

Il cancro non polipotico del colon e del retto sotto i 55 anni di età: frequenza e fenotipo delle sindromi a predisposizione ereditaria o familiare



Ann. Ital. Chir., LXXI, 2, 2000

E. Di Betta, R. Nascimbeni, M. Ghirardi,
S. Alba, B. Salemi

Cattedra di Chirurgia Generale
Università degli Studi di Brescia
Direttore: Prof. Bruno Salerni

Introduzione

I familiari di I grado di soggetti con cancro del colon o del retto hanno un rischio più elevato di sviluppare tale neoplasia (3, 5, 16, 17). Il rischio familiare sembra aumentare sensibilmente se il cancro si è sviluppato in età precoce (approssimativamente prima dei 55 anni di età) (17).

Per una ristretta proporzione di soggetti (circa il 2% di tutti i casi di cancro colo-rettale) (23) esistono caratteristiche fenotipiche che permettono di individuare con precisione i soggetti a rischio e mettere in atto adeguati programmi di profilassi chirurgica e di sorveglianza genetica o convenzionale. È questo il caso della poliposi adenomatosa familiare e del cancro associato alle malattie infiammatorie croniche dell'intestino. In tutti gli altri casi, compresi il "cancro colo-rettale ereditario non polipotico", o sindrome di Lynch, e quello cosiddetto "familiare", non si conoscono caratteristiche fenotipiche patognomoniche (9). La storia familiare e l'età alla diagnosi dei soggetti con cancro colo-rettale sono quindi gli unici ausili clinici per ipotizzare la diagnosi di cancro familiare o ereditario. Gli stessi criteri di Amsterdam, elemento essenziale per porre la diagnosi di cancro colo-rettale ereditario non polipotico, sono basati sulla storia familiare e sull'età alla diagnosi (19). In molti casi essi però non sono più ritenuti adeguati allo scopo che si erano inizialmente prefissi (9, 13). Inoltre, l'interpretazione stessa dei pedigree può presentare dei problemi (12): per le ridotte dimensioni del nucleo familiare, per la non rintracciabilità di dati clinici, per la penetranza incompleta o la presenza di fenocopie della malattia. Per

Abstract

NON-POLYPOSIS COLO-RECTAL CANCER UNDER 55 YEARS OF AGE: FREQUENCY AND PHENOTYPE OF HEREDITARY AND FAMILIAL SYNDROMES

Young age is believed to be a risk factor for hereditary or familial non-polyposis colorectal cancer. Present study analysed frequency, phenotype and familial cancer risk of 82 subjects with colorectal cancer under 55 years of age. According to age and family history, probands have been subdivided into 5 groups:

- *Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC) (8.2% of cases);*
- *Suspected HNPCC (7.3%);*
- *Non-specific familial aggregation of colorectal cancer (AFACC) (19.5%);*
- *Early-onset colorectal cancer (diagnosis under 35 years of age) (CCG) (6.1%);*
- *Sporadic colorectal cancer (CCS) (58.5%).*

Proportions of probands with multiple colonic tumours were highest in HNPCC (57.1%), but present in AFACC (12.5%) and CCG (20.0%) groups, as well. Extracolonic, in particular endometrial and ovarian cancers have been found in HNPCC and AFACC probands. Tumours of proximal colon were most frequent in HNPCC, suspected HNPCC, CCG patients. Eleven-years survival rate was higher in HNPCC probands than in CCS group. Familial cancer risk in HNPCC was 3 times as much as in CCG + CCS groups.

Diagnosis of colorectal cancer under 55 years of age is associated with an high frequency of hereditary or familial cases. Genetic tests, surveillance and screening programs in these patients must be based on extensive phenotype and pedigree analyses.

HNPCC is widely represented in young colorectal cancer patients and is associated with a high risk of multiple synchronous or metachronous colonic and extracolonic tumours. Total colectomy and eventual hysterectomy with bilateral oophorectomy seem therefore recommendable options in these patients.

Key words: Colorectal cancer, hereditary non-polyposis colorectal cancer, early onset of cancer.

tutti questi motivi, in numerosi casi è difficile individuare clinicamente la predisposizione, o differenziarne il carattere familiare o ereditario. Gli specifici programmi

di screening previsti per i soggetti con predisposizione familiare e per quelli con predisposizione ereditaria al cancro colo-rettale non polipotico spesso risultano pertanto di difficile applicabilità.

L'aumentata frequenza di neoplasie coliche sincrone o metacrone e di neoplasie extra-coliche riscontrata nel cancro colo-rettale non polipotico ereditario ha messo in evidenza come siano necessari programmi di sorveglianza ed eventualmente di profilassi chirurgica per i soggetti affetti (6). Tale rischio è stato solo frammentariamente analizzato per quanto riguarda il cancro colo-rettale familiare aggiungendo elementi di ulteriore incertezza tra quanti devono provvedere alle indicazioni cliniche per questi soggetti.

L'analisi molecolare e genetica nei soggetti con cancro non polipotico costituisce un elemento fondamentale per la pratica clinica, ma, al momento, è in grado di fornire dati significativi solo in una ristretta percentuale di casi con chiara predisposizione ereditaria (6). La gestione di questi soggetti e dei loro familiari rimane quindi un problema di pertinenza essenzialmente clinica, per il quale il chirurgo può svolgere un ruolo di primo piano (11, 21).

Il fine primario del presente studio è quello di analizzare la frequenza e le caratteristiche dei soggetti con cancro colo-rettale non polipotico a predisposizione ereditaria o familiare nella popolazione sottoposta ad intervento chirurgico per neoplasia del colon o del retto sotto i 55 anni di età. Scopo secondario è quello di verificare il rischio di sviluppo di neoplasie coliche o extra-coliche nei soggetti già affetti e nei loro familiari, ricavandone elementi di riflessione sulle attuali strategie terapeutiche e sui programmi di sorveglianza e screening.

