

13-15 Aprile 2016

Reggio Children c/o Centro Internazionale Loris Malaguzzi – REGGIO EMILIA



REGGIO EMILIA

2016

Risultati dello studio sull'eredo-familiarità dei tumori del pancreas in provincia di Ragusa

Caterina Martorana¹

1 Registro Tumori, Dipartimento di Prevenzione Medica, ASP- Ragusa

Rosario Tumino^{1,2} e Maurizio Ponz de Leon³

2 Anatomia Patologica, Distretto Ospedaliero 1, ASP- Ragusa

3 Dipartimento di Medicina Diagnostica, Clinica e Sanità Pubblica, Università di Modena e Reggio Emilia



Background

- ❑ AIRTUM 2013 Bolzano presentazione di uno studio sulla familiarità neoplastica dei pazienti con carcinoma pancreatico registrati in provincia di Ragusa.
- ❑ Solo una parte di pazienti con cancro al pancreas o delle famiglie è stata raggiungibile e contattabile (37%).
- ❑ Formulazione di pedigree tramite i pazienti o i familiari per compilare la storia familiare di tumori maligni verificatesi nei parenti di 1°, 2° o 3° grado, utilizzando come probandi i pazienti con cancro al pancreas.
- ❑ I fattori genetici sembrerebbero essere rilevanti, visto che più del 50% degli intervistati mostra familiarità e spesso verticalità.
- ❑ L'elevato numero di tumori della mammella può far ipotizzare il coinvolgimento, almeno in alcune famiglie, dei geni BRCA1 e 2.
- ❑ Contribuire in tema di prevenzione (counseling genetico) con programmi di sorveglianza per familiari a rischio.

Obiettivi



- Classificare e stratificare le famiglie sulla base delle aggregazioni osservate.
- Valutare i dati clinici nei pazienti con cancro pancreatico sporadico e familiare.
- Valutare la sopravvivenza tra pazienti con cancro pancreatico sporadico e familiare e stratificando anche per categorie di familiarità.

MATERIALI E METODI

- Indagine su 142 dei 384 (37%) casi di cancro pancreatico diagnosticati nel 2000-2007 (84 uomini, 58 donne) in provincia di Ragusa.

- Categorie dei probandi sulla base della loro storia familiare di cancro:
 - casi sporadici (nessuna aggregazione);

 - semplice aggregazione familiare (almeno un parente di 1°, 2° o 3° grado con cancro);

 - verticalità aspecifica (presenza di cancro, uno di cui è al pancreas in un genitore o in un figlio);

 - verticalità sito-specifica (presenza di cancro pancreatico in un genitore e nel figlio/a).

MATERIALI E METODI

- Sono stati paragonati i dati clinici tra i probandi con cancro pancreatico sporadico e quelli con familiarità. Test statistici: χ square e t Student.
- Analisi di sopravvivenza a 3 anni dalla diagnosi tramite la statistica Kaplan-Meier sia per casi sporadici vs. casi con familiarità, sia stratificata per le categorie di familiarità (semplice aggregazione familiare vs. verticalità aspecifica e sito-specifica).
- Il tipo di aggregazione familiare è stato correlato con conosciute sindromi ereditarie che potrebbero riguardare il cancro del pancreas.

RISULTATI

- ❑ Nessuna aggregazione in 47 dei 142 probandi.
- ❑ 95 pazienti (67%) mostrano aggregazione familiare.
- ❑ 261 i tumori riportati dai parenti dei probandi: 90 dei 261 sono insorti prima dei 56 anni d'età.
- ❑ Cancro della mammella (16.5%), sistema nervoso centrale (8.8%), stomaco e colon-retto (8.4%) sono i tumori più frequentemente riportati tra i parenti dei probandi.

