

Consuntivo progetti RC 2006-2008

S.S. Centro Tumori Ereditari

Diagnostica molecolare delle forme eredo-familiari di tumore del colon-retto e della mammella: sviluppo di strumenti per una corretta gestione delle informazioni derivate dall'analisi genetica

Linea di ricerca: 1 - Oncologia Predittiva

Programma: d - Nuove tecniche di diagnostica biologica e molecolare (test genetici e genetic counselling, DNA microarrays e profili di espressione genica, proteomica)

Responsabile: Liliana Varesco

Partecipanti: Paola Bet, Carla Bruzzone, Simona Croce, Viviana Gismondi

Durata: 2006-2008

Parole chiave: test genetici; consulenza genetica oncologica; BRCA; HNPCC; FAP

Altre strutture IST: S.C. Epidemiologia Clinica (P. Bruzzi); S.S. Prevenzione Secondaria e Screening (L. Bonelli); S.S. Psicologia (N. Crotti); S.C. Endoscopia Interdisciplinare (E. Meroni, V. Pugliese); S.S. Senologia Chirurgica Avanzata (G. Canavese); S.C. Oncologia Chirurgica (P. Percivale); S.C. Oncologia Ginecologica (M.G. Centurioni); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (B. Gatteschi)

Altri Enti coinvolti: INT, Milano (P. Radice); CRO, Aviano (A. Viel)

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica osservazionale

Area di interesse: diagnostica

Soggetti cofinanziatori: Regione Liguria; Ministero della Salute

Background

L'obiettivo principale del Centro Tumori Ereditari (CTE) dell'IST è assicurare l'offerta di una consulenza genetica oncologica di alto profilo sul piano clinico e scientifico per i soggetti (e le famiglie) che sono, o ritengono d'essere, ad aumentato rischio di tumore per la presenza di una predisposizione genetica di tipo ereditario. La consulenza genetica oncologica (CGO) è un'attività specialistica di tipo preventivo che ha come scopo l'identificazione di soggetti ad alto rischio di tumore per la presenza di fattori di rischio genetici e la gestione delle problematiche conseguenti a tale diagnosi (come ridurre il rischio di cancro, come adattare alle proprie scelte personali le opzioni disponibili, come affrontare il peso psicologico di una situazione di 'alto rischio'). L'applicazione delle scoperte della genetica in campo oncologico è in rapida crescita ma un'introduzione 'non controllata' di analisi genetiche a scopo clinico rischia di creare seri danni agli utenti e al sistema sanitario (interpretazione non corretta dei risultati ottenuti, bassa qualità dei test eseguiti, test non appropriati o del tutto inutili). Per questo, obiettivo del CTE è anche quello di promuovere iniziative che permettano di valutare ogni aspetto del percorso di consulenza genetica affinché vengano trovate soluzioni operative sempre migliori per utilizzare nel modo più sicuro le più recenti acquisizioni scientifiche del settore. Il presente progetto è incentrato sul 'test genetico' come fonte di informazione complessa sia dal punto di vista strettamente medico-biologico (rischio associato alla variante del DNA identificata; funzione dei singoli aminoacidi) che dal punto di vista, più ampio, dell'utente (comprensione del rischio, personale e dei propri figli/e, fratelli/sorelle; aspetti relazionali; condivisione del dato genetico).

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Obiettivo generale del progetto è contribuire alla definizione di strumenti per una corretta gestione delle informazioni derivate da analisi genetiche eseguite a scopo clinico, in particolare attraverso la valutazione dell'utilizzo del test genetico nel percorso di consulenza genetica oncologica.

Beneficiari

Utenti, Servizio Sanitario Regionale, Servizio Sanitario Nazionale.

Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008

Durante il triennio 2006-2008 sono state effettuate 498 prime consulenze genetiche oncologiche (CGO) per situazioni di sospetto tumore ereditario della mammella/ovaio o del colonretto e sono stati eseguiti 600 test genetici diagnostici, cioè per la ricerca di mutazione in situazioni di sospetto tumore ereditario (MSI=107; APC=67; MUTYH=97; MMR=29; BRCA1 e BRCA2=289, corrispondenti a 145 soggetti; p53=11) su campioni provenienti sia dall'ambulatorio di CGO interno sia da servizi esterni, regionali ed extraregionali. Inoltre, sono stati eseguiti 279 test predittivi/conferma mutazione per la valutazione della presenza in singoli individui della mutazione nota in famiglia. I risultati dei test diagnostici hanno portato all'identificazione di: 25 mutazioni APC (37.3%); 4 mutazioni bialleliche MUTYH (4.1%); 13 mutazioni MMR (24,1%); 28 mutazioni BRCA (19,3%); 5 mutazioni p53 (45%).

L'attività di ricerca ha riguardato principalmente il gene MUTYH. E' stato sviluppato un test specifico per 6 mutazioni comuni e sono state osservate alcune associazioni genotipo-fenotipo, rispettivamente riguardanti le lesioni cutanee e il carcinoma dell'endometrio.

Vista la bassa frequenza di mutazioni MUTYH identificate, sono stati rivalutati i criteri di invio dei 35 test diagnostici richiesti dopo una CGO interna (periodo 2003-2008): a) "poliposi" (n= 4), b) consanguineità e >10 polipi (n= 5), c) 10-99 adenomi (n= 11), d) cancro coloretale < 40 anni (n= 4), e) cancro coloretale 41-50 e polipi multipli (n= 1), f)

Consuntivo progetti RC 2006-2008

cancro colorettole multiple e/o adenomi multipli in fratrie (n= 3), g) < 10 polipi e familiarità I grado (n= 2). Un difetto biallelico è stato identificato in 2 casi con "poliposi" (5.7%); anche considerando solo le 3 categorie più sospette (a,b,c) la frequenza di mutazione osservata rimane bassa (10%). Questo dato suggerisce che per la diagnosi di MAP (MUTYH-Associated Polyposis) sia importante poter avere a disposizione un test di pre-screening che consenta di escludere dall'analisi genetica la gran parte delle situazioni sospette, analogamente al test MSI per la diagnosi di HNPCC. L'esame immunostochimico della proteina Mutyh è stato proposto come potenziale test di questo tipo utilizzando dati provenienti anche dalla nostra attività.

