



**Le sindromi genetiche oncologiche
Scenari di vera prevenzione
Un futuro possibile**

Stefania Sciallero
Oncologia Medica 1,
IRCCS Ospedale Policlinico San Martino
Genova

- Familiarità e sindromi ereditarie
- Scenari di prevenzione:
l'esempio della sindrome di Lynch
- Futuro prossimo

Perché chiedere la familiarità

ASCO policy statement update:
genetic testing for cancer susceptibility

JCO 1996

Sindromi clinicamente rilevanti:

- criteri di sospetto (età, ca multipli, fam)
- test genetico interpretabile
- accettata utilità clinica

ASCO policy statement update:
genetic testing for cancer susceptibility

JCO 2003 & 2010 & 2015

Come chiedere la familiarità

Solo I & II grado

- linea (paterna o materna)
- tipo di cancro
- età

(es. Zia materna, CRC, a 40 anni)

Sospetto

Ca in ≥ 2 parenti (1° / 2°)

- stesso ramo parentale
- almeno uno giovane

Sindromi ereditarie di predisposizione al cancro: non rare in assoluto

Tipo di cancro	Nuovi casi/2017*	Ca ereditari stimati (%)	Ca ereditari stimati (N)
colon	130,000	5%	6,500
endometrio	60,000	5%	3,000
ovaio	20,000	20%	4,000
mammella	255,000	5%	12,000
TOTALE			25,500

esofago	17,000 *
stomaco	28,000 *

*stime arrotondate USA ACS data : Siegel, Cancer Statistics 2017

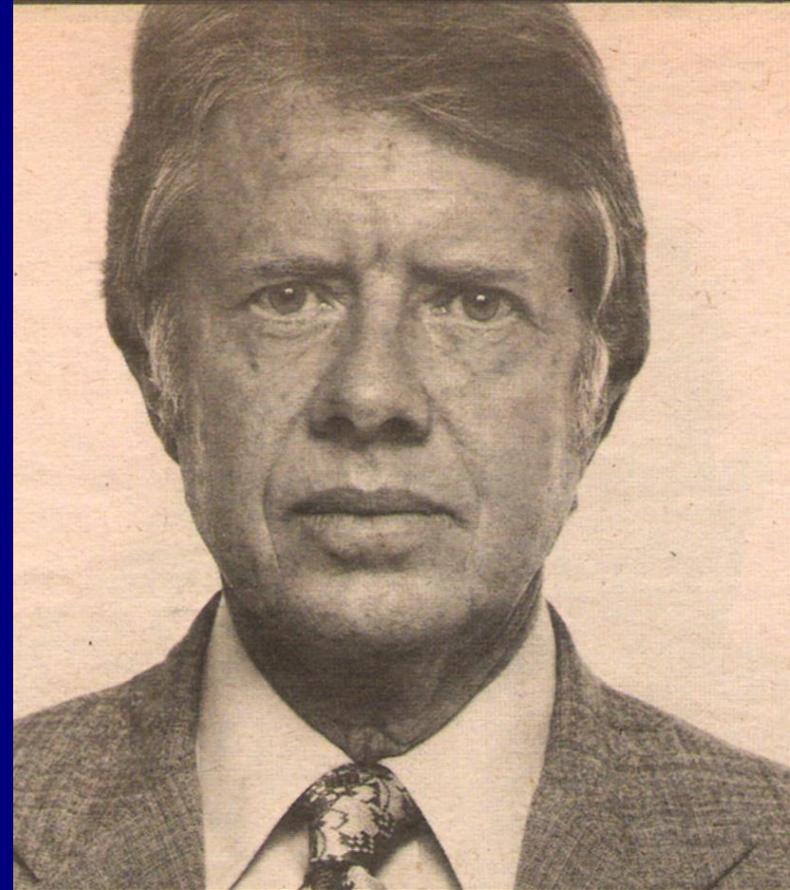
- Familiarità e sindromi ereditarie
- Scenari di prevenzione:
l'esempio della sindrome di Lynch
- Futuro prossimo

Sindrome ca gastrico ereditario



Kupfer, Gastroenterology 2017

Sindrome ca pancreas ereditario



Yurgelun, ASCO 2017
Vilar, ASCO 2017

Sindrome BRCA1-2

JCO Dec 2017 Editorial
Hughes KS



1,5 milione sopravvivenenti a ca mammella e ovaio
eleggibili per test genetico in USA

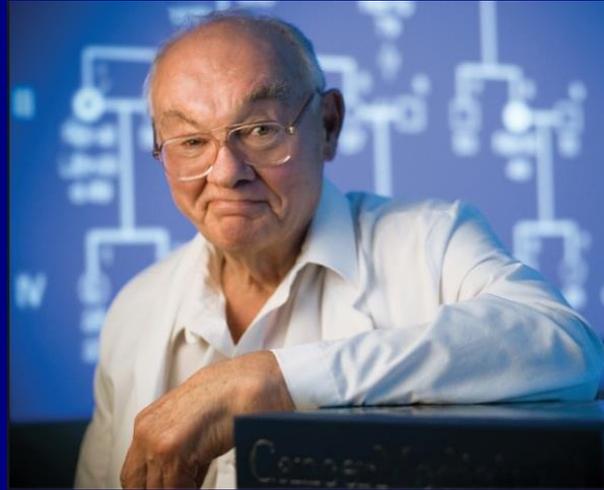


14% testate



≈1,2 milione pazienti non testate in USA

Sindrome di Lynch

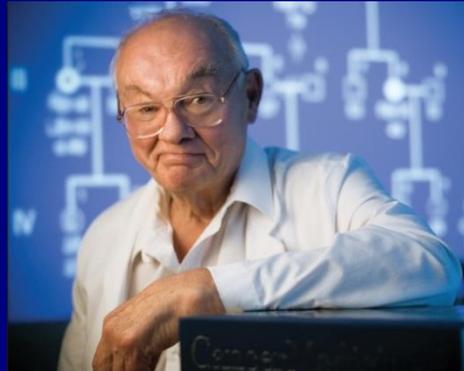


≈1 milione di individui in USA hanno la S.Lynch
ma la maggior parte non sa di averla

