

Identificazione di pazienti con sindromi tumorali ereditarie

Identificare i pazienti

- Considerando che la maggior parte dei tumori sono sporadici, come riconoscere le forme ereditarie familiari ?
- L'identificazione delle famiglie con sindromi tumorali familiari sarebbe relativamente semplice se:
 - tutti i geni per le sindromi fossero noti
 - tutti i malati di cancro di nuova diagnosi fossero sottoposti a screening mediante test genetici.
- Tuttavia, esistono barriere etiche, tecniche e finanziarie che limitano l'introduzione dello screening genetico di massa.

Identificare i pazienti

Per l'identificazione delle sindromi tumorali familiari nella maggior parte dei casi fa affidamento:

- sulla vigilanza dei medici sull'importanza della loro storia di cancro personale e familiare
- sulla consapevolezza delle famiglie dell'importanza della loro storia personale e familiare di cancro

Elementi chiave del processo diagnostico per la formulazione di una diagnosi differenziale di cancro ereditario sono da ricercare nella storia della famiglia

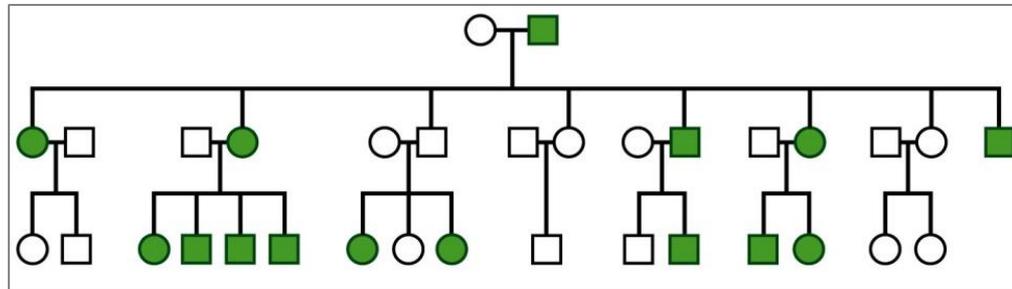
Alcuni indizi diagnostici possono essere facilmente osservati dal medico, altri devono essere attivamente ricercati

Indizi per diagnosticare una sindrome familiare

- Pedigree familiari
- Presenza di tumori rari in una famiglia
- Risultati anatomo patologici
- Presenza di caratteristici tumori benigni
- Altre caratteristiche non oncologiche

Indizi diagnostici: storia familiare

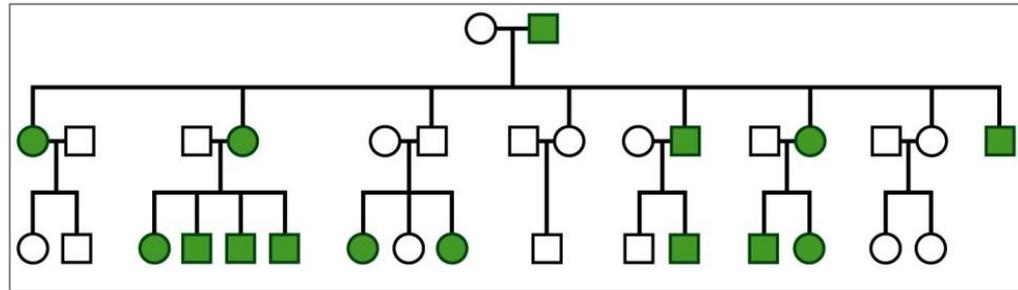
- Storia familiare di cancro: costruire ed interpretare il pedigree medico del paziente è cruciale
- La maggior parte delle sindromi tumorali familiari presenta un'eredità autosomica dominante,
- una storia familiare di un particolare tipo di cancro osservato in generazioni successive è indicativa di una sindrome,



- Soprattutto se l'età alla diagnosi è relativamente giovane.

Indizi diagnostici: storia familiare

- Storia familiare di cancro: ricostruire e interpretare il pedigree medico del paziente è cruciale



- L'indicazione di una sindrome di cancro familiare è più semplice da individuare quando i tipi di cancro osservati sono rari (ad es sarcomi o retinoblastoma, ecc.) piuttosto che tipi comuni come il carcinoma mammario.

