

Predisposizione genetica nelle neoplasie del colon e della mammella

La trasmissione ereditaria di mutazioni patogene viene ormai riconosciuta come momento eziopatogenetico rilevante per le neoplasie.

Il medico di famiglia rappresenta un punto di riferimento e può fornire un'informazione mirata agli assistiti da avviare alla consulenza genetica e intervenire con momenti di counselling, in particolare per i pazienti che, risultati positivi, saranno richiamati per ulteriori accertamenti

Le conoscenze genetiche nel campo dei meccanismi di insorgenza dei tumori e dei relativi fattori di rischio hanno conosciuto negli ultimi anni considerevoli progressi. I fattori genetici svolgono un ruolo preminente nel conferimento di un maggiore rischio individuale; in particolare, la trasmissione ereditaria di mutazioni patogene viene ormai riconosciuta come momento eziopatogenetico rilevante per le neoplasie.

Per inquadrare correttamente la problematica è importante distinguere le diverse tipologie di tumore.

Tipologie di tumore

■ **Tumore sporadico:** si parla di tumore sporadico quando non esistono altri casi in famiglia e non sono presenti nel paziente altre lesioni di natura tumorale, benigna o maligna, e/o alterazioni non tumorali caratteristiche di malattia ereditaria nota.

Il termine sporadico, quindi, indica un tumore la cui comparsa non è apparentemente legata alla presenza di fattori congeniti in grado di influenzare la probabilità che la malattia si ripresenti nella persona o nella sua famiglia.

■ **Tumore familiare:** quando il paziente ha parenti con lo stesso tumore si parla di tumore familiare. Per esempio studi epidemiologici

indicano che avere un familiare di primo grado (genitore, fratello/sorella; figlio/a) con tumore del colon-retto, per esempio, aumenta il rischio di sviluppare la malattia (attualmente, circa il 15% dei tumori del colon-retto appartiene alla categoria dei tumori familiari).

La famiglia ha in comune una certa percentuale di geni (per esempio 100% quando in gemelli monozigoti; 50% genitore-figlio o fratello-sorella; 25% nonno-nipote, zio-nipote) e abitudini di vita (per esempio dieta). Sia fattori di natura ereditaria sia fattori di natura ambientale possono essere alla base del rischio familiare di tumore.

■ **Tumore ereditario:** si parla di tumore ereditario quando esiste una mutazione germinale in un singolo gene in grado di conferire un elevato rischio di malattia (mutazioni con alta penetranza), anche in giovane età. Poiché la mutazione è ereditaria, essa sarà condivisa da più persone della famiglia, su più generazioni, con una probabilità che deriva dalla vicinanza genetica degli individui. Solitamente, quindi, quando si è di fronte ad un caso di tumore ereditario esistono più casi in famiglia su più generazioni, spesso in età giovane e, talvolta, più tumori maligni si sviluppano in uno stesso individuo. In altre parole, i tumori ereditari rappresentano un sottogruppo di tumori all'interno dei tumori familiari.

Un numero limitato di casi di tu-

more del colon-retto (circa il 3%) viene oggi attribuito a questa categoria.

Ciascuno di noi possiede due copie di ciascun gene, una materna e una paterna: la probabilità di ereditare il gene mutato dal genitore portatore della mutazione è quindi del 50% per ciascun figlio.

Tumore coloretale

La poliposi familiare (adenomatosis coli o FAP) e il cancro coloretale ereditario non-poliposico (sindrome di Lynch o HNPCC - Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer) hanno un'origine sicuramente genetica.

■ **Poliposi familiare o FAP:** è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante con esordio in giovane età, caratterizzata dalla presenza di centinaia o più polipi adenomatosi, con numerose manifestazioni extracoliche: adenomi in altri tratti del canale alimentare (particolarmente pericolosi quelli del duodeno), osteomi del cranio e della mandibola, ipertrofia pigmentaria retinica congenita, alterazioni dentarie di vario tipo, tumori desmoidi, tumori maligni di fegato, pancreas ed encefalo. In presenza di numerose manifestazioni extracoliche molti autori preferiscono definire la malattia come sindrome di Gardner e sindrome di Turcot (adenomi coloretali e tumori cerebrali).