Pazienti e metodi

Tra il gennaio 1986 ed il dicembre 1998, 965 pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico per neoplasia del colon o del retto presso la I Divisione di Chirurgia Generale degli Spedali Civili di Brescia, Cattedra di Chirurgia Generale dell'Università degli Studi. 96 di essi (9.95 %) avevano meno di 55 anni al momento della diagnosi. Le osservazioni sono però state condotte su 82 soggetti, dal momento che 14 di essi (14.58 %) sono risultati irreperibili.

I pazienti sono stati inclusi nello studio se le loro neoplasie erano risultate istologicamente adenocarcinomi; sono stati esclusi in caso di diversa diagnosi istologica o nel caso fossero presenti altre condizioni predisponenti quali la poliposi adenomatosa familiare o altre poliposi coliche, le malattie infiammatorie croniche dell'intestino o l'ureterosigmoidostomia.

Di ognuno degli 82 pazienti, definiti casi indice o probandi, è stato analizzato il pedigree che è stato esteso complessivamente a 4 generazioni. Sulla base dell'età alla diagnosi e della familiarità per cancro colo-rettale, i probandi sono stati suddivisi nei seguenti 5 gruppi:

– *Cancro ereditario non polipotico del colon-retto o "Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer" (HNPCC)*: i casi indice avevano almeno 2 familiari con cancro colo-rettale, distribuiti in almeno 2 generazioni successive, almeno uno di questi soggetti con cancro era parente di primo grado degli altri due e almeno uno di essi aveva meno di 50 anni al momento della diagnosi [Criteri di Amsterdam (7)];

– *Sospetto cancro ereditario non polipotico del colon-retto (Sospetto HNPCC)*: nel pedigree dei casi indice erano presenti i criteri definiti per l'HNPCC ma uno, e solo uno, di essi era alternativamente assente;

– *Aggregazione familiare aspecifica di cancro colo-rettale (AFACC)*: i casi indice avevano almeno un familiare di I grado con cancro del colon o del retto, ma non soddisfacevano né i criteri per l'HNPCC né quelli per il Sospetto HNPCC;

– *Cancro colo-rettale giovanile (CCG)*: i casi indice avevano meno di 35 anni al momento della diagnosi; in nessun altro loro familiare di I grado era stata posta diagnosi di neoplasia colo-rettale, almeno fino al momento della nostra osservazione;

– *Cancro colo-rettale sporadico (CCS)*: tutti i casi indice la cui età e/o storia familiare non costituivano un criterio sufficiente per il loro inserimento nelle 4 precedenti categorie.

È stata quindi calcolata la prevalenza di ognuno dei 5 gruppi in relazione al numero totale di casi studiati, e la prevalenza di casi indice con predisposizione ereditaria e familiare (numero dei casi con HNPCC + Sospetto HNPCC + AFACC) rispetto a quella dei soggetti senza tale predisposizione (numero dei casi con CCG + CCS). Il fenotipo di ogni gruppo è stato definito in base alle seguenti caratteristiche dei probandi:

– età media dei soggetti e loro rapporto maschi/femmine;

– frequenza delle neoplasie colo-rettali localizzate prossimalmente alla flessura splenica;

– frequenza delle neoplasie colo-rettali sincrone o metacrone;

– frequenza di adenocarcinoma colo-rettale con istotipo mucinoso (componente mucinosa superiore al 50%);

– frequenza e sede delle neoplasie extra-coliche.

Ogni caratteristica dei singoli gruppi: HNPCC, Sospetto HNPCC e AFACC sono state quindi confrontate con quelle dei soggetti con cancro senza predisposizione familiare o ereditaria ovvero CCG + CCS.

Poiché la distribuzione dello stadio e del grado di differenziazione è risultato simile in tutti i gruppi, la sopravvivenza dei casi indice è stata calcolata globalmente sul massimo periodo di osservazione al momento della nostra indagine (11 anni).

Lo studio dei familiari dei probandi ha preso in considerazione i seguenti aspetti:

– numero totale di familiari di I e II grado del caso indice componenti il nucleo familiare con estensione a 4 generazioni compresa quella del caso indice stesso;

- frequenza di neoplasie colo-rettali nel nucleo familiare così selezionato;
- età media al momento della diagnosi;
- frequenza e sede delle neoplasie extra-coliche.

Tali parametri sono stati raccolti come dati puntuali al momento dell'intervista. Il rischio relativo di sviluppare neoplasie coliche e extra-coliche è stato calcolato nei familiari di I e di II grado confrontando le frequenze nei singoli gruppi HNPCC, Sospetto HNPCC e AFACC con quelle dei soggetti con cancro senza predisposizione familiare o ereditaria ovvero CCG + CCS.

Analisi statistica dei dati

Le comparazioni delle frequenze fra i 5 gruppi sono state eseguite mediante test del Chi Quadrato, con correzione di Yates in caso di tabelle 2 x 2. La sopravvivenza attuariale è stata calcolata mediante il metodo di Kaplan-Meier. È stato calcolato l'Odds Ratio (OR) ed i relativi intervalli di confidenza al 95% (CI).

Risultati

Gli 82 pazienti avevano un'età variabile tra i 21 ed i 55 anni (età media 44.9 anni) ed un rapporto maschi/femmine pari a 0.85. La loro suddivisione in classi d'età è illustrata nella Figura 1.

