

LE SINDROMI EREDITARIE DEI TUMORI E IL RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE NELLA LORO IDENTIFICAZIONE PRECOCE

Chiara Mariani, Alessandro Guerroni

Nelle neoplasie a base ereditaria uno dei principali fattori di rischio è la presenza di una storia familiare suggestiva. L'identificazione dei soggetti e famiglie portatori di mutazioni geniche di sindromi ereditarie dei tumori avviene attraverso la Consulenza Genetica Oncologica (CGO), ma i centri non sono capillarmente diffusi in tutta Italia e quelli presenti gestiscono una numerosa richiesta di consulenze genetiche, spesso inadeguata. Per ridurre il numero di accessi impropri sarebbe auspicabile creare un adeguato filtro. Il ruolo del MMG è fondamentale per l'identificazione dei soggetti a rischio di sindromi ereditarie dei tumori meritevole di CGO. Egli è il principale promotore di prevenzione e ha dei privilegi unici: conoscere ed assistere interi nuclei familiari, conoscere le loro abitudini, stili di vita e patologie. Nel 2016 un gruppo di lavoro multidisciplinare ha elaborato STELO (Sindromi dei Tumori Ereditari Lynch Ovaio/mammella): un nuovo strumento ideato per guidare il MMG nel processo decisionale di individuazione dei soggetti a rischio di sindromi ereditarie dei tumori. Nel dicembre 2017 è stato validato statisticamente con studio retrospettivo, elaborato da un gruppo di giovani medici di famiglia e due specialiste in Genetica oncologica (ASST Valle Olona) ed approvato dal Comitato Etico. STELO è composto da 9 semplici item che indagano il sospetto delle sindromi mammella/ovaio, di Lynch e FAP (Poliposi Adenomatose Multiple) nei soggetti affetti da cancro, e la corrispondenza positiva di un item dà l'indicazione di invio in CGO. I risultati statistici: 88,5% di sensibilità e il 52,3% di specificità (VPP 0.85, VPN 0.58, ROC area 0.7043, IC 95% 0.65-0.75). In Italia fino ad oggi non era ancora noto uno strumento pensato ad hoc per la medicina generale, che permettesse rapidamente ed efficacemente di individuare i sospetti per le più frequenti sindromi dei tumori ereditari.

Early-onset endometrial cancer patients with or without family history are at high risk for Lynch syndrome

Authors: Martayan A., Sanchez-Mete L., Del Carlo C., Vocaturo G., Diodoro M., Casini B., Mannisi E., Vizza E., Stigliano V.

Institute: IRCCS Regina Elena National Cancer Institute, Rome, Italy

Background and aim

Women with Lynch syndrome (LS) have up to 60% lifetime risk of developing endometrial cancer (EC). Several studies evaluated the prevalence of (LS) in young onset EC patients and the results were extremely variable (5%-22,8%). The aim of our study was to evaluate the prevalence of LS in early-onset EC (eoEC) without family history compared to those with family history.

Methods

EoEC patients (≤ 50 years) were prospectively recruited in the study. Personal and family history of Lynch-Associated cancer (LAC) were recorded. Germ-line mutation analysis (GMA) was carried out in all cases (NGS on targeted MMR gene panel).

Results

31eoEC cases with a mean age at diagnosis of 42,1 years were analyzed. Patients were categorized in three groups according to family history of LAC:group A, Amsterdam II (AmII) criteria fulfilled, 12 patients; group B, family history of LAC, AmII not fulfilled, 7 patients; group C, no family history of LAC, 12 patients. A deleterious mutation was found in 9 out of 12 patients (75%) of group A, in 3 out of 7 (42,8%) of group B and in 2 out of 8 of group C (25%). Overall, 14 out of 27 (51,8%) tested patients were diagnosed with LS.

Conclusions

In our series, LS was diagnosed in more than half of eoEC cases and 14.2% of them had no family history of LAC. Therefore, molecular screening/germline mutation testing for LS is highly recommended in these patients regardless of family history.

