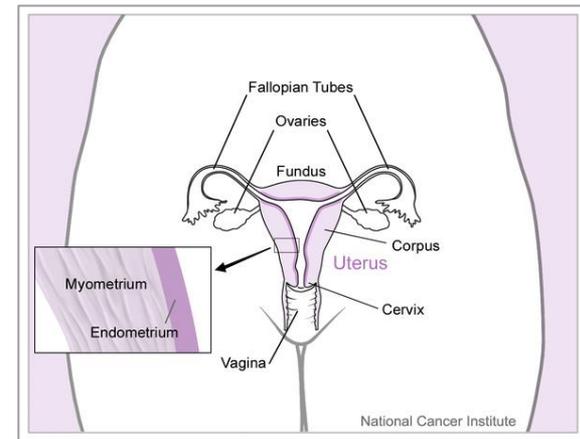
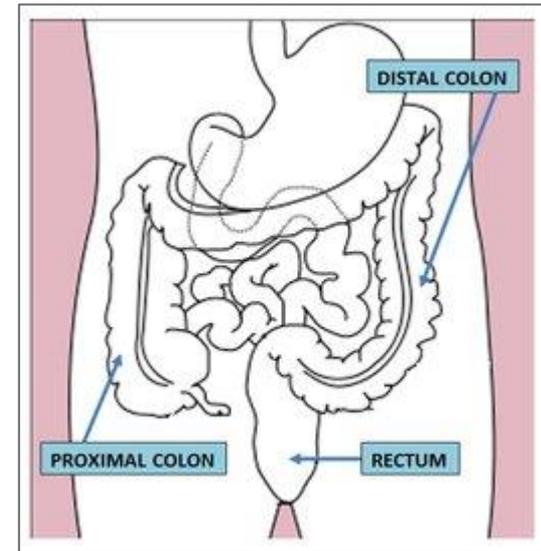


**Sindrome di Lynch
o Hereditary Non Polyposis Colon
Cancer (HNPCC)**

Generalità

- La sindrome di Lynch è una malattia ereditaria che **augmenta il rischio di molti tipi di tumore**, in particolare:
- **tumori del colon e del retto**: prevalentemente al colon prossimale.
- tumori dello stomaco, dell'intestino tenue, del fegato, dei dotti della cistifellea, del tratto urinario superiore, del cervello e della pelle.
- Inoltre, le donne con sindrome di Lynch hanno un **alto rischio di cancro al endometrio e alle ovaie**
- Gli individui affetti da sindrome di Lynch generalmente **sviluppano i tumori ad una età compresa tra 40-60 anni**.



Frequenza

Tipo di tumore	Rischio cumulativo (%)
Colon-rettale	52-58
Endometriale	25-60
Gastrico	6-12
Ovarico	4-10

Circa il 3-5% dei tumori al colon retto sono attribuibili alla
Sindrome di Lynch

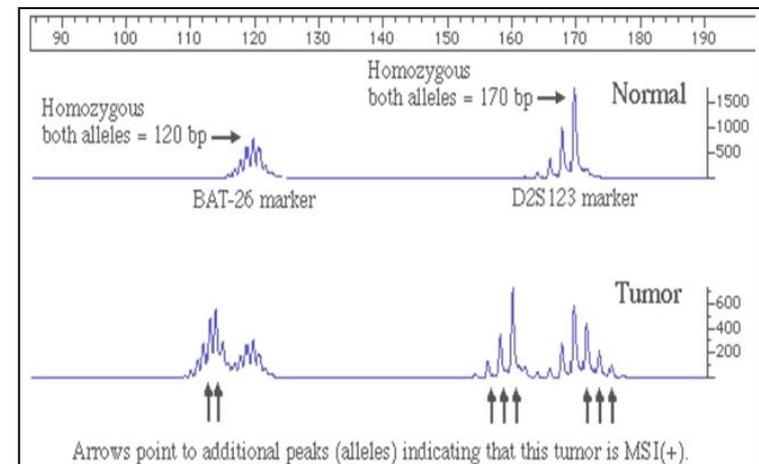
Characteristic	HNPCC
Frequency of the trait	1 in every 200–400 individuals
Germline mutation	<i>hMLH1</i> , <i>hMSH2</i> , <i>hPMS1</i> , <i>hPMS2</i> , <i>hMSH6</i> , and <i>TGFBRII</i>
Mode of transmission	Autosomal dominant
Gene function	DNA mismatch repair ^b
Penetrance	90% (80% lifetime CRC risk)
Predominant location of CRCs	Proximal (right) colon
Median age at CRC diagnosis	43 yr
Multiple 1° (synchronous and metachronous) CRCs	Frequent
Adenomas (polyps)	Discrete adenomas with anatomic distribution and number similar to the general population. Adenomas are often large and villous with high-grade dysplasia. Adenoma to carcinoma interval is accelerated (2–3 yr).
Extracolonic features	Increased risk for other tumors including endometrial (lifetime risk = 20–43%), ovarian (RR = 3.5), gastric (RR = 4.1), small bowel (RR = 25.0), hepatobiliary (RR = 4.9), ureteral (RR = 22.0), and renal (RR = 3.2) carcinomas.