Kastrinos, JCO 2017

Sindrome di Lynch

mutazione geni MisMatch Repair (MMR): MLH1, MSH2, MSH6, PMS2



- Età < 50 aa
- Fam: ≥ 2 parenti
- d-MMR

Prevenzione

- Riduzione mortalità 70 % (parenti)
- Riduzione secondi tumori (pazienti)

Terapia immunologica

Screening Universale

FDA 2017

NICE

ASCO

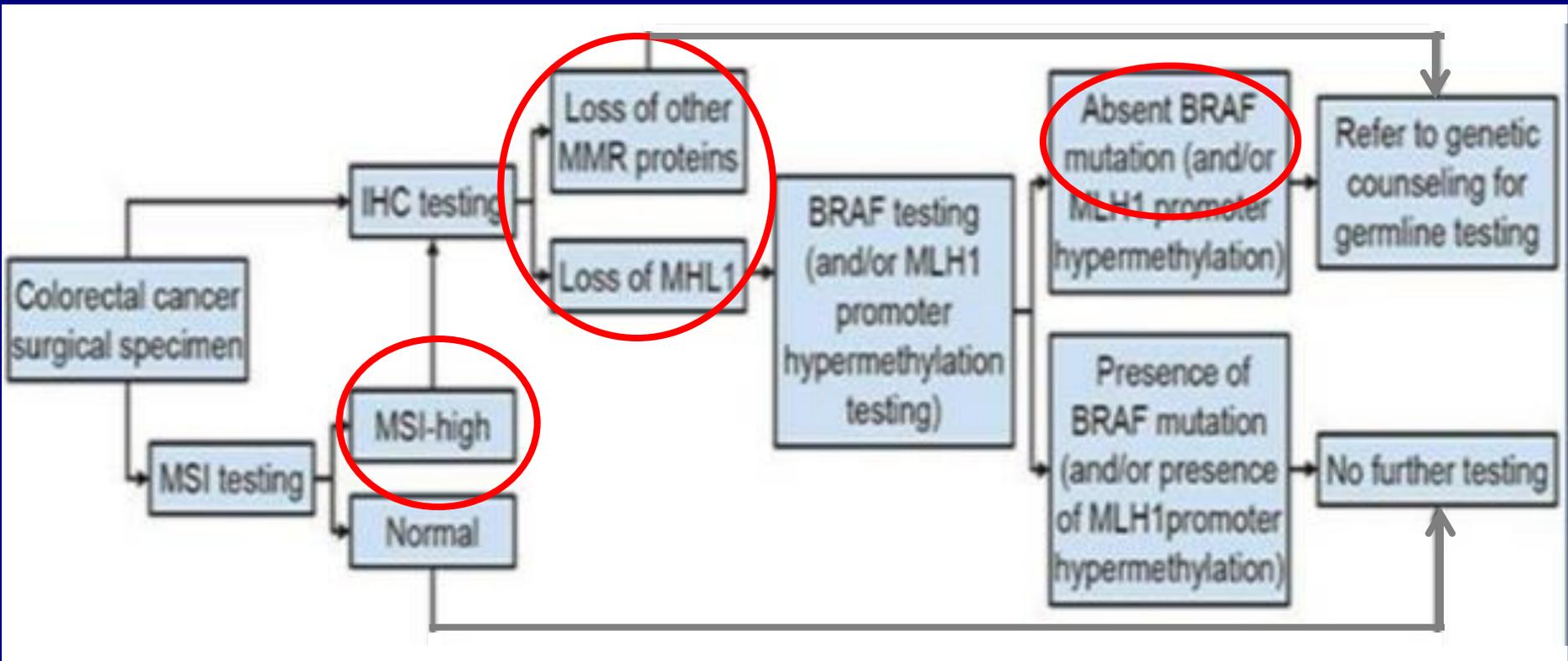
Feb '17

Mag '17

ASCO-ESMO Guidelines: Stoffel, JCO2015; Sinicrope, NEJMed 2018

Screening Universale

Pre-screening: d-MMR sul tessuto tumorale



Se BRAF mutato no S.Lynch

Lenz, ASCO 2017

TERAPIA d-MMR

Immunoterapia IV stadio CRC e altri ca
(3a, 2a, 1a linea)

