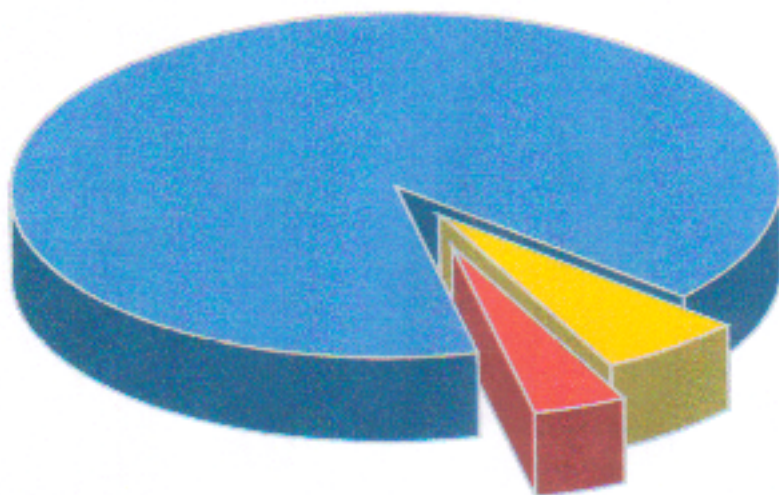


UNA EREDITA' DI RISCHIO - Prof. Riccardo Cellerino, Dott.ssa Eva Galizia - Centro Regionale di Genetica Oncologica, Università Politecnica delle Marche – A.O. Umberto I – ANCONA

La maggior parte dei tumori della mammella sono tumori “sporadici”: insorgono, cioè, in soggetti che non hanno una particolare storia familiare per queste neoplasie. In un certo numero di famiglie invece, il tumore si verifica con una frequenza più elevata che nella popolazione generale. In una certa percentuale di soggetti che presentano un’anamnesi familiare positiva per neoplasie mammarie è possibile rilevare un’alterazione genetica responsabile del quadro neoplastico. In questi casi si parla di “tumori ereditari” (o “eredo-familiari”): nel caso della mammella (e dell’ovaio) si tratta di circa il 5-10% del totale. Tumori ereditari si riscontrano anche in altri casi: circa il 5-10% dei tumori del colon-retto e circa il 20% dei tumori midollari della tiroide.



Tumori mammari: in blu la porzione di tumori mammari sporadici (85%), in giallo i tumori ad andamento familiare (15-20%) ed in rosso i tumori “ereditari” (5%).

L’influenza di fattori genetici sullo sviluppo di una neoplasia deve essere sospettata in presenza di alcune caratteristiche dell’anamnesi personale e/o familiare. Le caratteristiche tipiche di un tumore ereditario sono: aggregazione, verticalità, precocità, anticipazione (tabella successiva).

Elementi che devono indurre al sospetto di possibile tumore su base eredo-familiare:

AGGREGAZIONE	presenza di più parenti affetti dallo stesso tumore o da tumori appartenenti alla stessa sindrome
VERTICALITA'	più generazioni colpite dalla neoplasia
PRECOCITA'	il tumore si presenta in età più giovane rispetto a quanto avvenga per i corrispondenti tumori sporadici nella popolazione generale
ANTICIPAZIONE	l'età di insorgenza della neoplasia diminuisce da una generazione alla successiva

Nel caso in cui una famiglia presenti una o più di queste caratteristiche è necessario approfondire ulteriormente le indagini attraverso la meticolosa ricostruzione dell'albero genealogico e l'effettuazione di un test genetico: analisi in grado di rilevare la presenza di un difetto genetico associato ad un rischio elevato di sviluppare certi tipi di neoplasie.

Ogni persona, all'atto del concepimento, acquisisce due copie di tutti i geni, una trasmessa dal padre ed una dalla madre: le alterazioni geniche presenti nel patrimonio genetico dei genitori possono, quindi, essere trasmesse ai figli. Se uno dei genitori presenta una mutazione a livello di uno dei geni coinvolti nello sviluppo di un tumore, i figli hanno il 50% di probabilità di ereditare quella mutazione. La discendenza non eredita, quindi, il tumore, ma eredita la predisposizione a sviluppare più facilmente quel tumore rispetto alla popolazione generale. Perché si sviluppi il tumore si dovranno successivamente sommare, a quella ereditata, altre mutazioni causate, per esempio, da agenti fisici o chimici.