Circa la metà dell'attività di laboratorio (49%) ha riguardato l'esecuzione dei test diagnostici BRCA ed ha portato all'identificazione di una mutazione patogenetica nel 20% dei casi. I criteri utilizzati come riferimento in CGO interna per l'invio al test BRCA (criteri tabellari delle linee guida liguri di CGO-mammella/ovaio, <http://www.istge.it>) sono stati confrontati con i due modelli di calcolo di probabilità di mutazione più utilizzati (BRCAPRO e BOADICEA) nella casistica interna 2004-2008 (n= 153). Da queste valutazioni emerge che: usando la soglia BRCAPRO 10% avremmo 'perso' la possibilità di identificare la mutazione in 1 ogni 8 donne con < 10%; usando la soglia BRCAPRO 5% avremmo 'perso' la possibilità di identificare la mutazione in 1 ogni 11 donne con < 5%; usando la soglia BOADICEA 5% avremmo 'perso' la possibilità di identificare la mutazione in 1 ogni 16 donne con < 5%. Nessuno dei metodi disponibili per valutare la probabilità di mutazione BRCA in una donna che richieda in sede di CGO una valutazione della sua storia, personale e/o familiare, di tumore mammario/ovarico appare quindi soddisfacente. In attesa di metodi di pre-screening utili per valutare la probabilità individuale di mutazione, può essere importante esplicitare quanto 'pesano' le possibilità di utilità clinica del risultato del test nella specifica situazione di CGO per arrivare a costruire degli standard di comportamento in CGO.

In collaborazione con l'Oncologia Pediatrica dell'Ist. G. Gaslini è stato condotto uno studio sulla casistica di tumori dei plessi corioidei dello stesso ospedale per valutare la frequenza di mutazioni germinali p53 (i tumori dei plessi fanno parte dello spettro di manifestazioni della sindrome di Li-Fraumeni). I carcinomi dei plessi sono risultati frequentemente associati a mutazioni germinali p53 (4/6); in nessun caso di papilloma è stata osservata mutazione (3/3) mentre una mutazione p53 era presente in uno su due casi di papilloma atipico. I nostri dati suggeriscono quindi che i carcinomi dei plessi costituiscono un segno altamente specifico di sindrome di Li-Fraumeni (apparentemente il più specifico) e che il test p53 debba essere condotto su tutti i pazienti con carcinoma dei plessi.

Elenco pubblicazioni:

Biasco G.-Nobili E.-Calabrese C.-Sassatelli R.-Camellini L.-Pantaleo M.-Bertoni G.-De Vivo A.-Ponz De Leon M.-Poggioli G.-Bedogni G.-Venesio T.-Varesco L.-Risio M.-Di Febo G.-Brandi G.

Impact of surgery on the development of duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis.
Dis. Colon Rectum 49:1860/1866, 2006

Di Gregorio C.-Frattini M.-Maffei S.-Ponti G.-Losi L.-Pedroni M.-Venesio T.-Bertario L.-Varesco L.-Risio M.-Ponz De Leon M.

Immunohistochemical expression of MYH protein can be used to identify patients with MYH associated polyposis.
Gastroenterology 131:439/444, 2006

Perfumo C.-Bonelli L.-Menichini P.-Inga A.-Gismondi V.-Ciferri E.-Percivale P.L.-Bianchi G.-Nasti S.-Fronza G.-Varesco L.

Increased risk of colorectal adenomas in Italian subjects carrying the p53 PIN3 A2/Pro72 haplotype.
Digestion 74:228/235, 2006

Piccioli P.-Serra M.-Gismondi V.-Pedemonte S.-Loiacono F.-Lastraioli S.-Bertario L.-De Angioletti M.-Varesco L.-Notaro R.

Multiplex tetra primer amplification refractory mutation system PCR to detect 6 common germline mutations of the MUTYH gene associated with polyposis and colorectal cancer.
Clin. Chem. 52:739/743, 2006

Ponti G.-Venesio T.-Losi L.-Pellacani G.-Bertario L.-Sala P.-Pedroni M.-Petti C.-Maffei S.-Varesco L.-Lerch E.-Baggio A.-Bassoli S.-Longo C.-Seidenari S.

BRAF mutations in multiple sebaceous hyperplasias of patients belonging to MYH associated polyposis pedigrees.
J. Invest. Dermatol. 127:1387/1391, 2007

Ponz De Leon M.-Bertario L.-Genuardi M.-Lanza G.-Oliani C.-Ranzani G.-Rossi G.-Varesco L.-Venesio T.-Viel A.

Identification and classification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome): adapting old concepts to recent advancements. Report from the Italian Association for the Study of Hereditary Colorectal Tumors Consensus Group.
Dis. Colon Rectum 50:2126/2134, 2007

Tricarico R.-Bet P.-Ciambotti B.-Di Gregorio C.-Gatteschi B.-Gismondi V.-Toschi B.-Tonelli F.-Varesco L.-Genuardi M.

Endometrial cancer and somatic G>T KRAS transversion in patients with constitutional MUTYH biallelic mutations.
Cancer Lett. Epub Nov 1, 2008