IMMUNOTERAPIA IV stadio: 3a linea

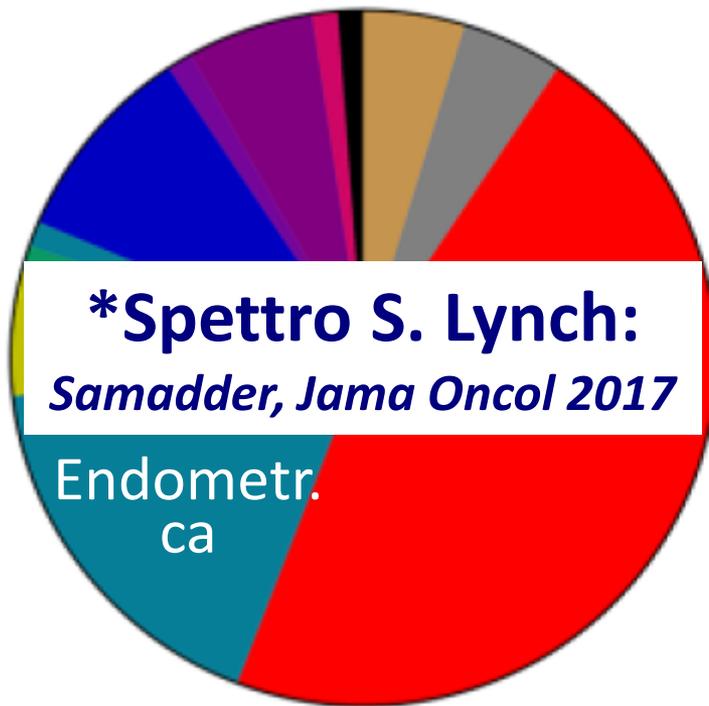
Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade

Le, Science 2017

Tipo di risposta	Pazienti (n=86) 12 tipi cancro d-MMR
CR	21 %
DCR	77 %
2-y PFS rate	53%
2-y OS rate	64%

Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade

12 dMMR tipi ca ; N=86 pz pretrattati



- * Ampulla of Vater
- * Cholangiocarcinoma
- * Colorectal
- * Endometrial cancer
- * Gastroesophageal
- * Neuroendocrine
- * Osteosarcoma
- * Pancreas
- * Prostate
- * Small Intestine
- * Thyroid
- * Unknown Primary

Target Lesions: Endometrial

d-MMR → pembrolizumab



Le, ASCO 2017

**Genetic Counseling and Testing
in Endometrial Cancer**
Are We Capturing High-Risk Women?

- Età < 50 aa
- Fam: ≥ 2 parenti
- d-MMR

Test genetico ca endometrio: 28%

Lee # 1503, ASCO 2017

Test genetico ca coloretta: 26%

Wood et al, JCO 2014

S. Lynch : terapia CRC e follow-up pazienti

S. Lynch: rischio di ca colon metacrono

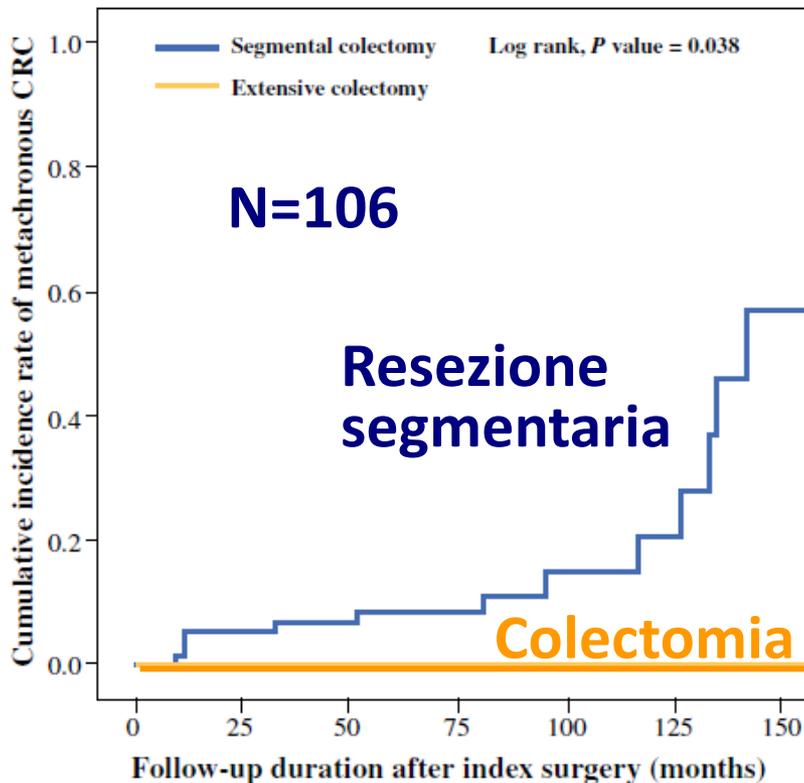


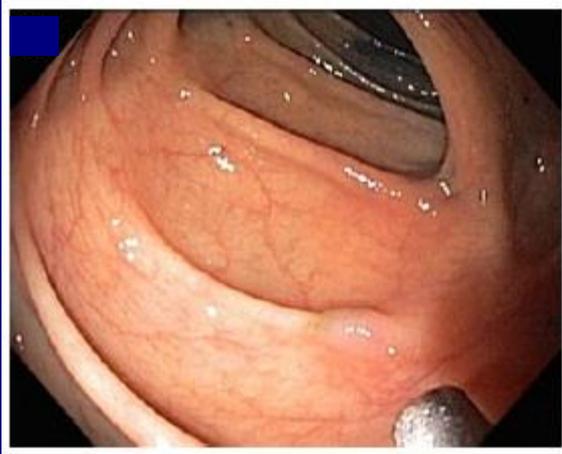
FIG. 1 Kaplan-Meier curve of metachronous CRC incidence after segmental colectomy or extensive colectomy for first CRC with Lynch syndrome. CRC colorectal cancer

