



GENETICA

Cancro del colon-retto (CCR) - La sindrome di Lynch
Il cancro colorettole ereditario non poliposico (HNPCC)

DI COSA SI TRATTA?

Il test CCR è un test all'avanguardia, frutto delle tecnologie di genetica molecolare adottate presso Unilabs (in particolare il sequenziamento di nuova generazione-NGS), finalizzato a rilevare mutazioni geniche specifiche per i tumori associati alla sindrome di Lynch.

INDICAZIONI / TARGET

L'indicazione a eseguire il test CCR si basa sui criteri di Bethesda/Amsterdam e sui risultati delle analisi di instabilità dei microsatelliti (MSI). Il test CCR è un test genetico diagnostico particolarmente consigliato nei casi clinici seguenti:

- Diagnosi di CCR in un paziente di età inferiore a 50 anni
• Presenza di un cancro colon-rettale sincro, metacrono o di altri tumori associati alla sindrome di Lynch
• CCR con instabilità dei microsatelliti (MSI) in un paziente di età inferiore a 60 anni
• Diagnosi di CCR in uno o più parenti di primo grado con un tumore associato alla sindrome di Lynch; uno dei tumori è stato diagnosticato prima dei 50 anni
• Diagnosi di CCR in due o più parenti di primo o secondo grado con tumori associati alla sindrome di Lynch



VANTAGGI / INTERESSE DEL TEST

Il test CCR permette di stabilire se un paziente presenta o meno una suscettibilità genetica a sviluppare il cancro colon-rettale. Questa informazione consente tra l'altro di:
• modificare la frequenza delle colonscopie e l'età in cui avviare lo screening
• proporre misure di profilassi adeguate
• chiarire e stratificare il rischio di CCR familiare associato



Cancro del colon-retto - La sindrome di Lynch

Il cancro del colon-retto ereditario non poliposico (HNPCC)

Autore

Dr. Pierre-Alain Menoud
Specialista FAMH in genetica medica

Introduzione

In Svizzera, il cancro del colon-retto (CCR) è la terza patologia tumorale più diffusa nella popolazione maschile e la seconda in quella femminile. Si presume che circa una persona su venti sia destinata a sviluppare un cancro del colon-retto nel corso della propria vita (Fig. 1). Benché i casi di CCR siano per la maggior parte (75%) di tipo sporadico (non ereditario), le forme familiari ereditarie corrispondono comunque al 20%; i casi restanti sono da attribuire a predisposizione genetica (~5%)¹.

Tra le forme familiari ereditarie, vale a dire i tumori in cui una o più mutazioni sono trasmesse da genitore a figlio, la sindrome di Lynch (HNPCC) o cancro del colon-retto ereditario non poliposico, malattia a trasmissione autosomica dominante, è la più diffusa (2-5%) e presenta una frequenza variabile tra 1:600 e 1:800 nella popolazione generale².

La sindrome di Lynch non è soltanto associata a un aumento significativo del rischio di cancro del colon-retto (rischio del 60-80% di sviluppare la malattia nel corso della vita; Fig. 2), ma comporta anche una maggiore probabilità di essere colpiti da cancro dell'utero/dell'endometrio (20-60%), dello stomaco (11-19%), delle ovaie (4-13%), da cancro del tratto epatobiliare, del tratto urinario superiore e del cervello. Questa sindrome è associata a mutazioni nei geni del mismatch repair (MMR), ovvero i geni coinvolti nella riparazione degli appaiamenti errati del DNA: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*. L'altra forma ereditaria è la poliposi adenomatosa familiare, più rara e principalmente legata ai geni *APC* e *MUTYH*.

Tutti questi geni codificano per proteine cosiddette di riparazione del DNA (*mismatch repair gene* o MMR). In presenza di una o più mutazioni, alcune regioni del genoma, i microsatelliti, diventano instabili. Tale instabilità può essere individuata tramite l'analisi MSI.