Tumori Rari sono indizi

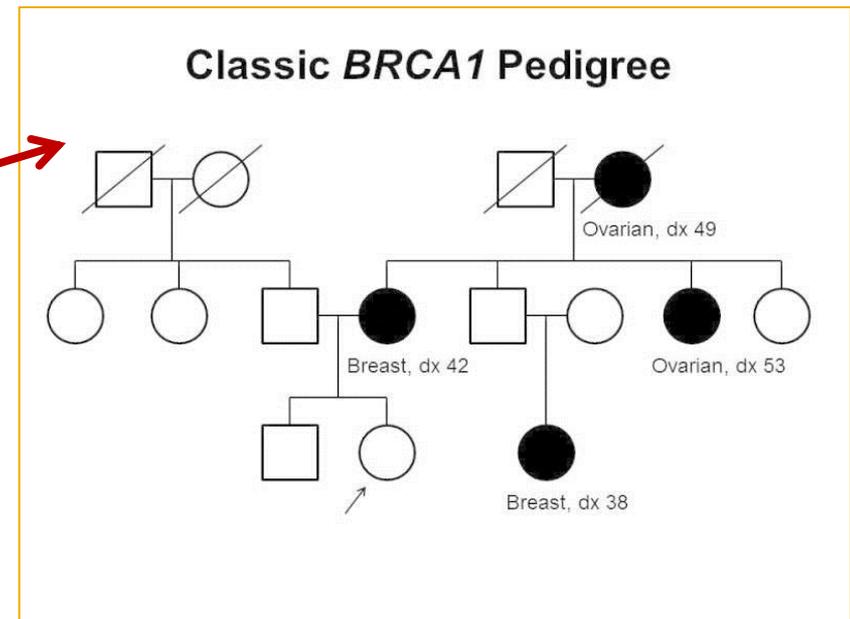
Alcuni rari tipi di cancro hanno un rischio superiore alla media di essere una manifestazione di una sindrome di cancro familiare

Tumor type	Syndrome
adenoma malignum of the cervix	Peutz-Jeghers syndrome
adrenocortical cancer in children	Li-Fraumeni syndrome
cardiac myxoma	Carney complex
dysplastic cerebellar gangliocytoma	Cowden syndrome (Lhermitte-Duclos)
choroid plexus carcinoma and papilloma	Li-Fraumeni syndrome
desmoids	familial adenomatous polyposis
hemangioblastoma	von Hippel-Lindau disease
medullary thyroid cancer	multiple endocrine neoplasia 2A and B (MEN2), familial medullary thyroid cancer
neurofibrosarcoma	neurofibromatosis 1
optic glioma	neurofibromatosis 1
paraganglioma	familial paraganglioma
pheochromocytoma	Multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2), von Hippel-Lindau disease, familial paraganglioma, neurofibromatosis 1
retinoblastoma	hereditary retinoblastoma
sebaceous gland carcinoma	Lynch syndrome (Muir-Torre variant)
vestibular schwannoma	neurofibromatosis 2
Wilms' tumor	Beckwith-Wiedemann syndrome, familial Wilms' tumor, mosaic variegated aneuploidy syndrome, Frasier syndrome, Perlman syndrome, WAGR, and others

Indizi Diagnostici: Combinazioni di tumori

- La comparsa di diversi tipi di cancro all'interno della stessa famiglia può suggerire fortemente un cancro ereditario se queste combinazioni sono associate a una sindrome

1. carcinoma mammario e ovarico e mutazioni BRCA1 o 2

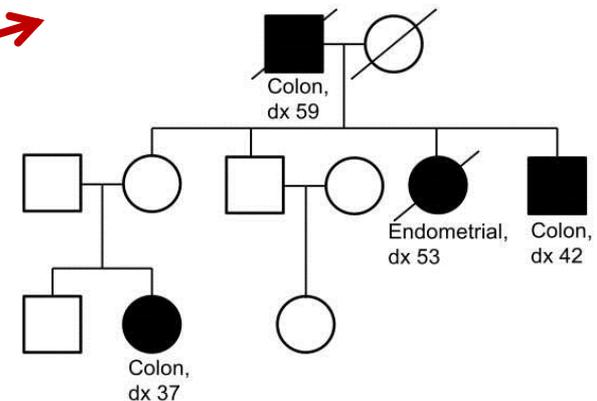


Indizi Diagnostici: Combinazioni di tumori

- La comparsa di diversi tipi di cancro all'interno della stessa famiglia può suggerire fortemente un cancro ereditario se queste combinazioni sono associate a una sindrome