>>> incidenza di 2° CRC

No differenza
in OS

Follow-up (pazienti) e Sorveglianza (parenti)

Colonscopia Standard



Cromoendoscopia



Haanstra et al, Fam Ca 2013

Virtual Chromoendoscopy (I-SCAN) detects more polyps in patients with Lynch syndrome: a randomized controlled Crossover trial

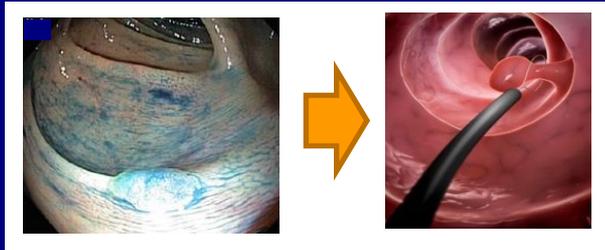
Bisschops, Endoscopy 2017

Adenomi persi
62% (standard) vs 12% (I-SCAN)

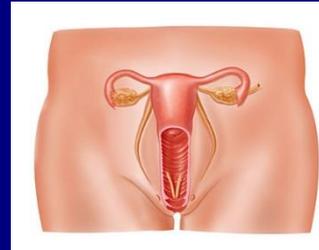
Sorveglianza per i parenti a rischio

ASCO-ESMO guidelines

Stoffel, JCO 2015



Colonscopia q 1-2 aa,
dai 20-25 aa



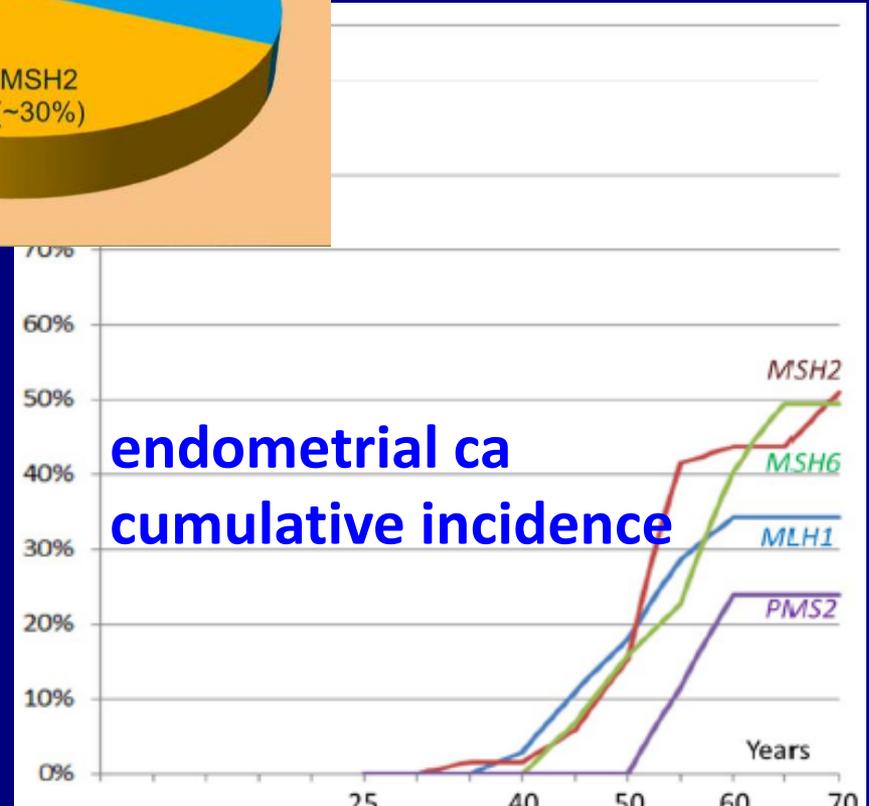
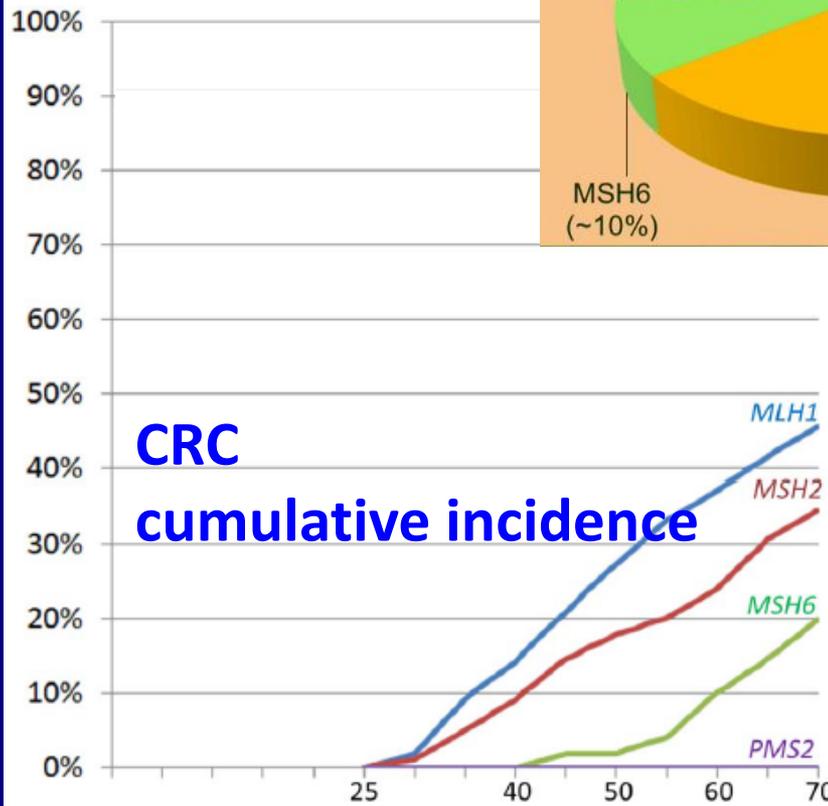
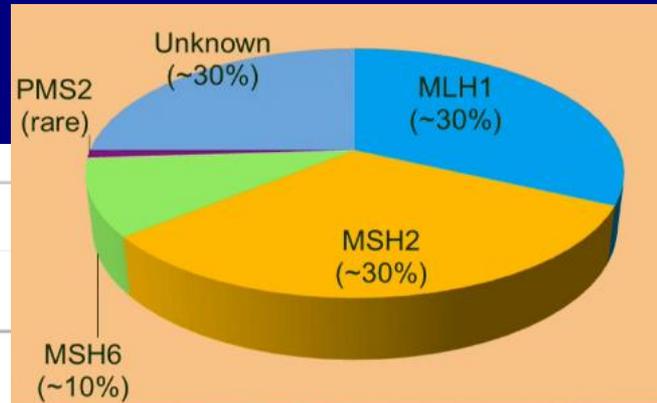
Vis Ginec + eco TV + biopsia
annuale, dai 30-35 aa.
Considerare chir profilattica