Le frequenze relative dei 5 gruppi di pazienti calcolate sulla base della suddivisione dei pazienti per età e storia familiare per cancro colo-rettale sono schematizzate nella Figura 2. Sette pazienti, pari al 8.6% dei casi, sono stati classificati "HNPCC"; la loro età media è risultata 43.0 anni (range 24-54 anni) ed il loro rapporto maschi/femmine pari a 6. Sei pazienti, pari al 7.3 % dei casi, sono stati inseriti nel gruppo "Sospetto HNPCC"; essi avevano un'età media di 45.0 anni (range 38-54 anni) ed un rapporto maschi/femmine di 2. Sedici pazienti, pari al 19.5 %, facevano parte di nuclei familiari con aggregazione aspecifica di neoplasie colo-rettali e sono stati pertanto inseriti nel gruppo definito AFACC; essi avevano un'età media di 49.0 anni (range 38-54 anni) ed un rapporto maschi/femmine di 0.6. I pazien-

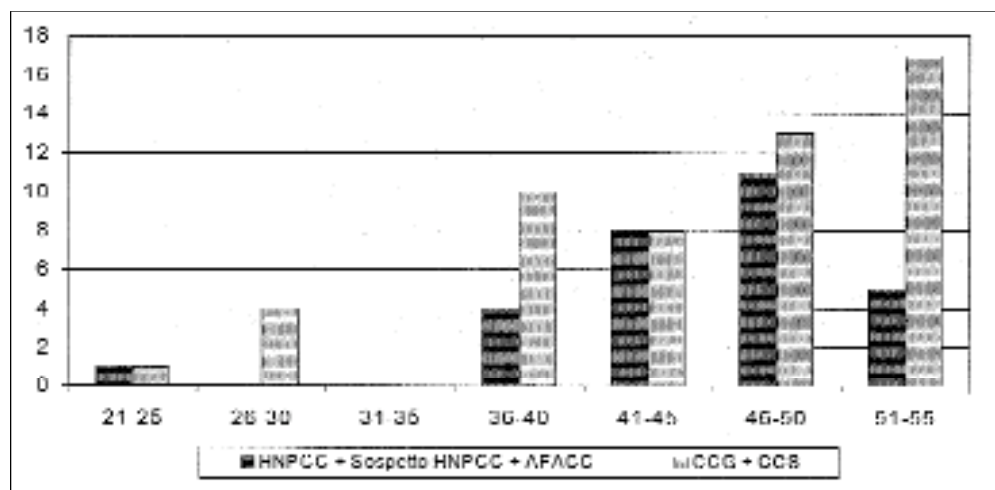


Fig. 1: Distribuzione in fasce d'età dei casi indice con predisposizione ereditaria o familiare (HNPCC + Sospetto HNPCC + AFACC) e dei casi con cancro colo-rettale sporadico (CCG + CCS).

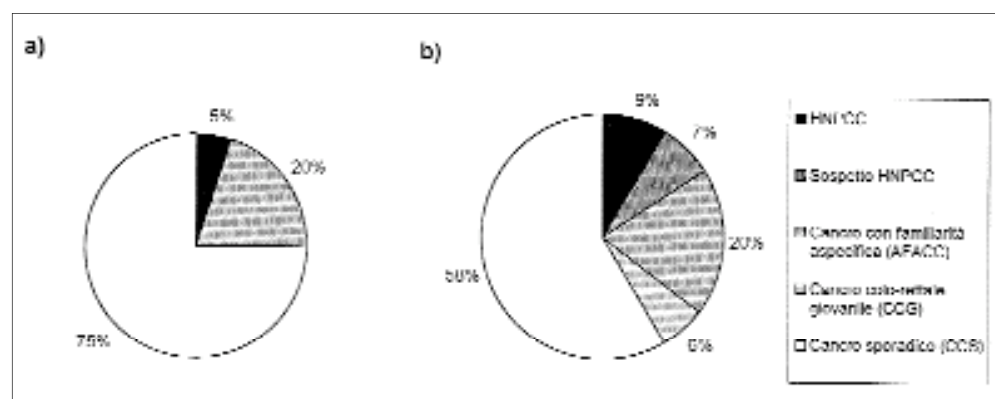


Fig. 2: a) Frequenza delle cause familiari di cancro colo-rettale non polipotico: frequenza nella popolazione generale (modificata da: Winawer J., Schottenfeld D. (23), b) frequenza riportata nei pazienti con età inferiore ai 55 anni.

ti con età inferiore a 35 anni ma senza familiarità, inseriti nel gruppo CCG, sono stati 5, pari al 6.1%; essi avevano un'età media di 26.6 anni (range 21-29 anni) ed un rapporto maschi/femmine pari a 0.7. I rimanenti 48 pazienti, pari al 58.5 % dei casi sono stati classificati affetti da cancro colo-rettale sporadico; la loro età media era pari a 44.8 anni (range 39-55 anni) ed il loro rapporto maschi/femmine era pari a 1.4.

Escludendo il gruppo CCG, nel quale l'età era il parametro di selezione, gli altri quattro gruppi sono risultati simili per quanto riguarda l'età media. Il rapporto maschi/femmine è risultato statisticamente simile in tutti i gruppi e le differenze osservate sono in prima istanza da attribuire all'esiguità numerica dei gruppi.

I pazienti con predisposizione ereditaria o familiare al cancro colo-rettale sono pertanto risultati globalmente 29 (somma dei pazienti dei gruppi HNPCC, Sospetto HNPCC, AFACC), pari al 35.4% dei casi; i casi senza tale predisposizione sono stati 53 (somma dei pazienti dei gruppi CCG e CCS), pari al 64.6 % dei casi. I pazienti con predisposizione ereditaria o familiare avevano un'età media di 45.3 anni ed un rapporto maschi/femmine pari a 1.23; i pazienti con cancro giovanile e sporadico avevano un'età media di 44.1 anni ed un rapporto maschi/femmine pari a 1.30. I due gruppi sono risultati statisticamente simili per quanto riguarda questi due parametri.

Le caratteristiche fenotipiche delle neoplasie dei probandi nei 5 gruppi sono schematizzate nella Tabella I.