Inherited cancer syndromes in 220 Italian ovarian cancer patients

I. Carnevali PhD B.D.^{1,2}, A.M. Chiaravalli B.D.^{1,2}, N. Sahnane PhD B.D.^{2,3}, A. Viel B.D.⁴, G. Formenti M.D.⁵, F. Ghezzi M.D.^{2,5}, F. Sessa M.D.^{2,3}, M.G. Tibiletti B.D.^{1,2}

1- Unit of Pathology, Ospedale di Circolo, ASST-Sette Laghi, Varese

2- Research Center for the Study of Hereditary and Familial Tumors, Department of Medicine and Surgery, University of Insubria, Varese, Italy

3- Department of Medicine and Surgery, University of Insubria- Varese, Italy

4- Unit of Functional onco-genomics and genetics, CRO Aviano, National Cancer Institute, Aviano (PN), Italy

5- Department of Obstetrics and Gynaecology, Ospedale F. Del Ponte, ASST Settelaghi, Varese, Italy

It is well known that subsets of ovarian carcinomas (OC) are related to inherited conditions: the most common of these include hereditary breast and ovarian cancers (HBOC) and Lynch syndrome (LS). An effective approach for cancer prevention is the identification of OC patients carrier of pathogenetic variants. The family members of these patients, using cascade genetic testing, can therefore benefit from cancer prevention programs employing surgical prophylaxis, intensive screening and chemoprevention.

We describe an Italian experience for the identification of inherited conditions in 232 patients affected by OCs using both somatic and germline analyses.

Immunohistochemical and microsatellite analyses performed on OCs identified 18 out of 103 MMR defective cancers and 15 of these were from patient carriers of the MMR germline pathogenetic variants including four MSH2, one MLH1 and ten MSH6.

BRCA1 and BRCA2 testing offered to 200 OC patients revealed 68 (34%) pathogenetic variant carriers including 46 BRCA1 and 22 BRCA2. Interestingly LS patients revealed a mean age of OC onset of 45.4 years, which was significantly lower than the mean age of OC onset of HBOC patients.

Somatic analysis has proved to be an efficient strategy for the identification of MMR defective OCs in order to offer MMR germline testing for LS patient identification. The selection criteria used for genetic testing revealed a high detection rate of BRCA mutations especially when OC patients showed a strong family history of OC and breast cancers.

La sindrome “Lynch like”: caratteristiche cliniche e molecolari di una coorte di pazienti

E. Lucci Cordisco¹, M.G. Pomponi², L. Remondini², A. Scandurra¹, M. Genuardi^{1,2}

1, Istituto di Medicina Genomica, Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli IRCCS, Roma-Università Cattolica del Sacro Cuore; 2, Servizio di Genetica Medica, Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli IRCCS, Roma

Il mancato riscontro di varianti costituzionali nei geni del MMR in pazienti che presentano test di screening pre-genetici suggestivi di sindrome di Lynch (pazienti Lynch-like) ha come conseguenza l'impossibilità di definire sia il rischio di sviluppare neoplasie nel paziente stesso e nei suoi familiari che adeguati protocolli di sorveglianza. Riportiamo l'esperienza di una serie consecutiva di casi accertati presso il nostro Servizio al fine di contribuire a caratterizzare sia dal punto di vista molecolare che clinico questo sottogruppo di pazienti.

Presso il nostro Servizio dal gennaio 2016 ad oggi sono stati identificati 54 pazienti con MSI e/o mancata espressione di una delle proteine del MMR. Esclusi 6 pazienti che presentavano ipermetilazione del promotore di *MLH1*, il DNA costituzionale di 48 casi è stato analizzato mediante sequenziamento diretto del gene ed MLPA. In 26/48 pazienti non è stata identificata alcuna variante di classe 4 o 5: in particolare il test è risultato non conclusivo in 14/20 (70%), 6/20 (30%) e 4/8 (50%) pazienti con IHC *MLH1*-, *MSH2*- ed *MSH6*- rispettivamente. Nella nostra casistica, il quadro clinico dei pazienti Lynch-like rispetto ai pazienti Lynch appare caratterizzato da: preferenziale inattivazione di *MLH1*, età media alla diagnosi più alta (52,38 vs 43,86), storia familiare negativa (14 vs 1) maggior frequenza di tumori extracolici (endometrio 14 vs 3). E' in corso l'analisi mutazionale su tessuto neoplastico.

Risk of metachronous colorectal cancer in Lynch syndrome patients: a retrospective single-institutional study.