Alterazioni geniche

- Il segno distintivo di HNPCC è la riparazione difettosa del DNA mismatch,
- I 4 geni principali coinvolti nel HNPCC sono MSH2, MLH1, MSH6 e PMS2

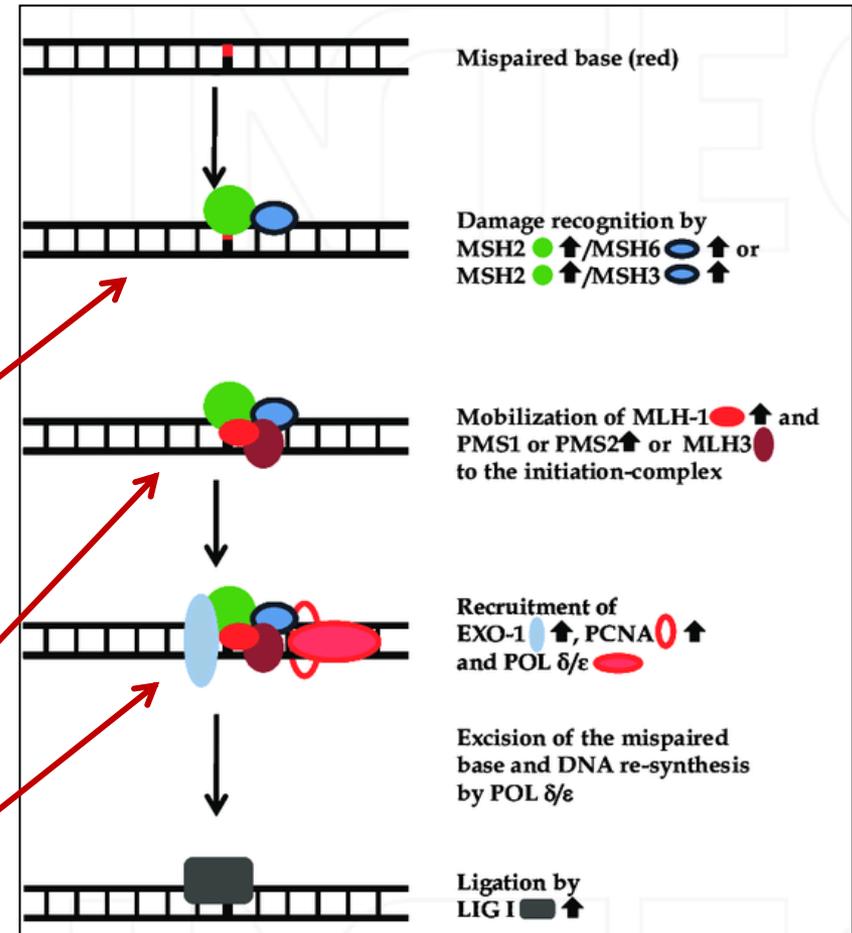
Geni	Cromosoma	Frequenza di mutazioni
MSH2	2p22	60%
MLH1	3p21	30%
MSH6	2p16	7-10%
PMS2	7p22	infrequente
PMS1	2q31-q33	infrequente
TGFBR2	3p22	infrequente