La frequenza di FAP è di circa 1 caso su 8.000/10.000 nati. I carcinomi coloretali insorti in pazienti con FAP rappresentano lo 0.1-1% di tutti i tumori diagnosticati.

■ **HNPCC:** è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da una forte predisposizione a sviluppare cancro coloretale con una chiara tendenza a un'insorgenza precoce. È spesso associata a tumori extracolici o a localizzazioni plurime intestinali. La frequenza di HNPCC è di 2-3% di tutti i tumori coloretali.

■ Geni responsabili

Sia per la poliposi familiare sia per la sindrome di Lynch sono stati individuati alcuni geni responsabili, quando mutati, della malattia.

Nel caso di FAP il gene in questione è denominato APC (*Adenomatous Polyposis Coli*) e risulta mutato nell'80% dei casi. Per l'HNPCC sono stati invece individuati diversi geni tra cui quelli denominati MLH1, MSH2, MSH6 ed altri non ancora utilizzati nella pratica clinica.

L'inattivazione di questi geni induce nella neoplasia un particolare stato di instabilità genomica, particolarmente evidente nei microsatelliti (segmenti di DNA di 1-3 basi altamente ripetute). La ricerca di queste mutazioni, oggi possibile in numerosi laboratori specializzati italiani, è di grande importanza pratica: se viene infatti documentata una particolare mutazione in un determinato nucleo familiare, sarà possibile ricercare la stessa anomalia nei familiari a rischio. Coloro che risulteranno positivi saranno sorvegliati nel tempo con particolare attenzione, poiché il rischio di sviluppare un cancro dell'intestino o di altri organi bersaglio è dell'80-100%. I familiari che risulteranno negativi saranno invece rassicurati e non avranno bisogno di controlli endoscopici, pur mantenendo un rischio pari alla popolazione generale di sviluppare un cancro coloretale (circa 5%).

Tabella 1

Criteri di Amsterdam e di Bethesda modificati

Criteri di Amsterdam

- In una famiglia devono esserci almeno 3 casi di cancro HNPCC-correlato (colon-retto, endometrio, piccolo intestino, uretere, pelvi renale)
- Uno dei pazienti affetti deve essere parente di I grado degli altri due
- La malattia deve essere presente in almeno due generazioni successive
- In almeno uno dei pazienti affetti la neoplasia deve essere diagnosticata entro i 50 anni di età
- I pazienti con poliposi adenomatosa familiare (FAP) devono essere esclusi

Criteri di Bethesda

- Individui con cancro in famiglia che rispondono ai criteri di Amsterdam
- Individui con due carcinomi HNPCC-correlati, inclusi coloretali sincroni e metacroni o carcinomi extracolici associati
- Individui con cancro coloretale e un parente di I grado con cancro coloretale e/o cancro extracolico HNPCC-correlato e/o adenoma coloretale; uno dei tumori deve essere diagnosticato a un'età <45 anni e l'adenoma a un'età <40 anni.

In alternativa si può valutare la presenza di instabilità dei microsatelliti (MSI) nel tessuto tumorale prelevato ad un paziente che soddisfi uno qualunque dei criteri di Bethesda modificati. Se tale indagine risulta positiva si procede con il test genetico.

■ Soggetti da candidare al test

Per identificare i soggetti a rischio di HNPCC da indirizzare al test genetico si possono usare due tipi di approccio. Il primo si basa sulla storia familiare usando i Criteri di Amsterdam (ICG- HNPCC International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer) modificati o quelli di Bethesda modificati (*tabella 1*).

Carcinoma mammario eredo-familiare

Il 5-10% dei casi di cancro mammario è il risultato di una mutazione genetica. I geni in questione, BRCA1 e BRCA2, identificati un decennio fa, sono associati a rischio aumentato di cancro della mammella. Inoltre, una mutazione in BRCA1 e più raramente in BRCA2 può aumentare anche il rischio di cancro dell'ovaio; una mutazione in BRCA2 aumenta il rischio di cancro mammario negli uomini e di cancro pancreatico in entrambi i sessi. Circa il 10% delle donne che hanno sviluppato un cancro della mammella a un'età <40 anni, indipendentemente dalla storia familiare, ha una mutazione BRCA1 e il 2-3% ha una mutazione BRCA2.