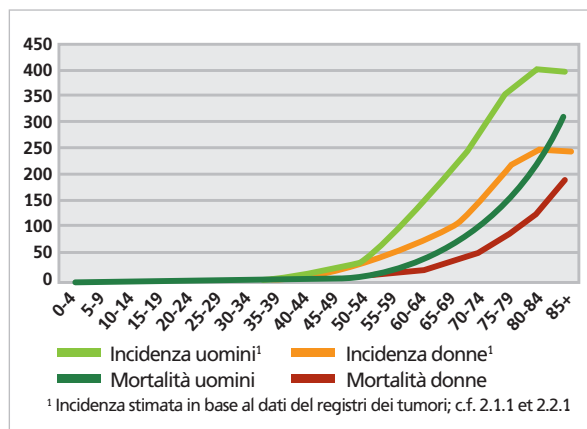
Beneficio offerto dal test genetico

Il fatto di sapere se un paziente presenti o meno una suscettibilità genetica a sviluppare il cancro del colon permette di:

- Modificare la frequenza delle colonscopie e l'età in cui avviare lo screening
- Proporre misure di profilassi
- Chiarire e stratificare il rischio di cancro associato familiare (cancro al seno in presenza di mutazioni del gene *STK1*)
- Proporre opzioni terapeutiche appropriate quali una colectomia subtotale piuttosto che una resezione in presenza di una mutazione del gene *MLH1*
- Identificare altri membri della famiglia portatori di una mutazione

Fig. 1

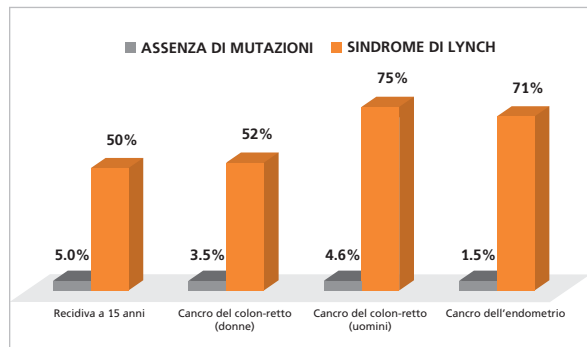
Incidenza per età delle Tumore del colon-retto nella Svizzera (2003-2007)



Source : UFS: CM, NICER, NCT

Fig. 2

Popolazione a rischio: rischio complessivo di sviluppare un cancro prima dei 75 anni



La tecnica del "Next Generation Sequencing" (NGS) per individuare le mutazioni

Grazie alle nuove tecniche adottate presso Unilabs, e in particolare al sequenziamento massivo ad alta efficienza, anche denominato sequenziamento di nuova generazione (NGS), è possibile effettuare simultaneamente l'analisi di numerosi geni in modo rapido e ad un prezzo considerevolmente inferiore.

All'atto pratico, sono molto pochi i pazienti che presentano un cancro la cui diagnosi corrisponde perfettamente a quella di una sindrome "classica", con sintomi facilmente riconoscibili. L'analisi di un pannello di geni tiene conto di questa variabilità e offre la possibilità di identificare una mutazione responsabile del cancro che permette di personalizzare lo screening e la prevenzione.



■ **Indicazioni all'analisi**

Sono stati sviluppati diversi criteri clinici sulla base dei quali formulare un sospetto clinico di sindrome di Lynch: i criteri di Amsterdam e i criteri di Bethesda revisionati. Tuttavia, alcuni studi evidenziano in questi sistemi una carenza di sensibilità e specificità per l'individuazione di soggetti colpiti da sindrome di Lynch; ricerche specifiche hanno mostrato che una quota compresa tra il 6% e il 25% dei portatori di mutazioni sfuggirebbe ad un'analisi condotta secondo i criteri di Bethesda^{3,4}. Poiché oltre il 90% dei casi di CCR associato a una sindrome di Lynch presenta un'instabilità dei microsatelliti (MSI), uno screening molecolare della MSI è un'ottima strategia per identificare i candidati per un test genetico (Fig. 3)⁵.