Nei 7 casi indice inclusi nel gruppo HNPCC sono state riscontrate 14 neoplasie colo-rettali; 7 di esse (50%) erano localizzate prossimalmente alla flessura splenica. La presentazione è stata sincrona per 3 neoplasie (21.4%) suddivise in due pazienti, metacrona per 4 neoplasie (28.6%) suddivise in 3 pazienti. Cumulativamente 4 sog-

getti (57.1%) hanno avuto tumori colici multipli, con una frequenza risultata statisticamente superiore a quella dei pazienti con cancro sporadico ($p < 0.001$). Otto neoplasie, pari al 57.1%, sono risultate adenocarcinomi con componente mucinosa superiore al 50%. Sono state inoltre diagnosticate 4 neoplasie extra-coliche in 2 di questi soggetti; esse erano localizzate all'ileo e all'ovaio in un caso, alla laringe e allo stomaco nell'altro. Anche la frequenza di neoplasie extracoliche è risultata statisticamente superiore a quella osservata nei pazienti con cancro colo-rettale sporadico ($p < 0.01$).

Nei 6 casi indice inclusi nel gruppo Sospetto HNPCC sono state riscontrate 6 neoplasie delle quali 3 (50%) localizzate prossimalmente alla flessura splenica. Nessuno dei pazienti di questo gruppo ha avuto altre neoplasie colo-rettali a presentazione sincrona o metacrona. Due neoplasie, pari al 33.3%, sono risultate adenocarcinomi con componente mucinosa superiore al 50%. Nei casi indice di questo gruppo non sono state diagnosticate neoplasie extra-coliche.

Nei 16 pazienti inclusi nel gruppo AFACC sono state riscontrate 18 neoplasie, delle quali 5 (27.8%) localizzate prossimalmente alla flessura splenica. Due di esse (11.1%) hanno avuto presentazione metacrona in due pazienti; per nessuna è stata posta la diagnosi di adenocarcinoma mucinoso. Sono state inoltre diagnosticate 3 neoplasie extra-coliche in 3 pazienti; 2 di esse erano localizzate allo stomaco, una all'utero. La frequenza di neoplasie extracoliche è risultata statisticamente superiore a quella osservata nei pazienti con cancro colo-rettale sporadico ($p < 0.05$).

Nei 5 pazienti inclusi nel gruppo CCG sono state riscontrate 6 neoplasie delle quali 4 (66.7%) localizzate prossimalmente alla flessura splenica. Una di esse (16.7%) ha avuto presentazione sincrona rispetto alla neoplasia

Tab. I. – CARATTERISTICHE FENOTIPICHE DELLE NEOPLASIE INSORTE NEI CASI INDICE.

	<i>HNPCC</i>	<i>Sospetto HNPCC</i>	<i>AFACC</i>	<i>CCG</i>	<i>CCS</i>
Numero <i>neoplasie</i> colo-rettali (n. medio neoplasie/probando)	14 (2.0)	6 (1.0)	18 (1.1)	6 (1.2)	48 (1.0)
N. neoplasie coliche a localizzazione prossimale (%)	7 (50)	3 (50)	5 (27.8)	4 (66.7)	15 (31.3)
N. neoplasie colo-rettali sincrone (%)	3 (21.4)	–	–	1 (16.7)	–
N. neoplasie colo-rettali metacrone (%)	4 (28.6)	–	2 (11.1)	–	–
N. probandi con tumori Colo-rettali multipli (% probandi)	4 (57.1)	–	2 (12.5)	1 (20)	–
N. adenocarcinomi mucinosi (%)	7 (50)	2 (33.3)	–	2 (33.3)	6 (12.5)
N. tumori extra-colici	4	–	3	–	–

primaria; 2 (33.3%) sono risultate adenocarcinomi con componente mucinosa superiore al 50%. Nei casi indice di questo gruppo non sono state diagnosticate neoplasie extra-coliche.

Nei 48 pazienti inclusi nel gruppo CCS sono state riscontrate 48 neoplasie delle quali 15 (31.3%) localizzate prossimalmente alla flessura splenica. Nessuno dei soggetti di questo gruppo ha avuto altre neoplasie colorettrali a presentazione sincrona o metacrona. Sei neoplasie, pari al 12.5%, sono risultate adenocarcinomi con componente mucinosa superiore al 50%. Nei casi indice di questo gruppo non sono state diagnosticate neoplasie extra-coliche.

Le sopravvivenze attuariali cumulative nei 5 gruppi sono illustrate nella Figura 3. Solo la sopravvivenza a 11 anni dei soggetti del gruppo HNPCC è risultata significativamente superiore a quella dei soggetti inclusi nel gruppo CCS ($p = 0.05$).

Le frequenze delle neoplasie coliche ed extra-coliche e le

loro localizzazioni nei familiari di I e II grado dei casi indice dei 5 gruppi sono schematizzate nella Tabella II. I nuclei familiari dei probandi del gruppo HNPCC erano formati complessivamente da 107 soggetti. Trentasei familiari, pari al 33.6%, sono risultati affetti da tumore, 4 (11.1%) di essi avevano neoplasie multiple coliche o extra-coliche. Il rischio di sviluppare neoplasie colorettrali nel nucleo familiare è risultato superiore rispetto a quello dei familiari di soggetti senza predisposizione ereditaria o familiare ($OR = 4.62$; 95% CI: 2.9-7.37) ed è risultato tale anche confrontando i soli familiari di I grado ($OR = 4.78$; 95% CI: 2.54-8.99) o quelli di II grado ($OR = 4.51$; 95% CI: 2.54-8.0).

I nuclei familiari dei probandi del gruppo Sospetto HNPCC erano formati complessivamente da 100 soggetti. Sedici familiari, pari al 16.0 %, sono risultati affetti da tumore, nessuno di essi aveva neoplasie multiple. Il rischio di sviluppare neoplasie colo-rettrali nel nucleo familiare è risultato superiore rispetto a quello dei fami-

Tab. II. – NEOPLASIE INSORTE NEI FAMILIARI DI I E II GRADO

	<i>HNPCC</i>	<i>Sospetto HNPCC</i>	<i>AFACC</i>	<i>CCG</i>	<i>CCS</i>
Numero familiari affetti da tumore (% familiari)	36 (33.6)	16 (16.0)	30 (15.5)	7 (13.2)	53 (7.2)
Numero familiari con neoplasie multiple (% familiari affetti)	6 (16.7)	–	–	–	–
N. totale neoplasie	44	16	30	7	53
N. neoplasie colo-rettrali	28	10	9	2*	10*
N. neoplasie endometrio	5	–	1	–	3
N. neoplasie ovaio	3	–	–	–	1
N. neoplasie stomaco	2	–	5	–	4
N. neoplasie polmone	1	1	3	1	12
N. neoplasie mammella	1	2	4	1	8
N. altre neoplasie	4	3	8	3	15

Dalla tabella sono esclusi i casi indice e le loro neoplasie.