- Questo difetto porta all'instabilità dei microsatelliti, detto anche MSI-H, evidenziabile da cambiamenti nella lunghezza di ripetizioni dinucleotidiche CACACACACA



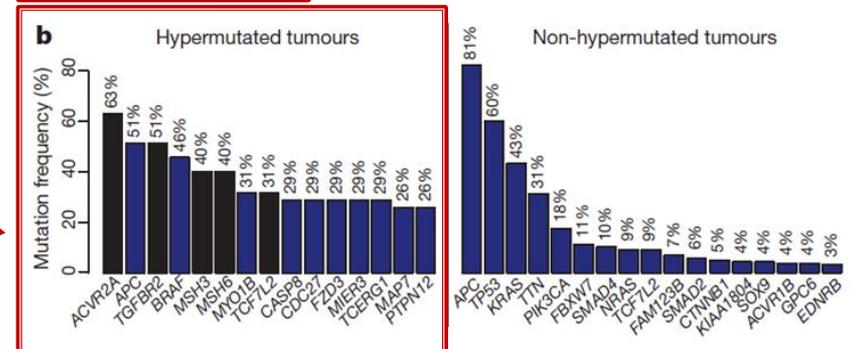
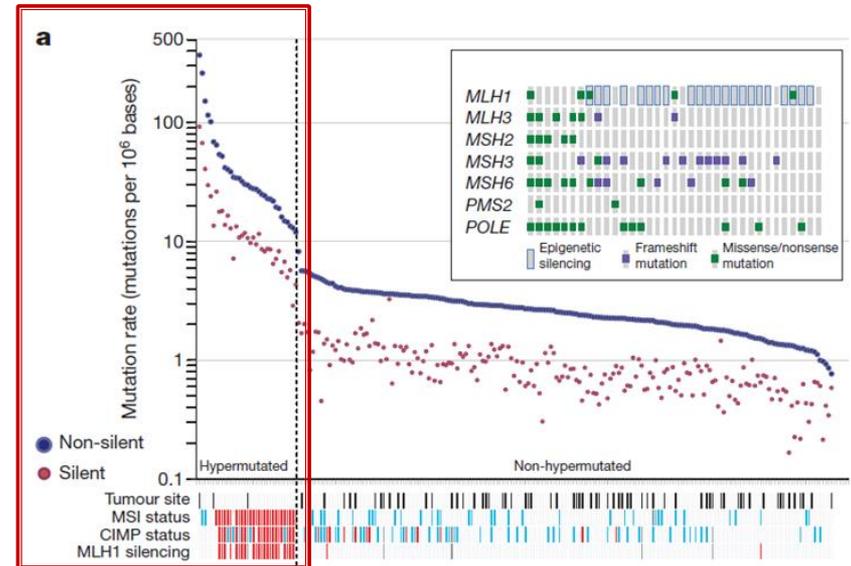
Fisiopatologia

- I 4 geni principali coinvolti nella sindrome di Lynch sono MSH2, MLH1, MSH6 e PMS2
- I geni MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2 codificano per proteine coinvolte nel *mismatch repair*, errori che si accumulano durante la duplicazione del DNA.
- La proteina MSH2 dimerizza con MSH6, per identificare i *mismatch*, cioè gli appaiamenti di basi sbagliati
- La proteina MLH1 dimerizza con PMS2 per formare MutL α , che coordina il legame di altre proteine coinvolte nella riparazione,
- come DNA elicasi, proteina di legame del DNA a singolo filamento (RPA) e DNA polimerasi