I tumori dovrebbero essere sottoposti a test per l'instabilità dei microsatelliti in presenza delle seguenti situazioni:

1. Diagnosi di CCR in un paziente di età inferiore a 50 anni
2. Presenza di un cancro del colon-retto sincro, metacrono o di altri tumori associati alla sindrome di Lynch (vale a dire cancro coloretale, dell'endometrio, dello stomaco, del ovaie, del pancreas, dell'uretra/rene, del tratto biliare, del cervello, gli adenomi sebacei)
3. CCR con MSI in un paziente di età inferiore a 60 anni
4. Diagnosi di CCR in uno o più parenti di primo grado con un tumore associato a sindrome di Lynch; uno dei tumori è stato diagnosticato prima dei 50 anni
5. Diagnosi di CCR in due o più parenti di primo o secondo grado con tumori associati a sindrome di Lynch, a prescindere dall'età.

■ **Raccomandazione**

Nel caso venga diagnosticato un cancro del colon-retto o dell'endometrio, è opportuno considerare la possibilità di collocare la patologia nel contesto di una sindrome di Lynch. E' quindi opportuno eseguire un test di pre-screening: analisi molecolare sul tessuto tumorale per individuare un'eventuale instabilità dei microsatelliti (MSI) e/o analisi immunohistochimica (IHC) delle proteine codificate dai geni MMR: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*.

■ **Interpretazione**

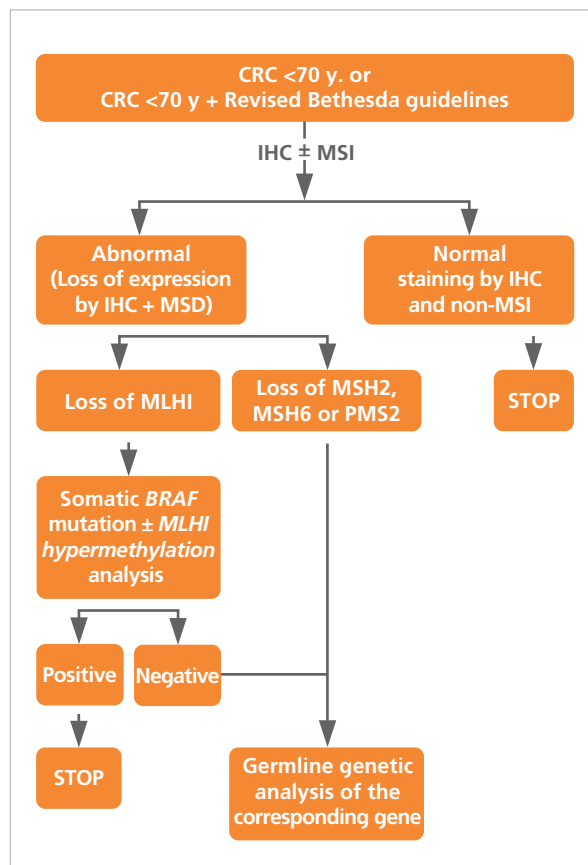
Viene fornito un referto dettagliato, corredato di raccomandazioni relative al successivo monitoraggio del paziente e alla consulenza genetica. I nostri collaboratori scientifici prendono contatto con voi per fornirvi spiegazioni supplementari e discutere la procedura da seguire.

■ **Riferimenti**

- 1) Genevay M, et al. Le syndrome de Lynch : pathologiste et praticien peuvent ensemble réduire le risque de cancer. Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 1502-6.
- 2) Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med 2003;348: 919-932.
- 3) Hampel H, Frankel WL, Martin E et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). N Engl J Med 2005; 352:1851-1860.
- 4) Pinol V, Castells A, Andreu M et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. JAMA 2005; 293:1986-1994.
- 5) Balmaña J. Familial risk-colorectal cancer: ESMO. Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology suppl 6:vi 73-80, 2013.

■ **Fig. 3**

La strategia ottimale per identificare i candidati per un test genetico



■ **Materiale**

2 x 3,2 ml di sangue EDTA

■ **Tariffa (pos. UFAS)**

3 x 2425.02 + 24 x 2525.02 + 2021.00 + 2910.00 (importo rimborsato - si consiglia di ottenere l'approvazione della cassa malati prima di prescrivere questa analisi)

■ **Informazioni**

Dr.ssa Lorena Miele
Specialista FAMH in genetica medica
lorena.miele@unilabs.com

091 960 7373

■ **Redazione**

Dr.ssa Lorena Miele
Specialista FAMH in genetica medica