La possibilità che altri fattori genetici, ormonali, dietetici o ambientali possano modulare il rischio di cancro conferito da tali mutazioni è ancora oggetto di discussione.

■ Soggetti da inviare a consulenza genetica

Come accennato, la storia familiare del soggetto può essere il più rilevante fattore di rischio. Questo rischio è aumentato dal numero e dal grado di parentela dei soggetti affetti (parenti di I o di II grado), dalla comparsa del tumore in un'età <50 anni, dalla bilateralità e dalla multifocalità del tumore o dalla storia familiare positiva per cancro ovarico e cancro maschile della mammella. Sono in uso vari modelli per definire i soggetti ad alto rischio di essere portatori di una mutazione in BRCA1 e BRCA2 e che possono spingere ad effettuare ulteriori approfondimenti.

Riportiamo uno dei modelli per l'individuazione dei soggetti cui consigliare il test di screening:

- cancro della mammella in due parenti di I-II grado con età di insorgenza inferiore a 60 anni o associato a cancro ovarico con diagnosi a qualunque età;
- cancro della mammella od ovarico in 3 parenti di I o II grado con

diagnosi a qualunque età;

- cancro della mammella bilaterale in un parente di I grado diagnosticato a un'età <60 anni;
- cancro della mammella maschile in un parente di I grado con diagnosi a qualunque età.

■ Probabilità di sviluppare un tumore mammario e ovarico

Per le donne con mutazione del BRCA1 il rischio di sviluppare un tumore della mammella è di circa il 51% entro i 50 anni e dell'85% entro i 70 anni, mentre nell'uomo il rischio è minore.

Per il tumore dell'ovaio si ha un rischio del 30% e del 63% rispettivamente entro i 60 e i 70 anni.

In caso di mutazione del BRCA2 il rischio sembra essere sovrapponibile ma, rispetto al BRCA1, sembrerebbe verificarsi un'insorgenza più tardiva.

Il cancro della mammella dell'uomo è stato osservato in famiglie con mutazione in BRCA2, includendo alcuni soggetti con casi multipli di cancro maschile della mammella e nessuno femminile.

Per il tumore dell'ovaio il rischio di insorgenza è del 27% entro i 70 anni.

■ Gestione delle pazienti

Per ridurre il rischio di tumore mammario e ovarico in donne predisposte sono state suggerite diverse strategie. Le scelte possibili che il medico può illustrare alle pazienti a rischio sono illustrate di seguito.

1. Sorveglianza con metodiche di imaging

■ Tumori mammari

Ad oggi esistono solide evidenze scientifiche che supportano l'utilizzo della mammografia nei programmi di screening nella popolazione generale. Per quanto riguarda le donne ad alto rischio genetico sono state proposte diverse strategie di sorveglianza che differiscono da quelle standard. Le difficoltà legate alla diagnosi precoce

con mammografia in questi soggetti possono dipendere da più fattori:

- le caratteristiche strutturali delle mammelle studiate;
- la minore età di inizio dei controlli (densità mediamente più elevata);
- le modalità e la velocità di crescita dei tumori nelle portatrici di mutazione dei geni BRCA, che possono determinare quadri radiologici atipici ed essere associati ad un grado istologico più elevato. Un'altra problematica connessa alla sorveglianza mediante mammografia nelle donne ad alto rischio, soprattutto se giovani, è data dalla maggiore esposizione a radiazioni ionizzanti nel corso della vita e dunque da una maggiore incidenza potenziale di carcinomi radioindotti.

Studi recenti, sebbene non ancora convalidati da metanalisi, evidenziano il ruolo della risonanza magnetica come strumento d'indagine altamente sensibile nell'individuazione di cancro mammario e quindi di primo piano nella strategia di screening nelle donne ad alto rischio genetico-familiare; tuttavia la RM presenta un maggior numero di falsi positivi.