1. carcinoma mammario e ovarico e mutazioni BRCA1 o 2
2. carcinoma del colon-retto e dell'endometrio nella sindrome di Lynch
3. carcinoma mammario e sarcoma nella sindrome di Li-Fraumeni
4. carcinoma gastrico di tipo diffuso e carcinoma mammario lobulare nel carcinoma gastrico diffuso ereditario

Lynch Syndrome Pedigree



1.

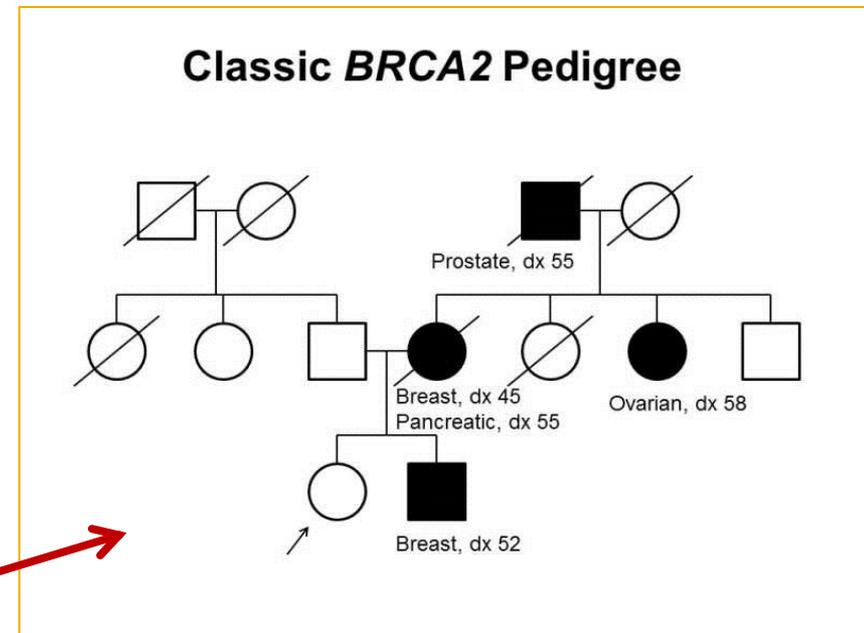
Indizi Diagnostici: Combinazioni di tumori

- La comparsa di diversi tipi di cancro all'interno della stessa famiglia può suggerire fortemente un cancro ereditario se queste combinazioni sono associate a una sindrome

1. carcinoma mammario e ovarico e mutazioni BRCA1 o 2
2. carcinoma del colon-retto e dell'endometrio nella sindrome di Lynch
3. carcinoma mammario e sarcoma nella sindrome di Li-Fraumeni
4. carcinoma gastrico di tipo diffuso e carcinoma mammario lobulare nel carcinoma gastrico diffuso ereditario

- Diagnosi di un tumore che colpisce prevalentemente un genere in un paziente di sesso opposto

1. carcinoma mammario nei maschi > BRCA2



Limitazioni dei pedigree familiari

- TUTTAVIA, una storia familiare di cancro positiva in sé non è sufficiente per diagnosticare una sindrome familiare di cancro con certezza, specialmente quando sono coinvolti tumori di tipo comune.
 - La probabilità da sola può essere causa di concentrazione di tumori a causa di: (1) dimensioni della famiglia >>> il numero di familiari non affetti e loro posizione nel pedigree sono importanti per valutare l'effettiva familiarità.
 - I fattori di rischio ambientale condivisi possono contribuire all'insorgenza familiare del cancro, ad es. un'abitudine familiare al fumo.