RISULTATI

- ❑ Nessuna differenza rilevata tra i probandi con familiarità e quelli con cancro sporadico riguardo le variabili cliniche e la frequenza di tumori multipli primari.
- ❑ Età media dei probandi con familiarità è **69.6** negli uomini e **71.8** nelle donne, con differenza statisticamente significativa rispetto a quella dei probandi casi sporadici.
- ❑ Nessuna differenza nella sopravvivenza a 3 anni tra casi sporadici e vari sottogruppi di familiarità.
- ❑ Correlazione delle 24 famiglie con apparente verticalità aspecifica e sito-specifica con conosciute sindromi ereditarie che potrebbero riguardare il cancro al pancreas.

Casi di cancro pancreatico sporadici e familiari

		Probandi (n)	Età alla diagnosi (media±SD)	Semplice aggregazione familiare*	Verticalità aspecifica ^o	Verticalità sito-specifica [◇]
Casi con familiarità	Uomini	56	69.6 ± 12.0	23	30	3
	Donne	39	71.8 ± 12.0	20	19	0
Casi sporadici	Uomini	47	73.5 ± 9.6	-	-	-
	Donne					
Totale		142	-	43	49	3

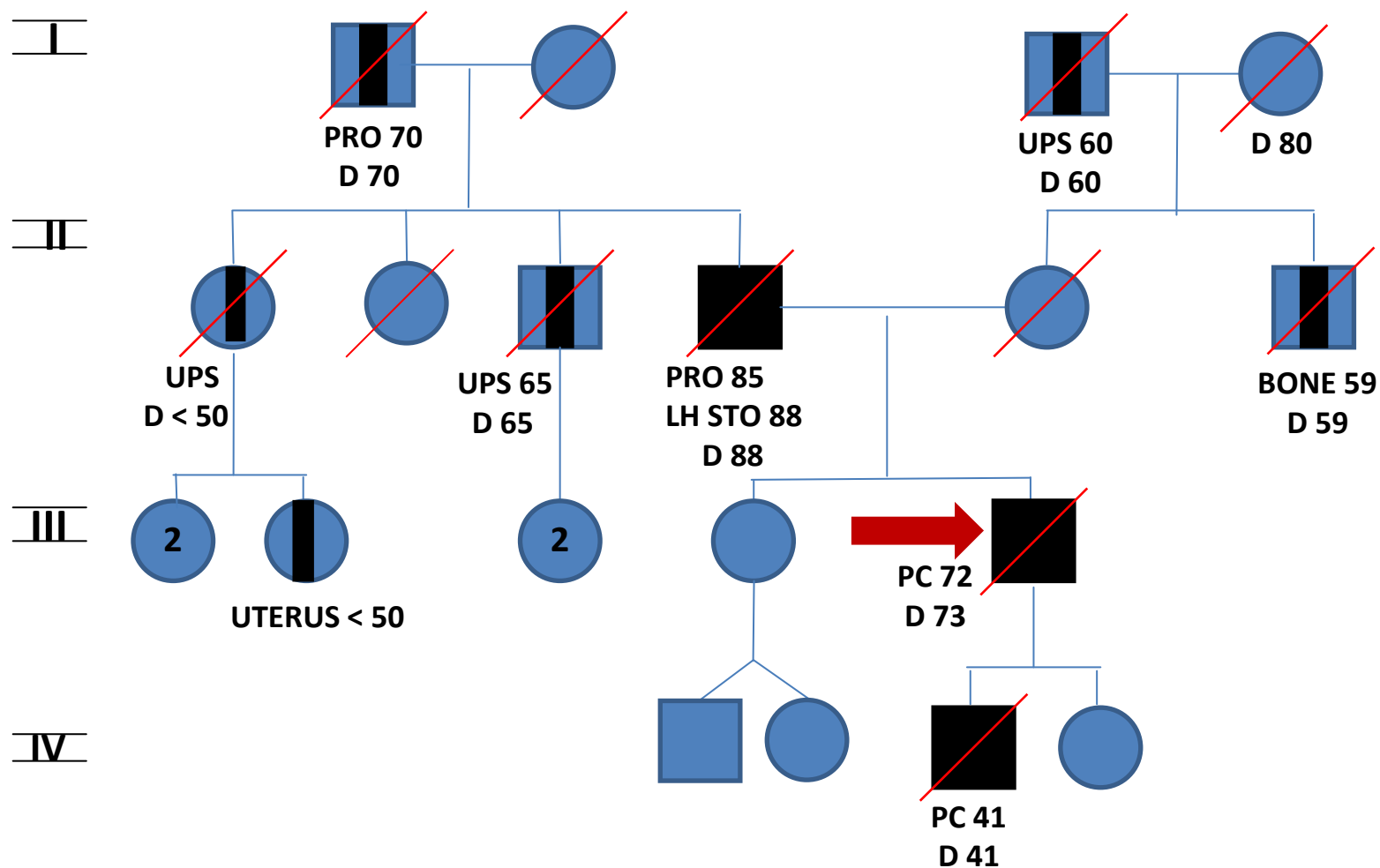
* Presenza di cancro almeno in un parente di primo, secondo o terzo grado.