* Neoplasie riscontrate solo nei familiari di II grado.

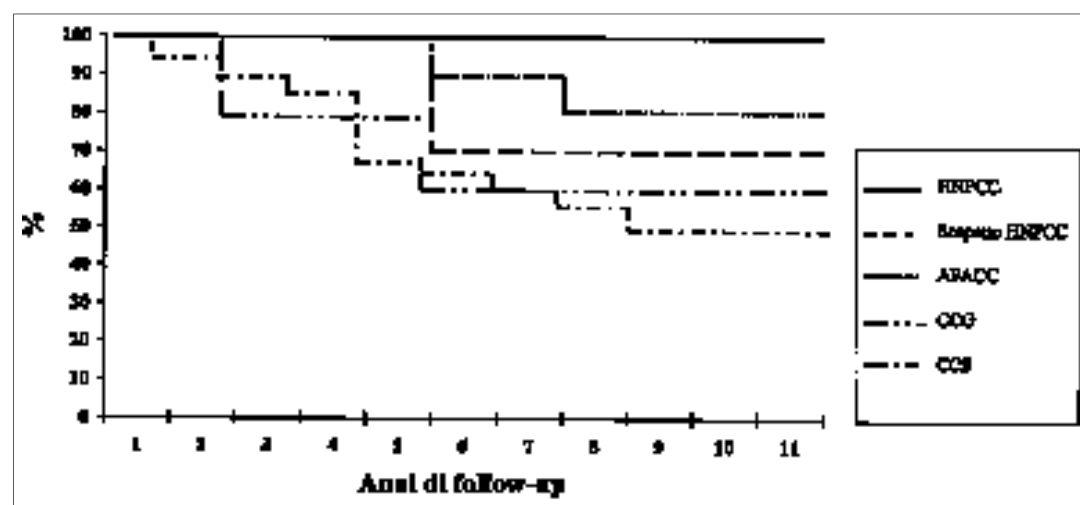


Fig. 3: Sopravvivenza attuariale ad 11 anni nei 5 gruppi di pazienti osservati.

liari di soggetti senza predisposizione ereditaria o familiare (OR = 2.20; 95% CI: 1.21-3.99) ed è risultato tale anche confrontando i soli familiari di I grado (OR = 2.95; 95% CI: 1.49-5.82); esso è però sensibilmente diminuito nei familiari di II grado (OR = 1.25; 95% CI: 0.43-3.61).

I nuclei familiari dei probandi del gruppo AFACC erano formati complessivamente da 193 soggetti. Trenta familiari, pari al 15.5%, sono risultati affetti da tumore, nessuno di essi aveva neoplasie multiple. Il rischio di sviluppare neoplasie colo-rettali nel nucleo familiare è risultato superiore rispetto a quello dei familiari di soggetti senza predisposizione ereditaria o familiare (OR = 2.14; 95% CI: 1.33-3.43) ed è risultato tale anche confrontando i soli familiari di I grado (OR = 2.55; 95% CI: 1.47-4.41) o quelli di II grado (OR = 1.62; 95% CI: 0.79-3.29).

I nuclei familiari dei probandi del gruppo CCG erano formati complessivamente da 53 soggetti. Sette familiari, pari al 13.2%, sono risultati affetti da tumore, nessuno di essi aveva neoplasie multiple.

I nuclei familiari dei probandi del gruppo CCS erano formati complessivamente da 738 soggetti. Cinquantatré familiari, pari al 7.2%, sono risultati affetti da tumore, nessuno di essi aveva neoplasie multiple.

Discussione

Si ritiene che nel 25% circa di tutti i casi di cancro colo-rettale sia presente una predisposizione ereditaria o familiare (23). Il "cancro ereditario non polipotico del colon e del retto" propriamente detto, o sindrome di Lynch, sembra essere responsabile dell'1-5% dei casi (9, 23) mentre il "cancro familiare" interesserebbe il restante 20-25% (23). Anche se i dati sono ancora relativamente scarsi e l'approssimazione di queste stime epidemiologiche viene ritenuta elevata, sembra esistere un accordo consistente sulla più precoce età di comparsa di queste neoplasie (3, 6, 9, 17). A conferma di questa osservazione nei soggetti esaminati dal nostro studio la loro frequenza è risultata massima nella fascia d'età 46-50 anni; al contrario, le neoplasie sporadiche sono aumentate consensualmente all'età fino al limite dei 55 anni. Dal punto di vista clinico ciò condiziona una più elevata prevalenza di neoplasie colo-rettali ereditarie o familiari tra i soggetti che sviluppano tale cancro in età precoce. Nel nostro studio in più di un terzo dei casi sotto i 55 anni di età è stato riscontrato un pedigree significativo per la presenza di una predisposizione ereditaria o familiare.

Il numero di casi e l'età media nei gruppi ci inducono ad ipotizzare che l'aumento della loro prevalenza in età giovanile sia da attribuire prevalentemente alla maggior frequenza di soggetti con cancro ereditario non polipotico del colon o del retto. La prevalenza dell'aggregazione familiare riscontrata nei soggetti da noi studiati sem-

bra invece coincidere con i dati epidemiologici riportati nella popolazione generale (23). Tale osservazione potrebbe essere in contrasto con quanto rilevato in precedenti osservazioni (3, 17) ed in accordo con un recente studio di Stephenson e Coll. che, esaminando una serie di 100 pazienti con cancro colo-rettale, non ha rilevato differenze di età tra soggetti con o senza storia familiare (18). Tuttavia, l'assenza di un gruppo di controllo con età superiore ai 55 anni non ci consente di trarre conclusioni su questo aspetto.