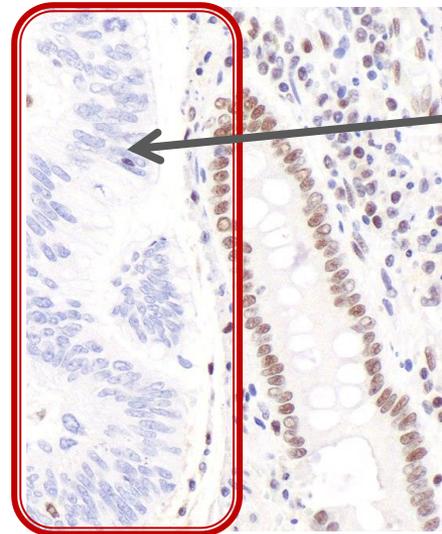
Fisiopatologia

- Il segno distintivo di HNPCC è la riparazione difettosa del DNA mismatch,
- Mutazioni inattivanti anche in uno solo dei geni MSH2, MLH1, MSH6 e PMS2 impediscono la corretta riparazione degli errori di replicazione del DNA.
- Tale inefficace riparazione degli errori porta ad accumulo di mutazioni in tutto il genoma ed incrementa la probabilità di alterazioni in proto-oncogeni o in oncosoppressori, capaci di promuovere il cancro.

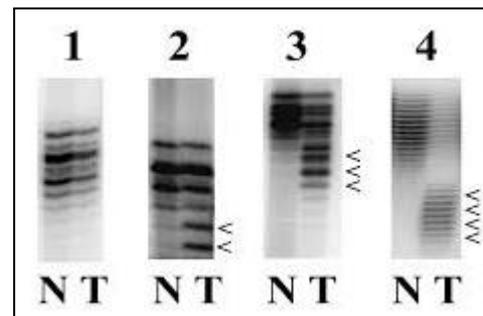


Diagnosi

- Indagini immunocistochemiche evidenziano la perdita di espressione di proteine (MLH1, MSH2, MSH2, PMS2) implicate nel *mismatch repair*
- L'analisi dei microsatelliti può indicare il difetto nel processo di *mismatch repair* e portare ad indagini su pedigree familiare ed indagini molecolari per identificare mutazioni germinali



Adenocarcinoma colon rettale con perdita di espressione di MLH1. E' evidente la differenza con le cellule normali vicine

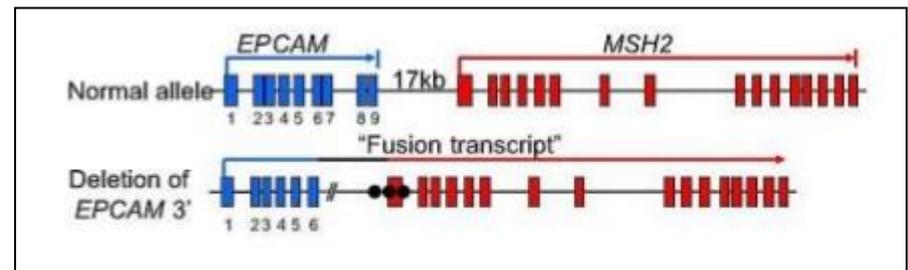


Instabilità dei microsatelliti in tumori di individui con sindrome di Lynch. T=tumore; N=tessuto normale

Diagnosi

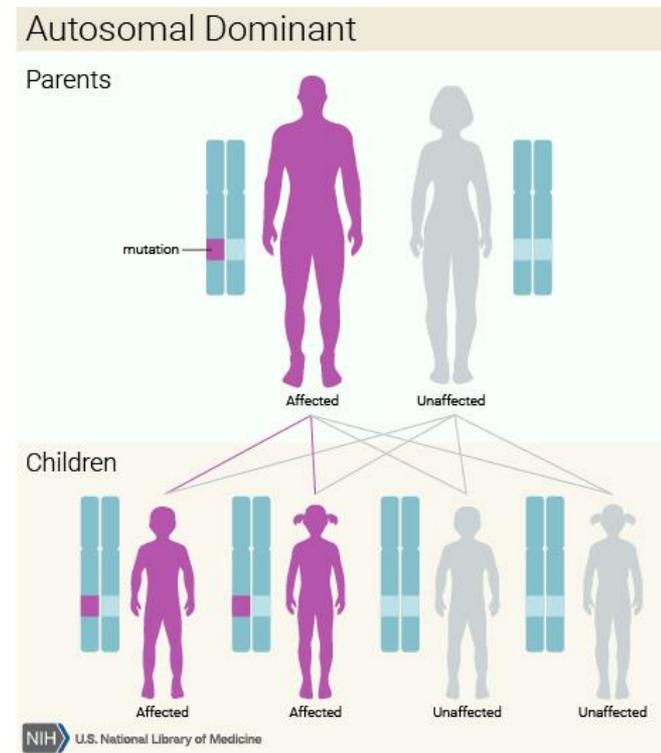
- Indagini molecolari di sequenza nucleotidica tramite pannelli genici che includano almeno *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, e *PMS2* →
- Analisi della delezione del gene *EPCAM* è anche indicata (si tratta di un gene vicino a *MSH2* la cui delezione impatta sull'espressione di *MSH2*)