Stefano Signoroni¹, Maria Teresa Ricci¹, Alberto Morabito², Lucio Bertario¹ and Marco Vitellaro¹

1. Unit of Hereditary Digestive Tract Tumours, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy
2. University of Milan, Italy

Background: Lynch Syndrome (LS) subjects are characterized by high risk of colorectal cancers (CRCs) often synchronous and/or metachronous (MCRC). Surgery is still the milestone option for treatment. A total colectomy allows the reduction of MCRC risk, while a segmental resection provides better functional outcomes even though an intensive surveillance is mandatory. We investigated the risk factors of MCRC to define the subset of patients to strongly recommend an extended surgery.

Methods: Retrospective study of patients suspected for LS belonging to the Hereditary Colorectal Tumors Registry at INT, Milan, Italy. The cumulative risks of MCRC, age related, was calculated using the Kaplan-Meier method. Features significantly associated to MCRC were entered into a Cox proportional hazard regression model.

Results: 1346 CRC patients suspected for LS (M/F 1.23), 436 (32.4%) with a pathogenic variant in a mismatch repair (MMR) gene were identified. 159 developed a MCRC.

The cumulative incidence at 10, 20 and 30 years was 14.8%, 32% and 53.7% respectively. At the multivariate analysis the independent risk factors related to MCRC risk were: MLH1 (2.9 HR) and MSH2 (1.9 HR) pathogenic mutations; presence of colorectal adenomas (1.5 HR). The extended resection and female were related to a reduction of the risk.

Conclusions: In LS the MCRC is a long-term relevant risk (53.7 % at 30 years) linked to known risk factors which can be effective to assess tailored surgical treatments.

Ecografia addominale ed intestinale nei pazienti affetti da sindrome di Lynch, poliposi adenomatosa familiare e poliposi associata a MYH.

G Biscaglia¹, F. Terracciano¹, D Siena¹, AM Ippolito¹, F. Bossa¹, G. Losurdo², F. Urbano³, O Palmieri¹, A Panza¹, A Andriulli¹

¹ UOC di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva – IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza – San Giovanni Rotondo (FG)

² Scuola di Specializzazione in Gastroenterologia – Università ‘Aldo Moro’ - Bari

³ UOC di Radiologia – IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza – San Giovanni Rotondo (FG)

INTRODUZIONE

La sorveglianza dei pazienti affetti da sindrome di Lynch (LS), poliposi adenomatosa familiare (FAP), poliposi associata a MYH (MAP) è incentrata sulla colonscopia che ha dimostrato di essere efficace nel ridurre l'incidenza e la mortalità per le neoplasie del colon. Parziali e controversi sono i dati sulla utilità e le modalità di screening di altre neoplasie addominali; scarsi i dati sul ruolo dell'ecografia in questo ambito. Questo studio valuta l'utilizzo dell'ecografia addominale e delle anse intestinali nei soggetti con diagnosi clinica e/o genetica delle suddette sindromi.

PAZIENTI E METODI

Sono state valutate 84 ecografie addominali complete con associata ecografia delle anse intestinali eseguite in soggetti afferenti ad un singolo centro (44 LS, 36 FAP, 4 MAP). In 13 casi l'indicazione all'esame era basata su motivazioni cliniche (7 dolore addominale, 3 subocclusione, 3 altri sintomi d'allarme), in tutti gli altri si trattava di esami di sorveglianza. Sono stati esclusi esami ripetuti che presentavano risultati analoghi. Laddove eseguite indagini di II livello (TC o RM) si è effettuata una valutazione della concordanza

RISULTATI

In 24 casi (28,6 %) l'ecografia addominale ha riportato alterazioni patologiche o potenzialmente patologiche (6 LOS epatiche, 5 polipi colecisti, 4 LOS pancreatiche, 3 espansi di ndd, 2 colelitiasi, 2 incidentalomi surrenalici, 2 altro). Tali pazienti sono stati sottoposti ad una indagine di II livello (TC o RM). La concordanza su tutti gli organi esplorati dall'ecografia è stata del 78.8%, indice k di Cohen 0.6 (IC 95% 0.29-0.83), sensibilità 60%, specificità 94.4%, VPP 90%, VPN 74%. Per quanto concerne l'ecografia delle anse abbiamo riportato alterazioni in 9 casi (10,7%, 1 sospetta neoplasia ileale, 4 neoplasie del colon, 2 ispessimenti del tenue, 2 ispessimenti colici). In tali casi concordanza con TC o RM è stata del 87.9%, indice k Cohen 0.6 (IC 95% 0.24-0.95), sensibilità 57%, specificità 96%, VPP 80%, VPN 89%. Se si considerano i soli esami di sorveglianza le neoplasie accertate istologicamente sono state: 1 MTS epatiche da ca endometriale (LS), 1 ca in situ della colecisti (LS), due neoplasie pancreatiche (1 LS ed 1 FAP). Negli pazienti sintomatici, si sono riscontrate 4 neoplasie coliche (nessuna delle quali seguiva un programma di sorveglianza), 1 neoplasia pancreatica, 2 desmoidi addominali.