Pure significativa, nel gruppo da noi esaminato, è risultata la frequenza dei soggetti nei quali era assente un solo criterio di Amsterdam, da molti Autori definiti sospetti per HNPCC. Infatti, la storia familiare di questi soggetti è spesso molto sospetta per un'ereditarietà mendeliana ed è stato recentemente riportato che in circa un quarto di queste famiglie sarebbero riscontrabili mutazioni germinali a carico dei geni hMLH1 e hMSH2 (22, 25). Nei casi con sospetto HNPCC del presente studio sono risultate però assenti alcune delle caratteristiche fenotipiche che si ritengono associate alla sindrome di Lynch, ovvero la presenza di neoplasie coliche sincrone o metacrone e la presenza di neoplasie extracoliche (9). Sulla base della nostra esperienza sembra pertanto che il corretto inquadramento di questi casi non possa che essere effettuato attraverso analisi molecolari e genetiche. La medesima cosa ci sembra di dover affermare a proposito dei soggetti con cancro insorto sotto i 35 anni di età ed in assenza di storia familiare. Ciò è stato previsto anche dai recenti criteri di Bethesda per la selezione dei pazienti da sottoporre ad analisi dell'instabilità dei microsatelliti (13). La possibilità che si tratti della manifestazione iniziale di una sindrome di Lynch non può essere infatti esclusa; la sua presenza è invece ancor più da sospettare nel caso in cui siano presenti altri caratteri fenotipici ad essa associati quali la localizzazione prossimale della neoplasia o la presenza di cancro colo-rettali multipli come osservato in alcuni dei soggetti da noi analizzati.

Il fenotipo dei pazienti inclusi nel gruppo HNPCC in base ai criteri di Amsterdam è simile a quello riportato da altri Autori (9, 10). La conferma dell'eccesso di neoplasie colo-rettali multiple sincrone o metacrone è da ritenere particolarmente significativa. Il 57.1% dei casi indice con cancro colo-rettale ereditario non polipotico ha sviluppato multipli tumori al colon nel corso della propria vita. Per motivi ancora in fase di studio, la prognosi di tali neoplasie sembra essere migliore rispetto a quella del cancro sporadico (6) e tale rimane anche nelle nostre osservazioni. Tuttavia l'eccesso di tumori del colon prossimale e la frequenza di tumori multipli riscontrati in questo ed in altri studi (2, 7, 9, 10), assieme all'aumentata velocità di evoluzione della sequenza adenoma-carcinoma riportata da altri Autori (4, 20), rendono necessari programmi particolarmente attenti di sorveglianza endoscopica (24). In accordo con altri (8, 14) riteniamo pertanto che la colectomia totale possa rap-

presentare una valida alternativa e che debba essere proposta a tutti i soggetti con cancro colo-rettale che soddisfano i criteri di Amsterdam, indipendentemente dagli eventuali riscontri genetico-molecolari e specialmente se la neoplasia è insorta in età precoce.

Cancro a localizzazione prossimale assieme alla comparsa di neoplasie colo-rettali metacrone sono stati rilevati anche in una minoranza di soggetti con un solo familiare di I grado affetto. La possibilità che essi rappresentino l'iniziale manifestazione della sindrome di Lynch suggerisce che tali caratteristiche fenotipiche siano attentamente valutate prima di escludere il soggetto ed i familiari da ulteriori indagini molecolari e genetiche o da programmi intensivi di sorveglianza e screening.

Il rischio per i familiari di I e II grado dei probandi con cancro colo-rettale ereditario non polipotico è risultato più di 4 volte superiore a quello dei familiari di soggetti con cancro sporadico. Riteniamo pertanto fondamentale che i membri di queste famiglie siano sottoposti a "counseling" ed eventualmente a test genetici, in accordo con quanto già previsto da varie linee guida (24). Riteniamo anche che qualora l'analisi risultasse negativa essi dovrebbero comunque essere inseriti in programmi di screening intensivo. I nostri dati confermano l'indicazione dell'"International Collaborative Group on HNPCC" ad estendere tali programmi anche all'apparato genitale femminile, allo stomaco e agli altri organi dello spettro associato al cancro colo-rettale ereditario non polipotico. A tal riguardo, l'aumentata frequenza di neoplasie endometriali ed ovariche, riscontrata nelle storie familiari analizzate nel presente studio, ci deve indurre a riflettere con DeCosse (1) sulla opportunità di eseguire in queste pazienti, specialmente se in fase postmenopausale, l'isterectomia e l'ovariectomia bilaterale profilattica, assieme alla colectomia per cancro.

È stato calcolato empiricamente che i soggetti con un parente di I grado con cancro colo-rettale hanno un rischio di ammalare del medesimo cancro di circa 2 volte superiore rispetto ai soggetti senza tale familiarità (3). Nel nostro caso il rischio dei nuclei familiari è stato calcolato a partire da quello dei parenti di familiari di pazienti con cancro colo-rettale sporadico sotto i 55 anni e non da quello della popolazione generale. I dati sono pertanto difficilmente confrontabili in quanto i familiari di I grado dei soggetti inclusi nel gruppo AFACC hanno già 2 familiari affetti. In accordo con quanto rilevato in altri studi (3, 15), il rischio appare comunque almeno 2 volte più elevato di quello dei familiari dei soggetti con cancro sporadico. Esso è stato rilevato anche nei familiari di II grado con valori equiparabili a quelli calcolati da Slattery e Kerber in analoghi soggetti (15). Perciò, salvo che per i casi con caratteristiche fenotipiche sospette cui si è sopra accennato, riteniamo che i programmi di screening previsti per i familiari di I grado dovrebbero essere estesi anche a quelli di II grado, specialmente quando la diagnosi di cancro colo-rettale

nel parente affetto è stata effettuata prima dei 55 anni di età.