		Breast	Ovarian	Colorectal	Endometrial	Melanoma	Pancreatic	Gastric	Prostate	Other cancers
Hereditary Breast-Ovarian Cancer	<i>BRCA1</i>	■	■				■		■	
	<i>BRCA2</i>		■				■			■
	<i>ATM</i>									
	<i>CHEK2</i>									
	<i>PALB2</i>						■			
	<i>BARD1</i>								■	
	<i>NBN</i>	■								
	<i>BRIP1</i>		■							
	<i>RAD51C</i>		■							
	<i>RAD51D</i>		■							
Lynch Syndrome	<i>MLH1</i>		■	■	■		■			■
	<i>MSH2</i>		■	■	■		■			■
	<i>EPCAM</i>		■	■	■		■			■
	<i>MSH6</i>		■	■	■		■			■
	<i>PMS2</i>		■	■	■		■			■
Non-Lynch Colorectal	<i>APC</i>			■						■
	<i>MUTYH</i>			■						■
	<i>BMPR1A</i>			■						■
Other Mixed Syndromes	<i>TP53</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>PTEN</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>STK11</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Melanoma / Pancreatic	<i>CDH1</i>	■		■				■		■
	<i>CDKN2A</i>					■	■			
	<i>CDK4</i>					■	■			



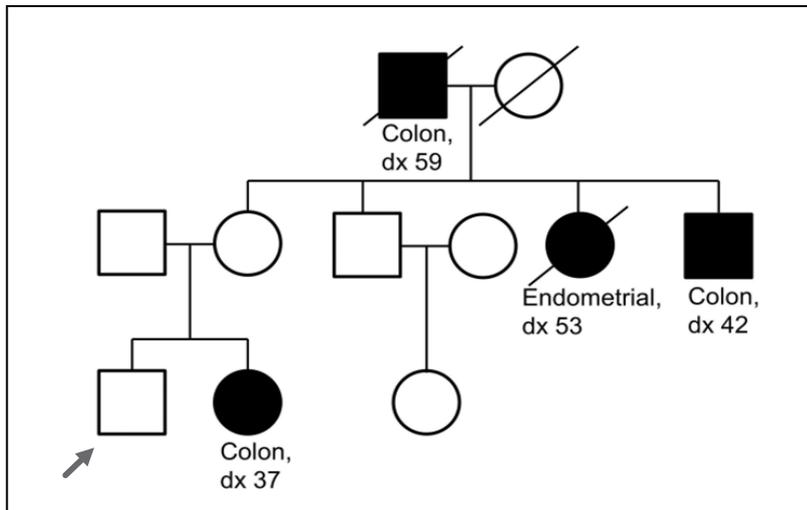
Trasmissione ereditaria

- Il rischio di cancro della sindrome di Lynch è ereditato in maniera autosomica dominante: una copia del gene alterato è sufficiente per aumentare il rischio di cancro.
- È importante notare che le persone ereditano un aumentato rischio di cancro, non la malattia stessa.
- La malattia presenta una penetranza incompleta: complessivamente 80-90% (50-60% per il carcinoma colon-rettale)