Aspirina?

**Riduzione di mortalità
60-70%**

Surveillance for Lynch S. relatives



Protocols \propto gene mutation

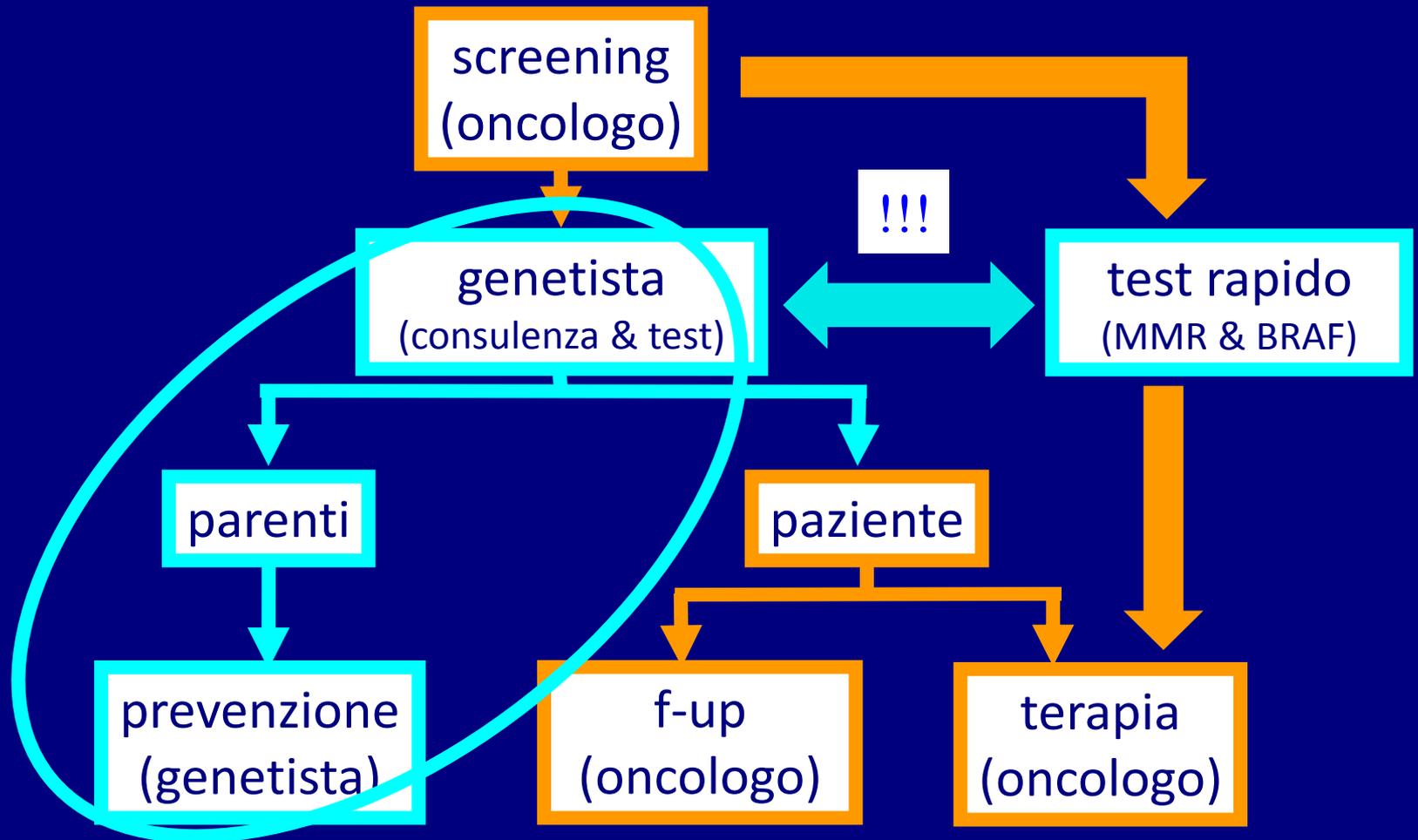
Familiarità e sindromi ereditarie

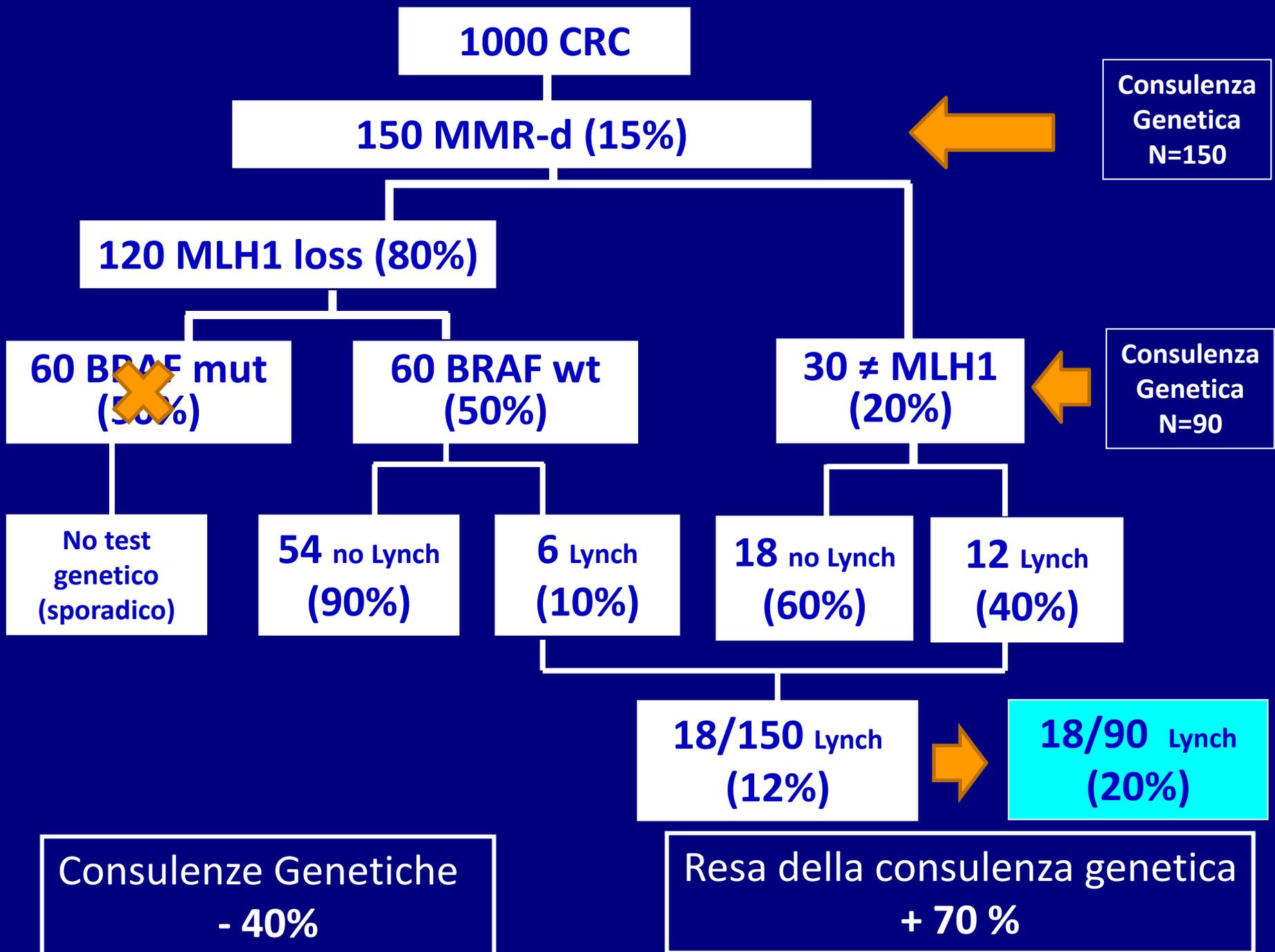
Scenari di prevenzione:

l'esempio della sindrome di Lynch

Futuro prossimo

Algoritmo semplificato





Referto CRC an pat + biol mol

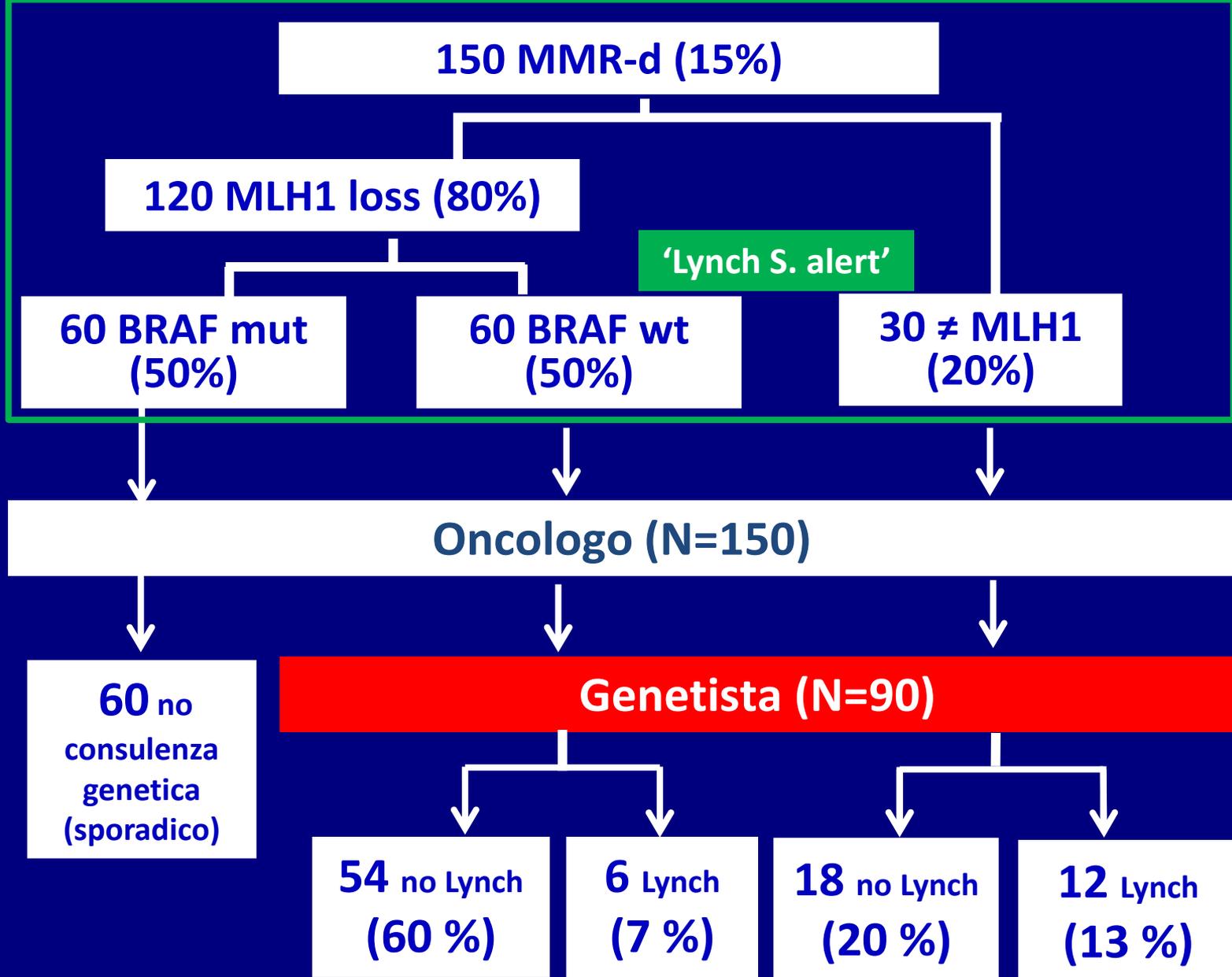
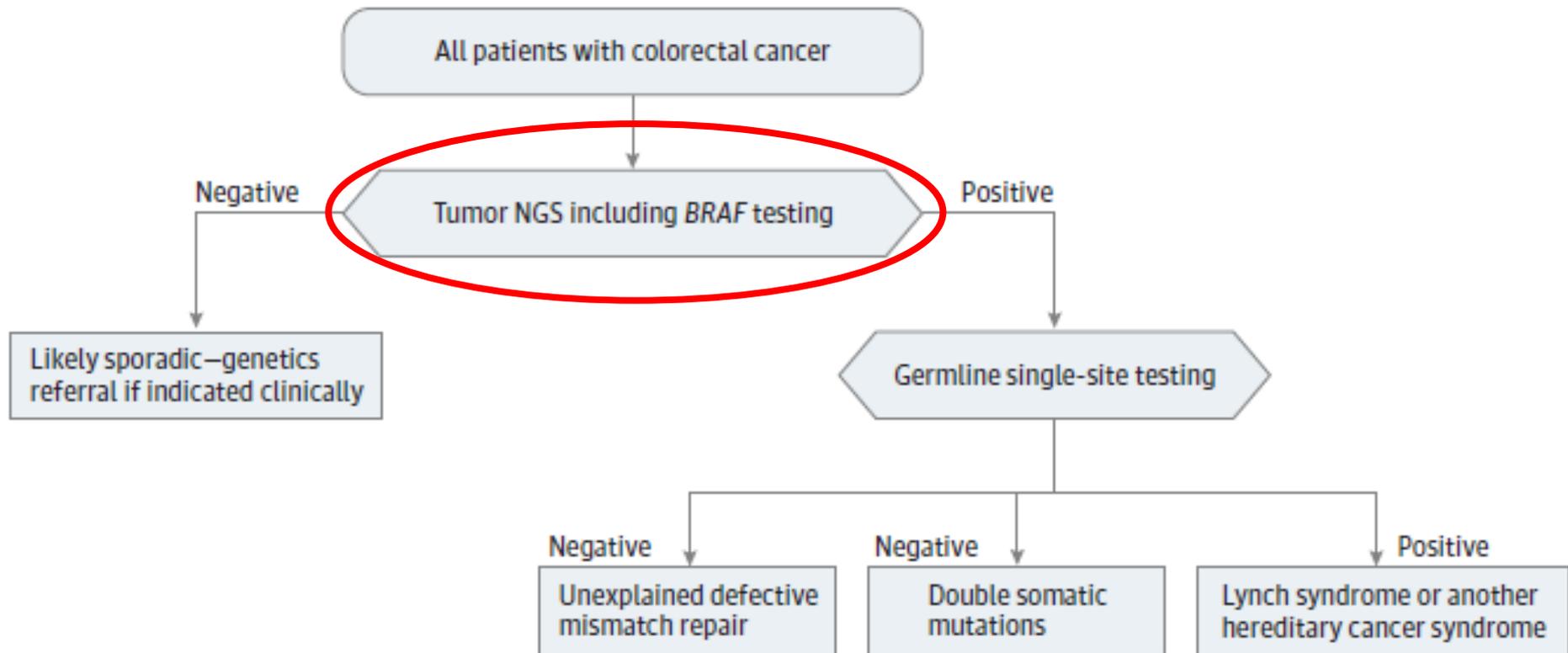