^o Presenza di cancro, di cui uno di solito al pancreas, in un genitore e nel figlio/a.

[◇] Presenza di cancro al pancreas in un genitore e nel figlio/a.

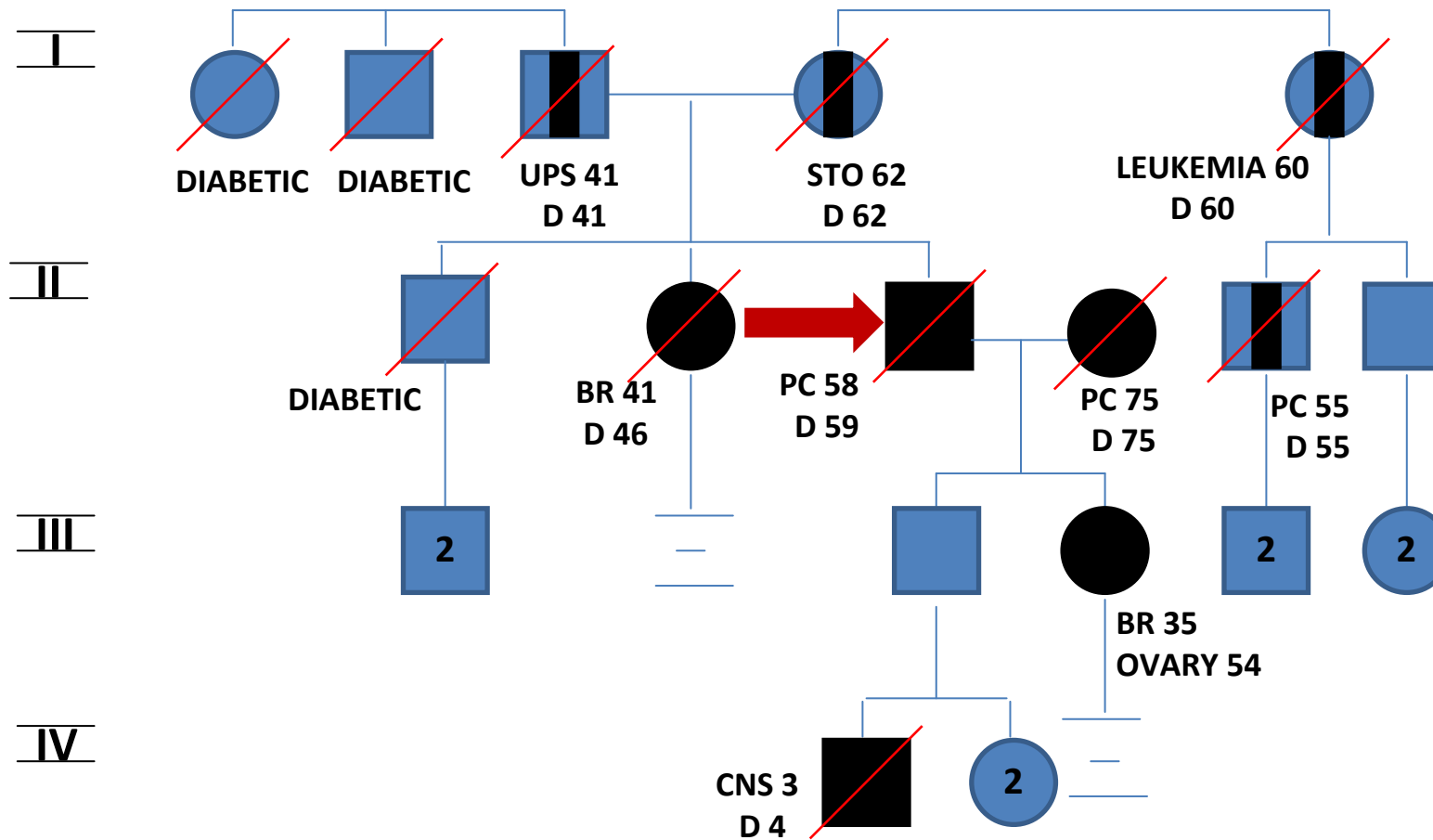
Tumore del pancreas

Verticalità sito-specifica



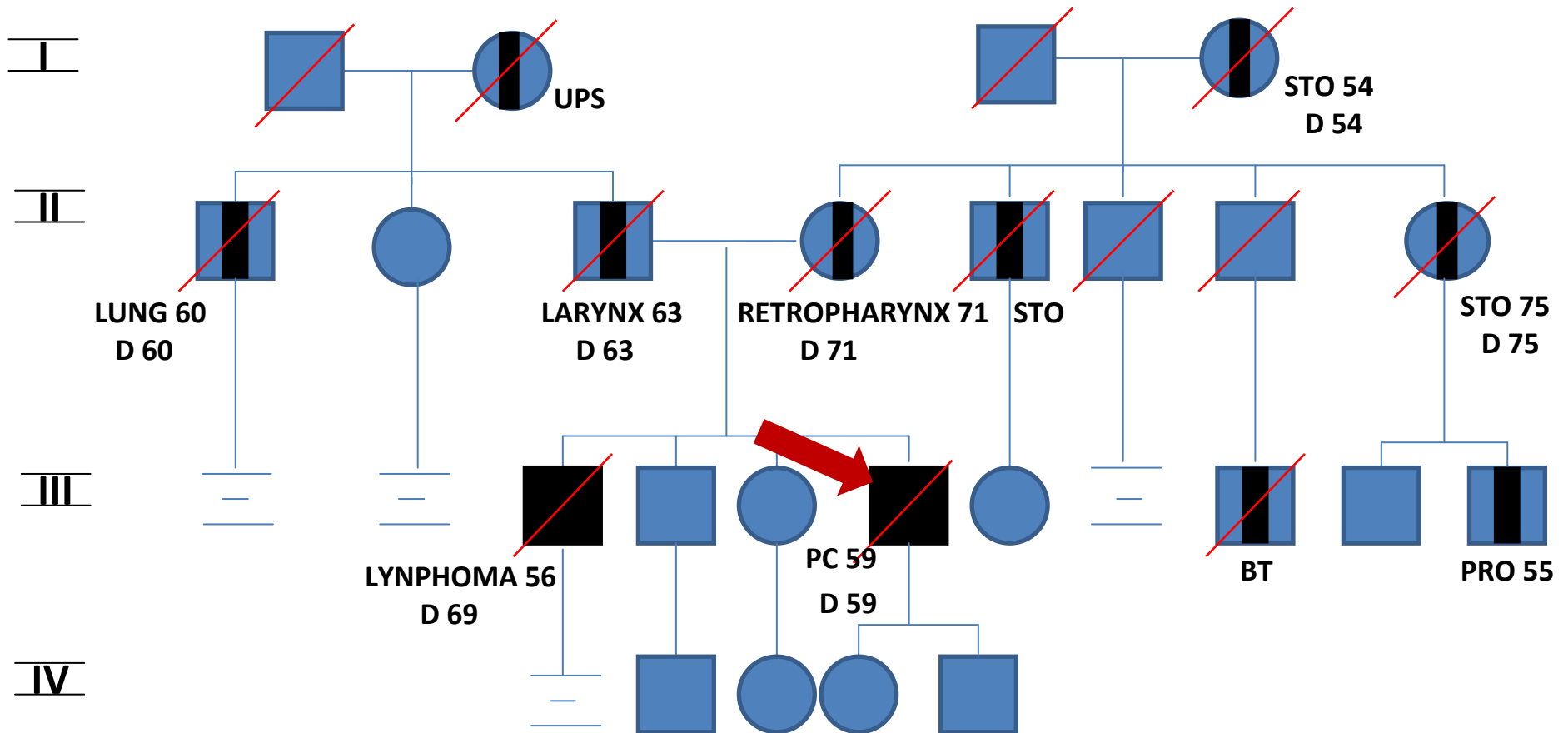
