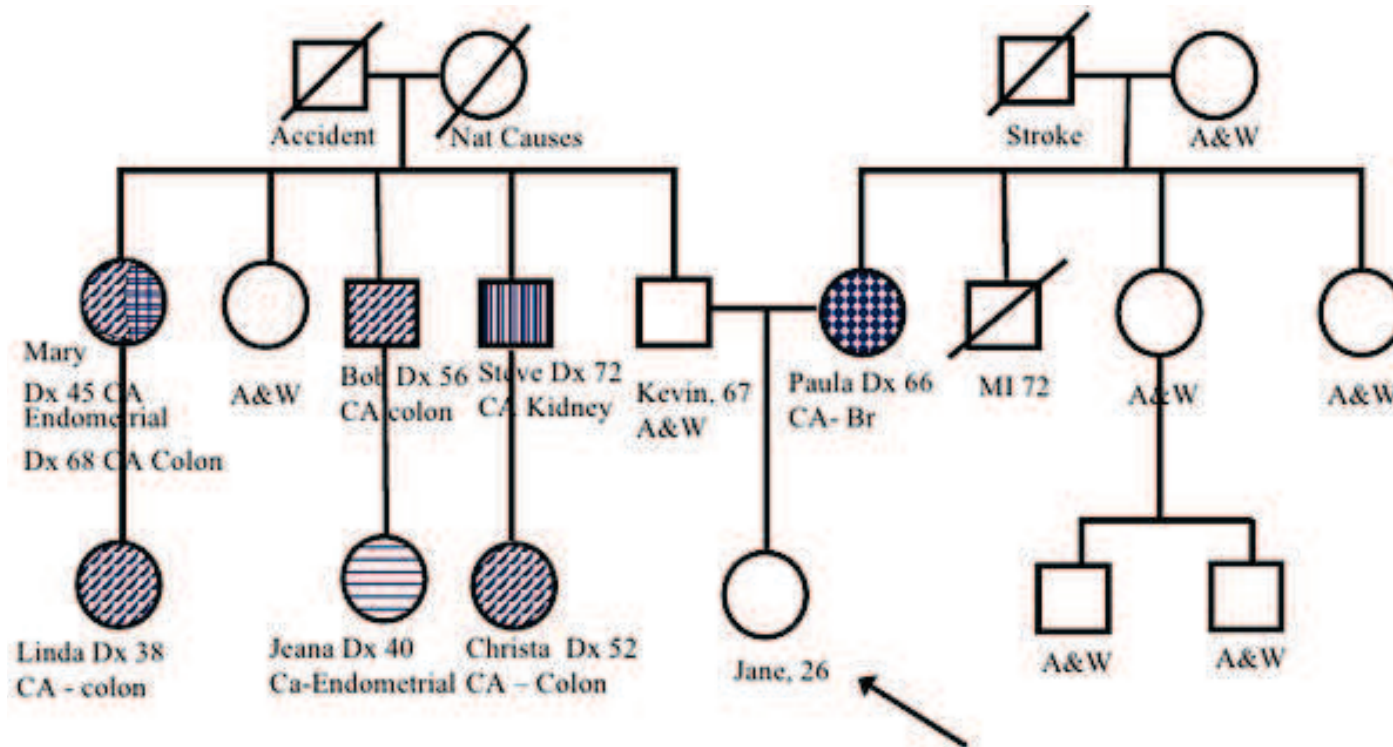
# Caso Clínico



# Caso Clínico



# Caso Clínico



# Caso Clinico

## Genetista

- calcolo del rischio empirico, per patologie ereditarie e sporadiche
- discussione idoneità al testing e dei limiti-benefici
- esecuzione dei test (prima i familiari affetti da patologia nota)

## Testing

IHC: MLH1 +, **MSH2 -**, **MSH6 -**, PMS2+

MSH2-6 germline testing: **delezione MSH6** 2p16.3

# Caso Clinico

Tutela psicologica, raccomandazioni per screening/management

## Chirurgo

- controllo endoscopico biennale

## Ginecologo

- controllo TV-US, biopsia endometriale, CA 125 ematico annuale
- planning gravidanza

*Grazie per l'attenzione*