CONCLUSIONI

L'ecografia addominale è utile nell'identificare possibili neoplasie extracoloniche. L'ecografia intestinale è particolarmente utile nel paziente sintomatico. Buona la concordanza con metodiche di imaging radiologiche con costi e tempi di esecuzione inferiori. L'impatto di tali metodiche sulla incidenza e sulla sopravvivenza va valutato in ambito policentrico e stratificato per le principali entità cliniche.

FAP-related desmoid tumours (DT) treated with low dose chemotherapy: Results from a multicentre retrospective analysis

Bruno Vincenzi¹, Salvatore Provenzano², Antonella Brunello³, Giuseppe Badalamenti⁴, Margherita Nannini⁵, Toni Ibrahim⁶, Peter Hohenberger⁷, Silvia Gasperoni⁸, Andrea Napolitano¹, Marianna Silletta¹, Marco Vitellaro⁹, Angelo Paolo Dei Tos¹⁰, Daniele Santini¹, Giuseppe Tonini¹¹, Elena Palassini²

¹Department of Medical Oncology, University Campus Bio-Medico of Rome, Rome, Italy; ²Medical Oncology Unit 2, Medical Oncology Department, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy; ³Istituto Oncologico Veneto, IRCCS, Padova, Italy; ⁴Department of Surgical, Oncological, and Oral Sciences, Section of Medical Oncology, University of Palermo, Palermo, Italy; ⁵University of Bologna, Bologna, Italy; ⁶Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) IRCCS, Meldola, Italy; ⁷Division of Surgical Oncology and Thoracic Surgery, Mannheim University Medical Centre, University of Heidelberg, Mannheim, Germany; ⁸Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze, Italy; ¹University Campus Bio Medico of Rome, ROMA, Italy; ¹Department of Medical Oncology, Università Campus Bio-Medico, Rome, Italy; ⁹Surgical Department, Istituto Tumori Milano, Milano, IT; ¹⁰Department of Pathology, General Hospital of Treviso, Treviso, Italy; ¹Department of Medical Oncology, Campus Bio-Medico University of Rome, Rome, Italy; ¹¹Unit of Clinical Oncology, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy; ²Medical Oncology Unit 2, Medical Oncology Department, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy

Background: DTs are monoclonal neoplasms with fibroblastic-myofibroblastic differentiation. They represent the most common extra-intestinal manifestation of FAP and the first cause of death after colectomy, even in the absence of a metastatic potential. Data on the activity of chemotherapy in FAP-associated DTs are limited. We examined the activity of low-dose methotrexate (MTX) + vinca alkaloids. **Methods:** We retrospectively reviewed data from all patients (pts) treated with MTX + vinca alkaloids for FAP-associated DTs in 5 reference centres and in the context of the National Rare Cancer Network. **Results:** We identified 28 pts treated with MTX + vinca alkaloids. All pts had progressive disease before chemotherapy; 17 pts and 9 pts had previously received respectively surgery and/or systemic treatments. Chemotherapy was administered for a median duration of 11 months. According to RECIST, complete response, partial response, stable disease, and progressive disease were observed in 1, 17, 10, and 0 pts, respectively. The median progression-free survival (PFS) was 78 months; it was 124 months in responding pts. After chemotherapy withdrawal, MTX + vinca alkaloids rechallenge was offered to 11 pts with progressive disease. In these pts, we obtained a control rate of 100%, resulting in a median second PFS of 64 months. **Conclusions:** This is the largest series on the activity of low dose chemotherapy in FAP-related DTs, suggesting a very good activity of low dose chemotherapy in this very rare subset of pts.