Tumore del pancreas

Verticalità aspecifica



Tumore del pancreas

Semplice aggregazione familiare



Dati clinici dei pazienti con cancro pancreatico sporadico e familiare

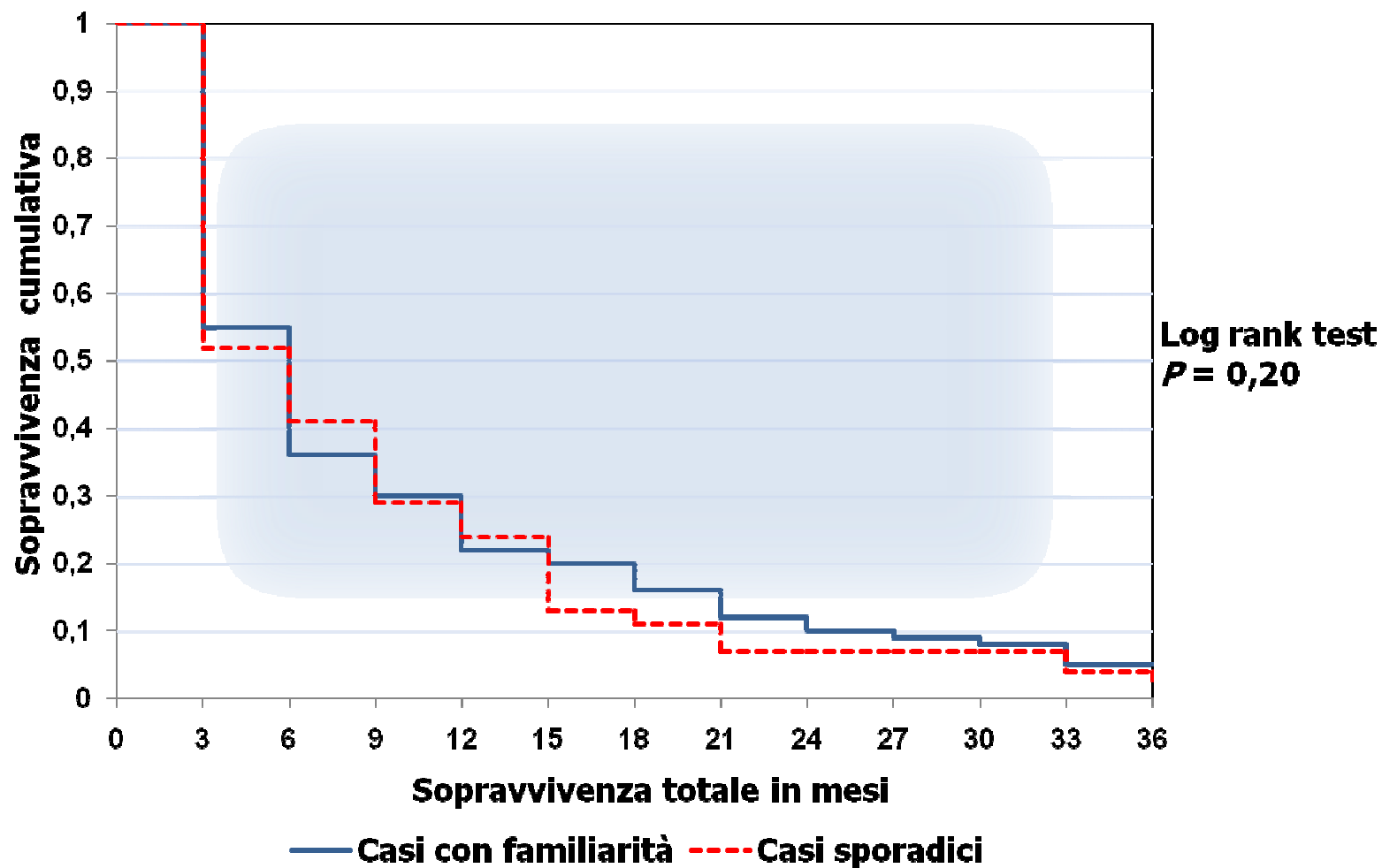
<u>Totale casi</u> (n=142)	<u>Casi sporadici</u> (n=47)	<u>Casi con familiarità</u> (n=95)	<i>p</i>
Sesso			
Uomini	28	56	0.52
Donne	19	39	
Età alla diagnosi			
<50	0	5	
50-54	1	6	
55-59	4	8	
≥60	42	76	0.392
Età media (± SD)			
Uomini	73.9 (± 9.4)	69.6 (± 12.0)	0.01
Donne	73.1 (± 9.2)	71.8 (± 12.0)	0.01