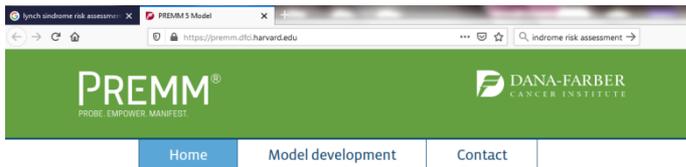
L'insorgenza di tumori è generalmente ad una età compresa tra i 40 ed i 60 anni

Counseling genetico



- Vista la storia familiare, il consultando indicato dalla freccia chiede di conoscere quale sia il rischio di essere portatore di un gene predisponente al cancro e conseguentemente la probabilità di trasmetterlo alla progenie.
- Considerando la tipologia di tumori, la famiglia potrebbe essere una Lynch.
- Se una mutazione in MSH2 o altri geni fosse nota nella famiglia, sarebbe semplice svolgere un'indagine molecolare per fornire una risposta certa al consultando.
- In assenza di tale informazione, vi sono algoritmi predittivi utilizzabili
- Ad esempio PREMM (Dana Farber Cancer Institute)

L'algoritmo predittivo PREMM₅



The PREMM₅ model is a clinical prediction algorithm that estimates the cumulative probability of an individual carrying a germline mutation in the *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, or *EPCAM* genes. Mutations in these genes cause Lynch syndrome, an inherited cancer predisposition syndrome.

PREMM₅ MODEL | LYNCH SYNDROME

<https://premm.dfci.harvard.edu/>

Overall predicted probability of *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, or *EPCAM* mutation

23.6%

If the overall predicted probability is $\geq 2.5\%$

Referral for genetic evaluation is recommended. This may include tumor sample microsatellite instability (MSI) or immunohistochemistry (IHC) testing, genetic counseling, and/or germline genetic testing. (Kastrinos F. et al. Development and validation of the PREMM₅ model for comprehensive risk assessment of Lynch syndrome. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 May 10. Advance online publication. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.6120. PREMM₅ JCO)

Nel caso del consultando precedente, il rischio di essere portatore di un gene di rischio è del 23.6%

Se il rischio è superiore al 2.5%, l'indicazione è di svolgere indagini diagnostiche più approfondite, inclusa la ricerca di mutazioni germinali in geni del *mismatch repair*.

Sorveglianza e Management

■ Per portatori non affetti (genotipo noto)

- Colonscopia ogni 1-2 anni
- Per donne: esame ginecologico annuale a partire dai 25 anni; screening ecografico ed eco-doppler per carcinoma ovarico; ricerca del biomarcatore CA-125

■ Membro di famiglia a rischio (genotipo non noto)

- Colonscopia ogni 2-3 anni
- Per donne: esame ginecologico annuale, a partire dai 30-35 anni

Trattamenti terapeutici e preventivi

- La chirurgia rimane l'approccio terapeutico principale per la rimozione dei tumori che insorgono nei pazienti con sindrome di Lynch
- Rimozione di utero, ovaio e tube del Falloppio: opzione come profilassi
- Terapia adiuvante sistemica post intervento è basata principalmente sull'uso di 5-fluorouracile (5-FU).
- Immunoterapia basata su anticorpi anti-PD1 sembra essere efficace nei tumori MSI-H

Prevenzione

- Come profilassi, è stato descritto che l'uso di aspirina per almeno 4 anni ha un effetto protettivo sullo sviluppo di tumori del colon-retto nei pazienti con sindrome di Lynch.
- Tuttavia, molti individui non possono tollerare l'uso prolungato di aspirina a causa di gravi effetti collaterali, quali ulcera gastrica, sanguinamenti, angioedema, ecc.