Limitazioni dei pedigree familiari

- Una diagnosi di cancro in tarda età NON esclude MAI completamente una sindrome familiare predisponente a cancro
- >>> nella maggior parte delle sindromi predisponenti a cancro il range di età alla diagnosi è ampio

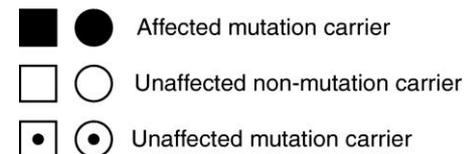
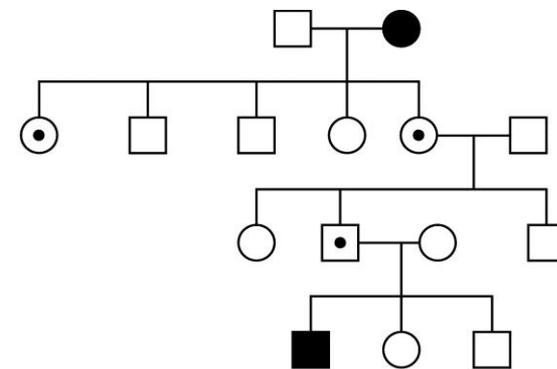
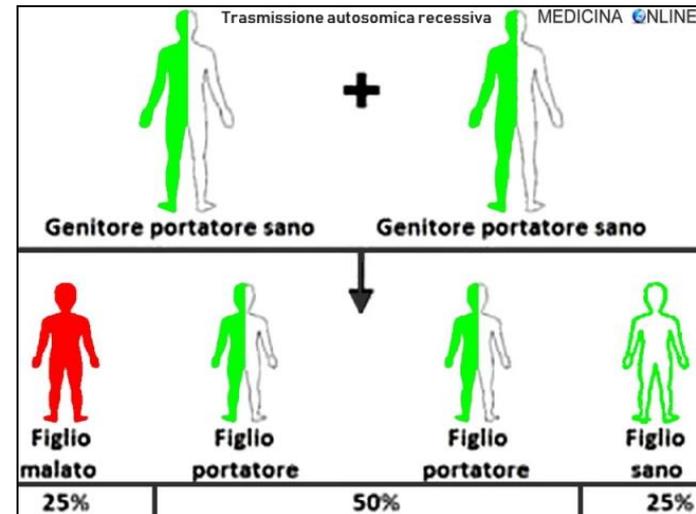
Limitazioni dei pedigree familiari

Anche una storia familiare negativa di cancro non esclude una sindrome di cancro familiare per diversi motivi.

- Praticamente le mutazioni germinali coinvolte nel cancro ereditario hanno una penetranza di solito < 100%.
- Le famiglie possono essere piccole o non informative a causa di:
 1. mancanza di conoscenza della storia familiare,
 2. morte di genitori e altri parenti in età relativamente giovane per cause diverse da cancro,
 3. un piccolo numero di parenti femmine di un probando con carcinoma mammario o ovarico.
 4. i malati di cancro potrebbero avere una mutazione de novo, e quindi essere i primi nella loro famiglia con una sindrome.

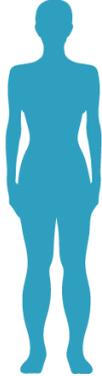
Limitazioni dei pedigree familiari

- Apparenti singoli casi in una famiglia potrebbero essere dovuti ad una sindrome con una diversa modalità di eredità:
1. autosomica recessiva (ad es. nella poliposi associata a *MUTYH*)
 2. imprinting genomico (ad es. nel paraganglioma familiare associato al gene *SDHD*)



Indizi Anatomico Patologici

- I referti anatomico-patologici possono fornire dettagli importanti:
 1. fenotipo basale e tripla negatività (ER, PR, HER2) del carcinoma mammario associato a mutazioni **BRCA1**
 2. linfociti tumorali infiltranti nel carcinoma del colon-retto associati alla sindrome di **Lynch** e alla poliposi associata a mutazioni **MUTYH**.