Non vi è dimostrazione che la possibilità di avvalersi di entrambe le metodiche (mammografia e RM) induca una riduzione della mortalità da cancro mammario in questa popolazione e questa mancanza di evidenza dovrebbe essere comunicata alle donne ad alto rischio e dovrebbe essere sempre considerata nel processo decisionale per definire la strategia di assistenza. Pertanto la RM potrebbe essere considerata l'esame di riferimento nelle donne con età <35 anni in associazione o meno a mammografia ed ecografia annuali e nelle pazienti in cui esitino dubbi diagnostici dopo gli esami di riferimento.

■ Tumori ovarici

La positività della mutazione del BRCA induce rischio aumentato di tumori ovarici che allo stato attuale, essendo più rari e di più difficile

riscontro negli stadi iniziali, determinano maggiori problemi di screening.

Nelle donne portatrici della mutazione si consiglia:

- esame pelvico annuale o semestrale iniziando a 25-35 anni;
- esame ecografico transvaginale con eco-Doppler annuale iniziando all'età di 25-35 anni;
- dosaggio del marcatore Ca 125 ogni 6-12 mesi (ogni 6 mesi nei soggetti positivi per mutazione del BRCA1 iniziando a 25-35 anni).

2. Stile di vita

Per le famiglie a rischio sarebbe bene prevedere l'educazione a un corretto stile di vita con adeguate norme dietetiche caratterizzate da sana alimentazione, povera in grassi e ricca in fibre (soia) e vitamina A. Alcuni studi ipotizzano che il tumore mammario possa essere prevenuto con una dieta che riduca la resistenza insulinica e garantisca un apporto elevato di fitoestrogeni caratterizzati da un'azione antiormonale.

Due studi sperimentali hanno evidenziato la possibilità di ridurre consistentemente il livello di ormoni sessuali e IGF1 nelle donne in post-menopausa, con una dieta che preveda l'uso di legumi, cereali integrali, noci, frutti di bosco, alimenti ricchi di fibre, soia, acidi grassi n-3, scarsi alimenti di provenienza animale.

3. Prevenzione chirurgica

La chirurgia profilattica (mastectomia e ovariectomia) è stata proposta alle donne recanti una mutazione predisponente in BRCA1 e BRCA2 per ridurre il rischio di sviluppo del tumore.

In uno studio della Mayo Clinic è stato osservato una riduzione del rischio pari al 90%.

Per quanto riguarda l'ovariectomia il rischio tende a ridursi di circa il 60%, ma non riduce il rischio di insorgenza del tumore a livello peritoneale.

In considerazione dell'impatto psicologico, l'indicazione all'intervento deve prevedere un'attenta anali-

si dei rischi/benefici e dell'impatto sulla qualità di vita delle donne a cui viene proposto.

4. Prevenzione farmacologica

La Food and Drug Administration ha approvato il tamoxifene quale farmaco di riduzione del rischio di insorgenza di carcinoma mammario in donne sane, in base ai risultati dello studio di prevenzione del NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) che ha coinvolto 13.388 donne. In questo studio il tamoxifene somministrato per 5 anni vs placebo si è dimostrato in grado di ridurre il rischio di tumore invasivo della mammella nel 49% delle donne arruolate e il rischio di insorgenza di tumori non invasivi nel 50% dei casi. Il tamoxifene è stato in grado di ridurre nel 69% dei casi l'insorgenza di tumori positivi per i recettori estrogenici, ma non è stata osservata una riduzione di tumori con recettori ormonali negativi.

Poiché la maggior parte dei tumori della mammella in donne recanti mutazioni in BRCA1 e BRCA2 sono del tipo estrogeno recettore negativo, la situazione diventa complessa. Inoltre non si devono dimenticare gli effetti collaterali del tamoxifene (cancro endometriale ed aumentato rischio di episodi tromboembolici).

Per quanto concerne il carcinoma ovarico, studi ancora iniziali hanno affermato che il rischio nelle donne portatrici della mutazione è ridotto dall'assunzione di contraccettivi orali, come d'altronde avviene nella popolazione generale.