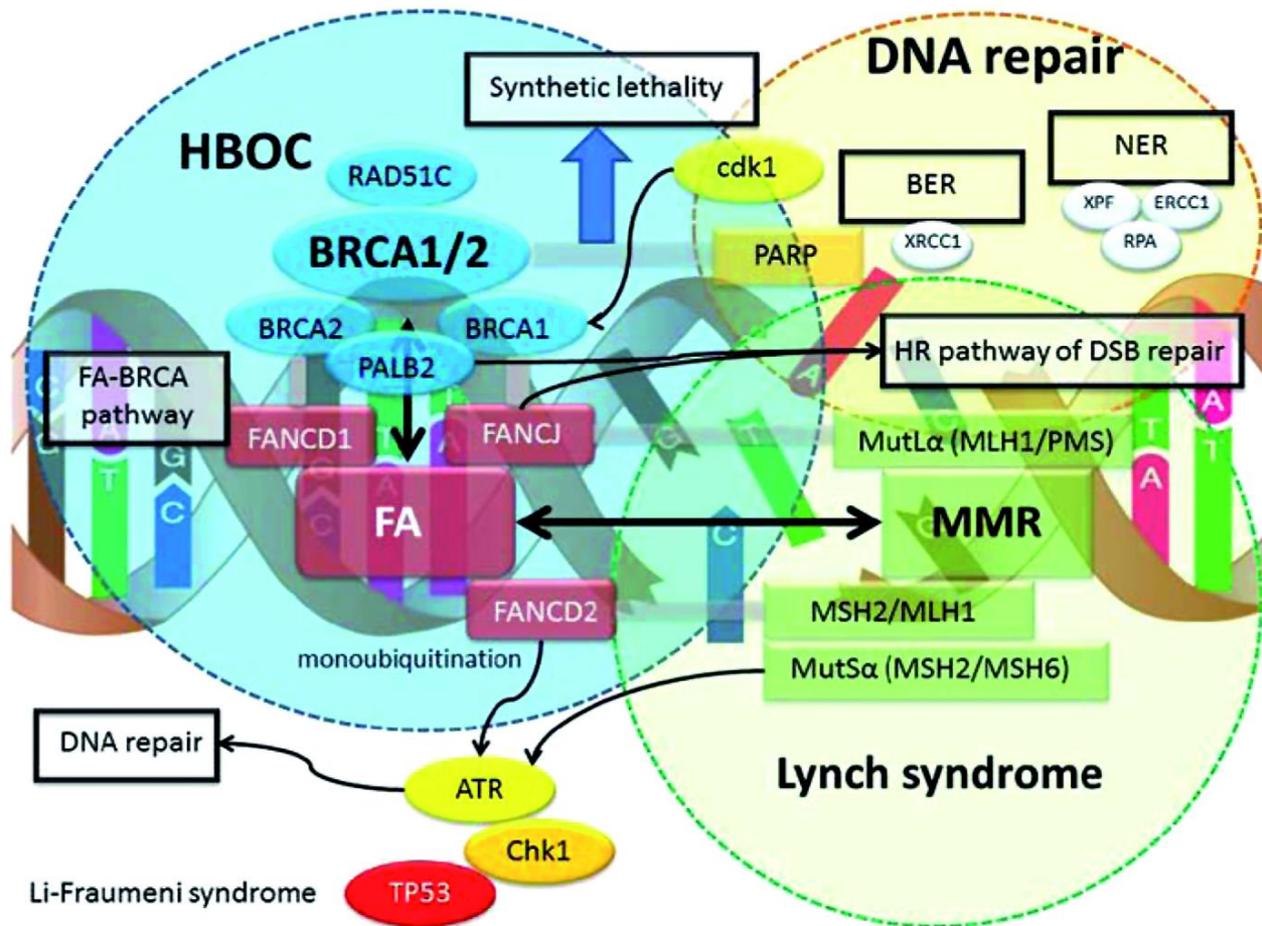


Conoscenze e competenze in sintesi

- Caratteristiche della sindrome di Lynch o HNPCC
- L'importanza dei geni del mismatch repair: MSH₂, MLH₁, MSH₆, PMS₂
- Il ruolo dei prodotti di tali geni nella riparazione del DNA
- Gli approcci per diagnosticare HNPCC

- Il counseling genetico con gli strumenti informatici utili allo scopo
- La sorveglianza ed il management dei pazienti
- Gli approcci terapeutici e di prevenzione

Sovrapposizione di fenotipi tra diverse sindromi tumorali



Fine