Figure 2. Proposed Universal Tumor Screening Pathway Using Tumor Sequencing for All Patients With Colorectal Cancer



NGS non ancora standard

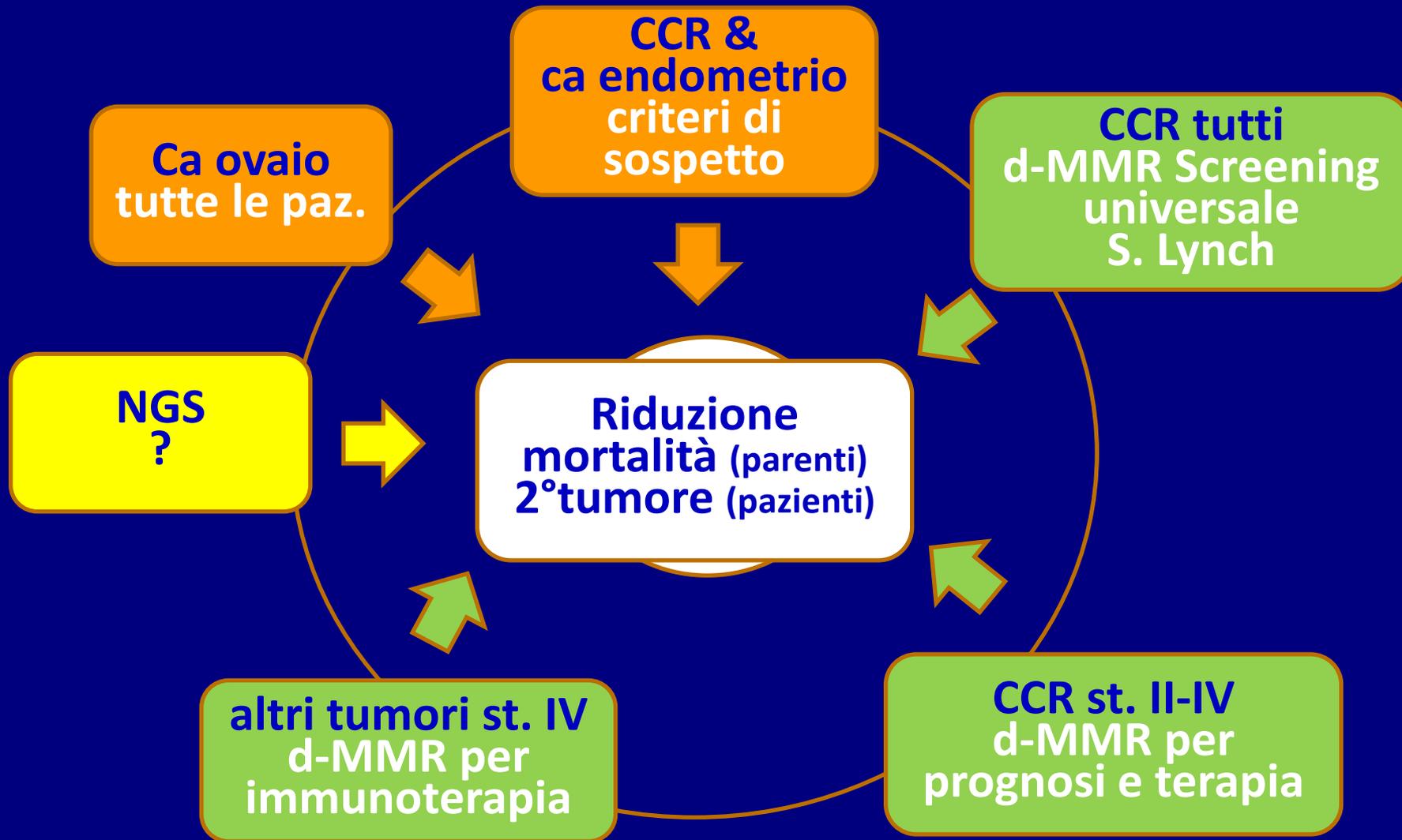
Bisogno di ulteriori risorse

- costi
- controllo di qualità
- 'expertise' per l'interpretazione

Conclusioni-1

CRC d-MMR	Sporadico	S.Lynch
Prognosi	peggiore	migliore
Chirurgia primitivo	resezione	colectomia?
Rischio 2° tumore	basso	alto
Follow up	standard	intensivo
Terapia st IV	standard	standard

Conclusioni-2



Grazie per l'attenzione



EAT A HEALTHY DIET



EXERCISE REGULARLY



LIMIT ALCOHOL



**MAINTAIN A
HEALTHY WEIGHT**