Dati clinici dei pazienti con cancro pancreatico sporadico e familiare

<u>Totale casi</u> (n=142)	<u>Casi sporadici</u> (n=47)	<u>Casi con familiarità</u> (n=95)	<i>p</i>
Diagnosi istologica			
Si	11 (23.4%)	33 (34.7%)	0,188
No	36	62	
Stadio			
Localizzato	4	8	0,133
Avanzato	20	51	
Missing	33	36	
Tumori multipli primari			
Si	6	12	0,51
No	41	83	

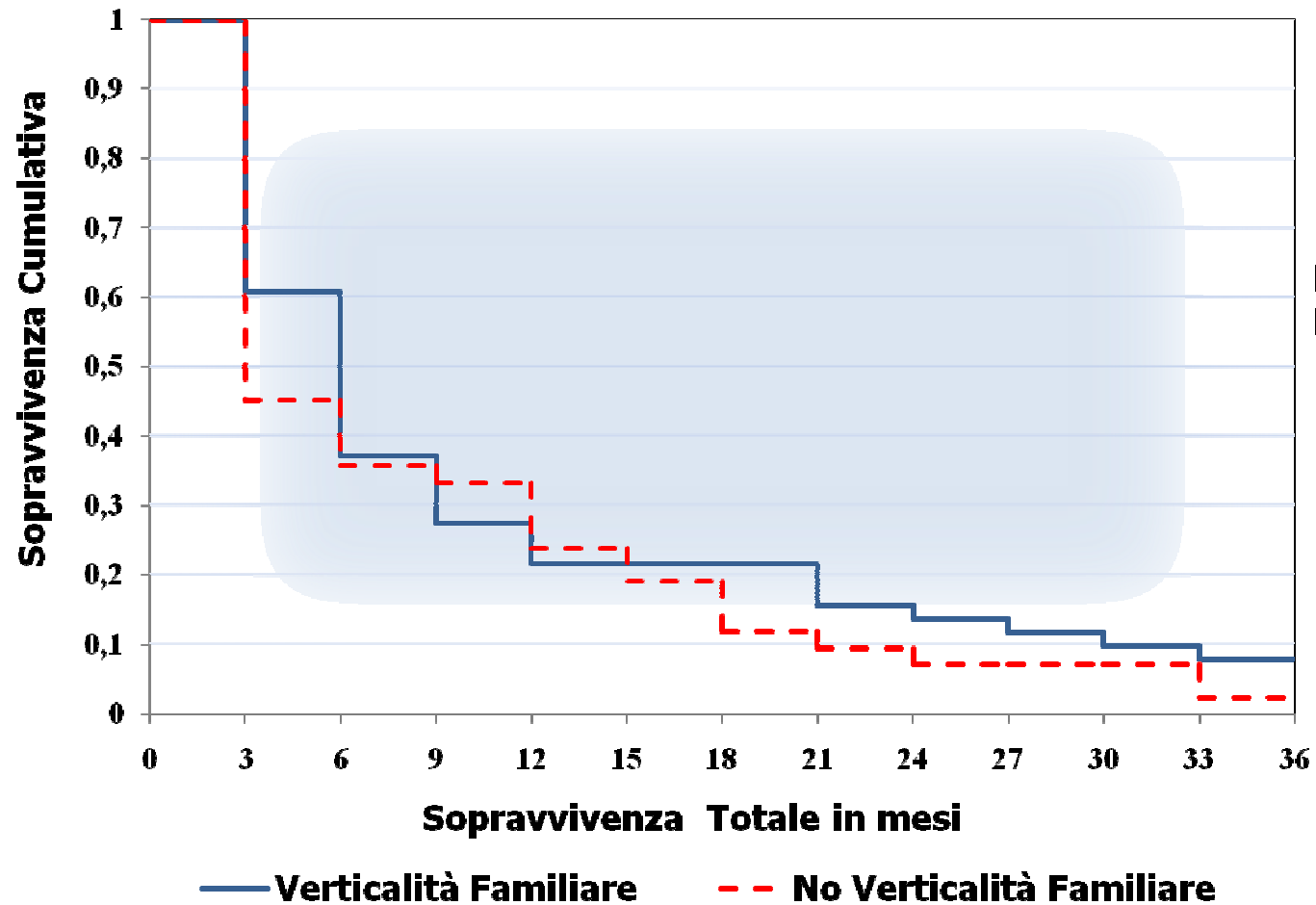
Sopravvivenza

Cancro Pancreatico



Sopravvivenza

Cancro Pancreatico



Tipo di aggregazione familiare, sindromi ereditarie potenzialmente coinvolte e corrispondenti analisi genetiche

Aggregazione familiare	n	Sospette sindromi	Test genetici rilevanti
<u>Verticalità aspecifica e sito-specifica</u>	52		
Pancreas-Pancreas	3	Cancro ereditario pancreatico	CDKN2A, BRCA1, 2, PALL, PALB2
Cancro Pancreatico-Melanoma	2	FAMMM	P14 – p16
Cancro Pancreatico-Mammella-Ovaio	17	Cancro ereditario alla Mammella	BRCA1, 2
Cancro Pancreatico-Colon-retto	1	Sindrome di Lynch	MSH2, MSH6, MLH1, PMS2
Cancro Pancreatico-Sistema Nervoso Centrale	1	Sindrome Li-Fraumeni	P53
Cancro pancreatico-Altri tumori	28	-	-
<u>Semplice aggregazione familiare</u>	43	-	-
<u>Totale</u>	95		

Conclusioni

- I registri tumori di popolazione offrono la base dati per investigare il rischio del cancro a carattere familiare ed un punto di partenza per generare ipotesi di tipo bio-molecolare;
- i risultati di questo studio non sono sufficienti per avviare una consulenza genetica; tuttavia, suddividere i pazienti in sottocategorie di familiarità ben definite può rappresentare il primo step verso test genetici;
- i pazienti con aggregazione familiare accertata possono essere riferimento per ulteriori studi di numerosi geni associati con il cancro pancreatico ereditario ed altri tumori come il cancro alla mammella;
- coerenza con l'ipotesi patogenetica di un possibile ruolo nella mutazione dei geni BRCA1 e 2 in alcuni clusters del carcinoma pancreatico.