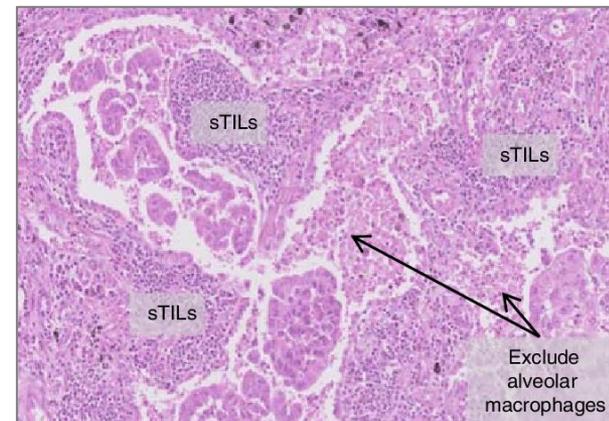


HR-/HER2-

aka "Triple Negative"

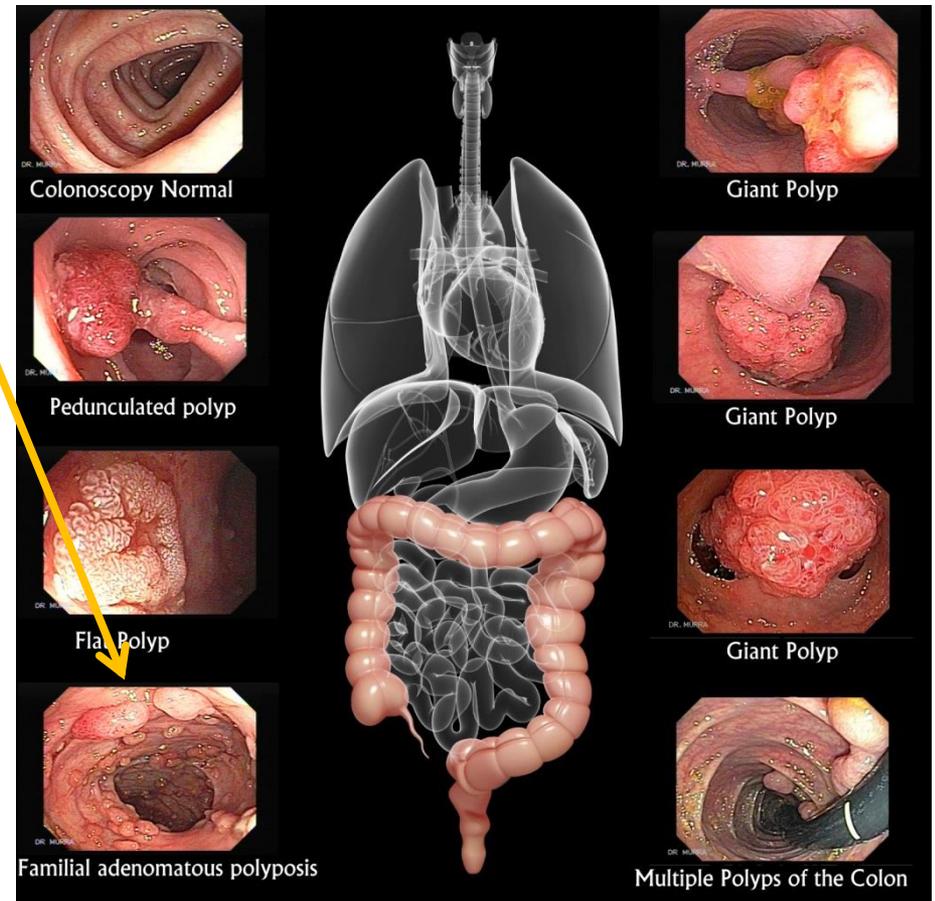
13% of all breast cancer cases

- Can be aggressive and difficult to treat
- Non-Hispanic blacks have highest rate of this subtype at every age and poverty level



Indizi addizionali: tumori benigni

- La comparsa di tumori benigni può segnalare una sindrome tumorale familiare.
- Più di 10 polipi adenomatosi del colon-retto dovrebbero indurre in considerazione la poliposi adenomatosa familiare e, a seconda del pedigree, per la poliposi adenomatosa associata al MUTYH autosomica recessiva.