In conclusione, nei soggetti con cancro colo-rettale diagnosticato prima dei 55 anni di età è rilevabile un'alta frequenza di casi (35.4%) con predisposizione ereditaria o familiare.

Il cancro colo-rettale ereditario non polipotico espone questi soggetti ad un alto rischio di neoplasie colo-rettali multiple sincrone e/o metacrone e di tumori extracolici. Sembra pertanto giustificato proporre ai casi affetti la colectomia totale, eventualmente associata alla istero-annessiectomia, in alternativa ad interventi resettivi più limitati e seguiti da programmi intensivi di sorveglianza.

Negli altri casi, le caratteristiche fenotipiche dei soggetti affetti sembrano poter fornire utili indicazioni circa la possibile esistenza di una predisposizione ereditaria o familiare.

Riassunto

La precoce età d'insorgenza del cancro colo-rettale rappresenta una caratteristica fenotipica delle neoplasie a predisposizione ereditaria o familiare. È stato, inoltre, ipotizzato che essa possa rappresentare un fattore di aumentato rischio di sviluppo di tumori al colon o al retto nei familiari di I grado.

Gli Autori analizzano le caratteristiche fenotipiche ed il rischio familiare di 82 soggetti con cancro del colon-retto diagnosticato prima dei 55 anni di età.

In base alla storia familiare ed all'età essi sono stati suddivisi come segue:

- pazienti affetti da cancro colo-rettale ereditario non polipotico (8.2%);
- pazienti con aggregazione aspecifica di neoplasie colo-rettali (19.5%);
- pazienti con cancro colo-rettale giovanile (età alla diagnosi inferiore ai 35 anni) (6.1%);
- pazienti con cancro colo-rettale sporadico (58.5%).

La prevalenza di casi a predisposizione ereditaria o familiare è stata pari al 35.4 %.

Nei pazienti con predisposizione ereditaria (HNPCC o sospetto HNPCC) il fenotipo è stato caratterizzato dalla prevalenza di tumori localizzati prossimalmente alla flessura splenica e con istotipo mucinoso e dall'alta frequenza di tumori multipli sincroni o metacroni colici o extra-colici (in particolare all'ovaio e all'endometrio). Il rischio familiare è risultato più elevato nei pazienti con predisposizione ereditaria, che in quelli con predisposizione familiare. Anche la sopravvivenza è risultata più elevata nei pazienti con HNPCC.

I pazienti con predisposizione familiare e con età alla diagnosi inferiore ai 35 anni non hanno invece caratteristiche fenotipiche in grado di differenziarli dalle neoplasie sporadiche.

L'alto rischio di predisposizione ereditaria o familiare nei

pazienti con cancro del colon-retto diagnosticato prima dei 55 anni di età impone un'attenta valutazione del pedigree e delle caratteristiche fenotipiche al fine di individuare adeguati programmi di sorveglianza e di screening familiare. Inoltre per l'elevata incidenza di tumori colici ed extra-colici sincroni o metacroni rilevata nei pazienti con HNPCC, sembra giustificato proporre in tali casi la colectomia totale, eventualmente associata alla istero-annessiectomia, in alternativa agli interventi resettivi più limitati.

Bibliografia

- 1) DeCosse J.J.: *Surgical prophylaxis of familial colon cancer: prevention of death from familial colorectal cancer*. J Natl Cancer Inst Monograph, 17:31-32, 1995.
- 2) Fante R., Roncucci L., Di Gregorio C., Tamassia M.G., Losi L., Benatti P., Pedroni M., Percesepe A., De Pietri S., Ponz de Leon M.: *Frequency and clinical features of multiple tumors of the large bowel in the general population and in patients with Hereditary Colorectal Carcinoma*. Cancer, 77:2013-2020, 1996.
- 3) Fuchs C.F., Giovannucci E.L., Colditz G.A., Hunter D.J., Speizer F.E., Willett W.C.: *A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer*. N Engl J Med, 331:1669-1674, 1994.
- 4) Jarvinen H.J., Mecklin J.-P., Sistonen P.: *Screening reduces colorectal cancer rate in families with Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer*. Gastroenterology, 108:1405-1411, 1995.
- 5) Kune G.A., Kune S., Watson M.A., Watson L.F.: *The role of Heredity of Large Bowel Cancer: data from the Melbourne Colorectal Cancer Study*. World J Surg, 13:124-131, 1989.
- 6) Lynch H.T., Lynch J.F.: *Genetics of colonic cancer*. Digestion, 59:481-492, 1998.
- 7) Lynch H.T., Smyrk T.C., Watson P., Lanspa S.J., Lynch J.F., Lynch P.M., Cavalieri R.J., Boland R.C.: *Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer: an update review*. Gastroenterology, 104:1535-1549, 1993.
- 8) Lynch H.T.: *Is the role for prophylactic subtotal colectomy among Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer germline mutation carriers?*. Dis Colon Rectum, 39:109-110, 1996.
- 9) Lynch H.T., Smyrk T.: *Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome)*. Cancer, 78:1149-1167, 1996.
- 10) Marra G., Boland R.C.: *Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives*. J Natl Cancer Inst, 87:1114-1125, 1995.
- 11) Moulton G.: *Surgeons have a critical role in genetic testing decisions, medical, legal experts say*. J Natl Cancer Inst, 90:804-805, 1998.
- 12) Ponz de Leon M., Sassatelli R., Sacchetti C., Zanghieri G., Scalmati A., Roncucci L.: *Familial aggregation of tumors in the three-year experience of a population-based colorectal cancer registry*. Cancer Res, 49:4344-4348, 1989.
- 13) Rodriguez-Bigas M.A., Boland R.C., Hamilton S.R., Henson D.E., Jass J.R., Meera Khan P., Lynch H.T., Perucho M., Smyrk T., Sobin L., Srivastava S.: *A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: Meeting Highlights and Bethesda Guidelines*. J Natl Cancer Inst, 89:1758-1762, 1997.
- 14) Rodriguez-Bigas M.A.: *Prophylactic colectomy for gene carriers in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer*. Cancer, 78:199-201, 1996.
- 15) Slattery M.L., Kerber R.A.: *Family history of cancer and colon cancer risk: the Utah population database*. J Natl Cancer Inst, 86:1618-1626, 1994.
- 16) Sondegaard J.O., Bulow S., Lynge E.: *Cancer incidence among parents of patients with colorectal cancer*. Int J Cancer, 47:202-206, 1991.
- 17) St. John D.J.B., McDermott F.T., Hopper J.L., Debney E.A., Johnson W.R., Hughes E.S.R.: *Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer*. Ann Int Med, 118:785-790, 1993.
- 18) Stephenson B.M., Finan P.J., Gascoyne J., Garbett F., Murday V.A., Bishop D.T.: *Frequency of familial colorectal cancer*. Br J Surg, 78:1162-1166, 1991.
- 19) Vasen H.F.A., Mecklin J.-P., Meera Khan P., Lynch H.T.: *The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC)*. Dis Colon Rectum, 34:424-425, 1991.
- 20) Vasen H.F.A., Nagengast F.M., Meera Khan P.: *Interval cancers in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome)*. Lancet, 345:1183-1184, 1995.
- 21) Vogelstein B.: *Genetic testing for cancer: the surgeon's critical role. Familial colon cancer*. J Am Coll Surg, 188(1):74-79, 1999.
- 22) Wijnen J.T., Vasen H.F.A., Meera Khan P., Zwinderman A.H., Van der Klift H., Mulder A., Tops C., Moller P., Fodde R.: *Clinical findings with implications for genetic testing in families with clustering of colorectal cancer*. N Engl J Med, 339:511-518, 1998.
- 23) Winawer J., Schottenfeld D., Flehinger B.J.: *Colorectal cancer screening*. J Natl Cancer Inst, 83:243-253, 1991.
- 24) Winawer S.J., Fletcher R.H., Miller L., Gdlee F., Stolar M.H., Mulrow C.D., Woolf S.H., Glick S.N., Ganiats T.G., Bond J.H., Rosen L., Zapka J.G., Olsen S.J., Giardiello F.M., Sisk J.E., Van Antwerp R., Brown-Davis C., Marciniak A., Mayer R.J.: *Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale*. Gastroenterology, 112:594-642, 1997.
- 25) Yuan Y., Han H.J., Zheng S., Park J.G.: *Germline mutations of hMLH1 and hMSH2 genes in patients with suspected Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer and sporadic early-onset colorectal cancer*. Dis Colon Rectum, 41:434-440, 1997.