Il Ruolo del medico di famiglia

Spesso la partecipazione alle consulenze genetiche e ai test di screening da parte degli assistiti è ridotta dalla paura per l'esecuzione del test, dall'ansia per il risultato, dalla paura del cancro, dalla mancanza di fiducia nell'efficacia dello screening e in generale nel sistema sanitario.

I test genetici riguardano princi-

palmente coloro che hanno già un quadro di familiarità per cancro o per altre patologie a trasmissione genetica. In questo contesto una corretta comunicazione medico-paziente, ritagliata sulle reali possibilità di comprensione del paziente, può contribuire a dare un'adeguata percezione del rischio (che non dovrebbe essere né troppo alta, né troppo bassa).

In realtà, nella comunicazione del rischio genetico, l'assistito non è un vero e proprio paziente, ma è una persona sana, che in quanto tale presenta bisogni e aspettative specifiche.

Alcuni vivono la comunicazione di rischio come una vera e propria diagnosi di malattia: "Quando l'ho saputo... mi sono sentito perso"; altri tendono a ridimensionare la portata del rischio: "Non sono malato e probabilmente non lo sarò", "Magari morirò prima per qualcos'altro".

La difficoltà maggiore per chi ha ricevuto una diagnosi di mutazione genetica in grado di conferire un elevato rischio di sviluppare un tumore nel corso della vita è quella di riuscire a integrare il fantasma del cancro nella propria quotidianità. Ciò diventa ancora più gravoso quando la personale storia familiare presenta esperienze di malattia o di morte che vengono

inevitabilmente rievocate dalla attuale condizione.

La reale percezione nasce dall'associazione di più fattori che interagiscono tra loro, dove accanto a variabili individuali, legate a fattori di personalità, sussistono fattori esterni che riguardano la modalità con cui è stata comunicata la diagnosi, la possibilità di disporre di strategie per la riduzione del rischio, la presenza di trattamenti efficaci contro la malattia.

L'equilibrata presenza di questi fattori consente all'individuo di vivere la diagnosi genetica non come una sentenza, ma come un'opportunità di incidere positivamente sulla propria salute. In mancanza di tali fattori difensivi il test genetico può rappresentare un'arma a doppio taglio favorendo la comparsa di reazioni psicologiche disadattive.

Il medico di famiglia rappresenta senz'altro il punto di riferimento poiché quotidianamente riceve dai propri pazienti richieste di informazioni, chiarimenti e consigli. Può fornire un'informazione mirata ai soggetti da avviare alla consulenza genetica e può intervenire con momenti di counselling in tutte le fasi del programma, in particolare per i pazienti che, risultati positivi, saranno richiamati per ulteriori accertamenti diagnostici.

BIBLIOGRAFIA

- Alberta Clinical Practice Guidelines. The early detection of breast cancer, 2005. www.albertadoctors.org
- American Cancer Society Guidelines for breast cancer screening: update 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 141-69.
- American Gastroenterological Association Medical Position Statement. Hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 121: 195-97.
- American Society of Breast Disease. The use of magnetic resonance imaging of the breast (MRIB) for screening of women at high risk of breast cancer. 2004. www.guidelines.gov
- Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology* 2000; 119: 837-53.
- Kaiser Permanente Southern California. Breast cancer screening. Pasadena, California, 2003. www.guideline.gov
- NHMRC National Health and Medical Research Council. Familial aspects of cancer: a guide to clinical practice. Australia, 1999. www.health.gov.au/nhmrc/publications
- NICE-NHS National Institute for Clinical Excellence. Familial breast cancer, 2004. www.nice.org.uk
- Offit K, Groeger E, Turner S et al. The "duty to warn" a patient's family members about hereditary disease risks. *JAMA* 2004; 292: 1469-73.
- Royal New Zealand College of General Practitioner. Early detection of breast cancer. Wellington 1999. www.guideline.gov
- SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Epithelial ovarian cancer. 2003. www.sign.ac.uk/guidelines