Indizi addizionali: tumori benigni

- La comparsa di tumori benigni può segnalare una sindrome tumorale familiare.
- Polipi amartomatosi multipli suggeriscono sindromi da poliposi amartomatosa di tipo giovanile o di Peutz-Jegher.



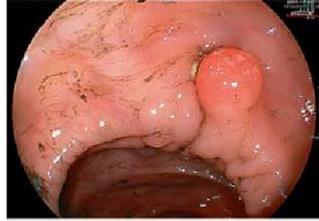
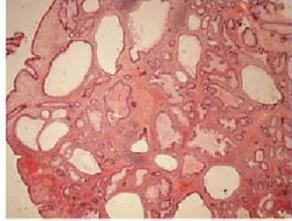
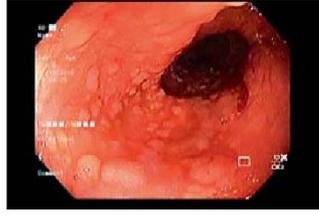
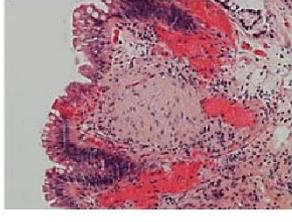
Amartoma del colon

- Crescita anormale di tessuto normale
- Principalmente tessuto connettivo
- Vascolarizzato
- Potenzialmente precursore di CRC

Indizi aggiuntivi: tumori benigni

Le sindromi amartomatose includono:

- Sindrome di Peutz Jeghers
- Poliposi giovanile
- Malattia di Cowden

Sindrome	Phenotype	Endoscopy	Histology	Gene
Peutz-Jeghers syndrome	Muco-cutaneous pigmentation Gastro-intestinal hamartomatous polyps Colorectal, pancreatic, gynecological cancers			STK11
Juvenile polyposis	Digestive hamartomatous polyps Gastro-intestinal cancers			SMAD4, BMPR1A
Cowden disease	Colonic hamartomatous polyps Glycogenic acanthosis of esophagus Thyroid, breast, uterine lesions Skin lesions			PTEN

Indizi addizionali: tumori benigni

- La comparsa di tumori benigni può segnalare una sindrome tumorale familiare.
- La presenza di numerosi nevi atipici, displastici, della pelle è suggestiva di melanoma ereditario



Indizi addizionali: tumori benigni

- La comparsa di tumori benigni può segnalare una sindrome tumorale familiare
- Tumori cutanei benigni come neurofibromi e trichilemmomi suggeriscono rispettivamente neurofibromatosi e sindrome di Cowden