Commento

Commentary

Prof. S.M. GIULINI
Chirurgia Generale
Università degli Studi Brescia

Un'ampia percentuale dei soggetti a rischio per cancro coloretale ereditario può essere oggi individuata mediante l'analisi mutazionale del DNA. I problemi epidemiologici ed economici legati a tale acquisizione hanno sottolineato l'importanza della corretta selezione dei soggetti da sottoporre a screening. Le linee guida per lo screening e i criteri per la diagnosi clinica di cancro ereditario non-polipotico del colon-retto sono tuttora ampiamente dibattuti; una precoce età di comparsa del cancro potrebbe essere un significativo fattore di rischio per i familiari ed un importante elemento per la selezione dei soggetti.

Tale ipotesi sembra suffragata dai dati riportati da Di Betta e Coll. che analizzano l'esperienza della Cattedra di Chirurgia Generale dell'Università di Brescia evidenziando che più di un terzo dei casi di cancro coloretale diagnosticati prima dei 55 anni di età possiede una predisposizione ereditaria o familiare. Particolare attenzione deve quindi essere rivolta a questi soggetti ed alle loro famiglie sia per quanto riguarda lo screening che la sorveglianza, ciò anche in considerazione del rischio dei pazienti con cancro ereditario non-polipotico del colon-retto di sviluppare altre neoplasie del colon o di altri distretti (endometrio, ovaio, stomaco, ecc.) nel corso della vita.

Il sistema classificativo rivisto dagli Autori è basato sulla storia familiare e su alcune caratteristiche fenotipiche dei pazienti sembra essere un ausilio per la stratificazione del rischio dei pazienti stessi e dei loro familiari. Come evidenziato da altri Autori, l'alto rischio di sviluppare neoplasie multiple del colon nei pazienti con predisposizione ereditaria pone in risalto il problema della colectomia totale profilattica. Ulteriori studi sono auspicabili al fine di verificare l'efficacia di tale strategia ed i criteri per una sua applicazione razionale.

A large percentage of patients at risk of hereditary colorectal cancer can be recognized through the DNA mutational analysis. Epidemiologic and economic problems related to this acquisition have emphasized the importance of a correct selection of those patients who undergo the screening.

Screening guidelines and criteria for clinical diagnosis of hereditary non-polyposis colorectal cancer are still widely discussed; an early appearance of cancer might be a significant element of risk for the relatives and an important element for patient selection.

Such assumption seems to be supported by data here reported by Di Betta and coworkers who, through the analysis of the experience at the I Service of Surgery of University of Brescia, point out that more than a third of cases of colorectal cancer diagnosed before the 55th year have a hereditary or familial predisposition. Much attention has therefore to be paid to this type of patients and to their families with regard both to the screening and to the surveillance. This also in view of the risk, during their life-time, to develop other colonic tumors or tumors in other organs such as endometrium, ovary and stomach.

The classifying system looked over by the authors, based on the family history and on some phenotypic characteristics of the patients, seems to help the stratification of the risk for them and their relatives. As brought out by other Authors too, the high risk to develop multiples colonic tumors by patients with a hereditary predisposition emphasizes the problem of prophylactic total colectomy. Further studies are warranted in order to check both the efficacy of this strategy and the criteria for a reasonable application of it.

Autore corrispondente:

Dott. Ernesto DI BETTA
Cattedra di Chirurgia Generale
Università degli Studi di Brescia
Via Valsabbina, 19
25124 BRESCIA