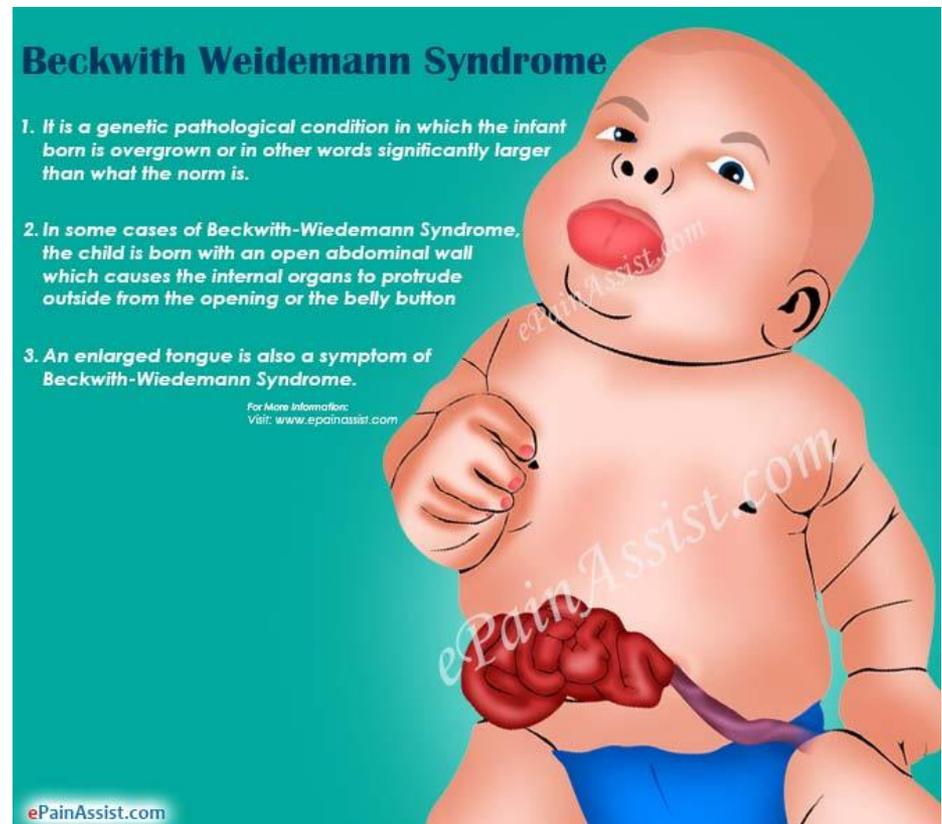
neurofibroma



trichilemmoma

Indizi da caratteri non-oncologici

- Il tumore di Wilms è frequente nella sindrome da crescita eccessiva di Beckwith-Wiedemann



Indizi da caratteri non-oncologici

- Macrocefalia e papillomi della lingua possono essere segni della sindrome di Cowden (associata a carcinoma mammario, carcinoma tiroideo e altri tipi di tumore)



Indizi da caratteri non-oncologici

- Indizi cutanei: le macchie di Café-au-lait sono osservate in alcune condizioni genetiche, tra cui neurofibromatosi, anemia di Fanconi



Indizi da caratteri non-oncologici

- Indizi cutanei: nella sindrome di Peutz-Jeghers si può osservare una pigmentazione a chiazze della pelle e della mucosa orale



Riepilogo: importanza dei dettagli

A seconda dei risultati,
l'insieme delle caratteristiche osservate in un malato di cancro porta alle seguenti indicazioni:

1. Rassicurare il paziente che è improbabile che il cancro sia ereditario,
2. Proporre un test del DNA,
3. Diagnosticare l'ereditarietà sulla sola base di criteri clinici e di storia familiare



- Nel caso in cui non sia stato stabilito alcun legame certo con una sindrome di cancro familiare
- Una concentrazione di tumori comuni, come il carcinoma mammario o del colon-retto, può comunque essere segno di un rischio di cancro familiare significativamente aumentato
- Il paziente può comunque entrare in un programma di sorveglianza oncologica

The Familial Cancer Database (FaCD)

- The Familial Cancer Database (www.facd.info) è stato sviluppato come strumento per supportare la diagnosi differenziale genetica delle sindromi tumorali

Find syndromes		How to search for syndromes
All symptoms	<input type="button" value="Show symptoms by system"/>	Selected symptoms
<input type="text" value="colo"/> <input type="button" value="Find Symptom"/>		[No symptoms selected yet]
SymptomName		<input type="button" value="Find narrow"/> <input type="button" value="Find wide"/>
colon cancer	Add	
colonic lipoma	Add	
colorectal adenomas	Add	
colorectal adenomatous polyps	Add	
colorectal cancer	Add	
colorectal carcinoid	Add	
colorectal hamartomatous polyps	Add	
colorectal hyperplastic polyps	Add	
colorectal neuromas	Add	
colorectal polyps	Add	
colorectal stromal tumor	Add	
colorectal tumor	Add	
eye, coloboma of the	Add	
serrated adenomas, colorectal	Add	

- Filmato FaCD

The Familial Cancer Database (FaCD)

- <http://www.familialcancerdatabase.nl/default.aspx>
- L'obiettivo del FaCD è aiutare i medici e i consulenti genetici a fare una diagnosi genetica differenziale nei pazienti oncologici.
- Nonché riconoscere lo spettro tumorale associato a disturbi ereditari diagnosticati nei loro pazienti.
- FaCD non è un sistema esperto, ma uno strumento per esperti.
- Non sostituisce la consulenza di un esperto sulla genetica clinica del cancro.

Fine