Pro memoria della terminologia usata in genetica:

ALLELE	ciascuno dei due geni che occupano la stessa posizione (locus) su due cromosomi omologhi, codificando per lo stesso carattere
ONCOGENE	generalmente si tratta di forme mutate di geni cellulari normali ("proto-oncogeni") capaci, se attivati, di attivare la trasformazione cellulare in senso tumorale
G E N ONCOSOPPRESSORE	È un gene che codifica per una proteina capace di fermare la trasformazione neoplastica; un gene in grado di impedire la proliferazione incontrollata
DOMINANTE	un allele il cui effetto sul fenotipo è evidente anche in condizioni di eterozigosi
RECESSIVO	un allele il cui effetto sul fenotipo non è manifesto se non in condizioni di omozigosi
AUTOSOMICO	di un carattere il cui gene codificante si trova su uno degli autosomi, cioè su uno dei cromosomi non legati al sesso (22 paia di cromosomi nell'uomo)
PENETRANZA	la proporzione di individui con uno specifico genotipo che manifesta, anche per la influenza di fattori ambientali, il fenotipo legato a quel genotipo. Di solito viene definita come "completa", "incompleta", "variabile".
MUTAZIONE GENICA	cambiamento di una (mutazione puntiforme) o più basi nella sequenza di un gene o perdita di una parte del contenuto in DNA.

Se ad essere colpito da mutazione è un oncogene, è sufficiente che un solo allele sia alterato perché si possa sviluppare una neoplasia; nel caso di geni responsabile di funzioni o controlli vitali per la vita cellulare (i geni detti "oncosoppressori), se uno dei due alleli è perso fin dalla nascita, una sola successiva mutazione nella linea somatica causa la perdita della funzione del gene e, questo può rendere possibile la comparsa e crescita di un tumore.

Nel caso dei tumori ereditari o familiari della mammella, i geni coinvolti sono BRCA1 o BRCA2 che, normalmente, sono deputati a controllare i processi di riparazione del DNA. Nelle famiglie colpite da questa sindrome sono anche particolarmente frequenti i tumori ovarici e i tumori mammari nei maschi.

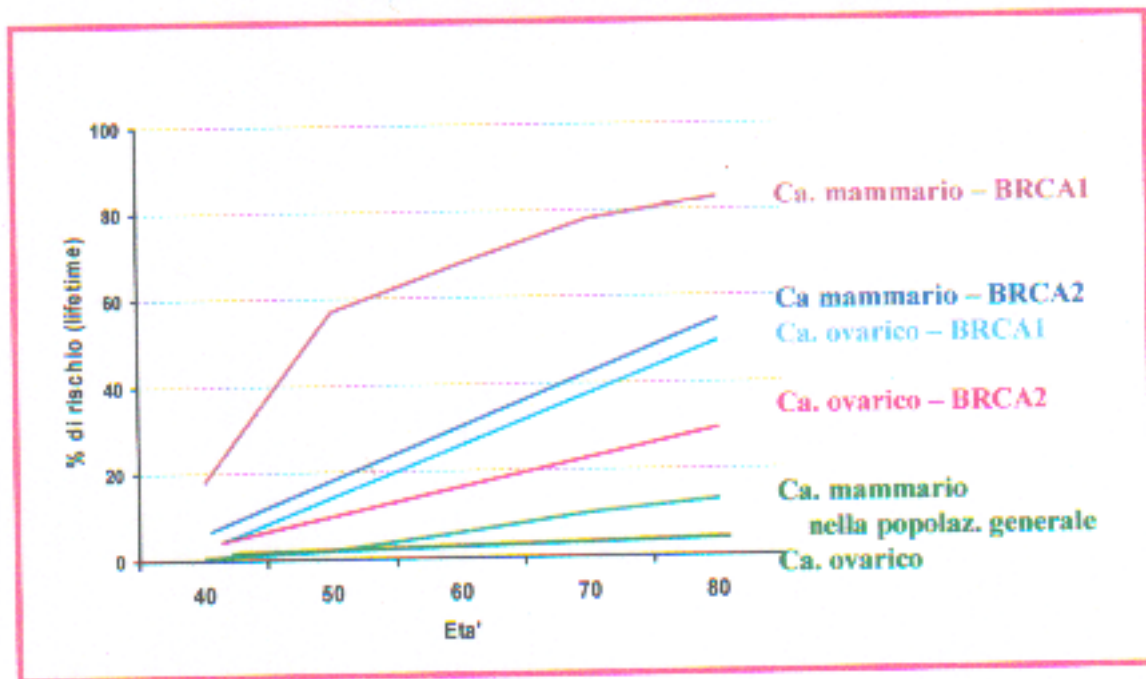
Nelle donne con suscettibilità ereditaria dovuta a mutazioni del gene BRCA1, il rischio per tumore della mammella a 50 anni è stimato intorno al 50%, e sale al 75-80% a 70 anni, mentre alle stesse età quello per il carcinoma ovarico è di circa il 20% e 60%, rispettivamente. Inoltre, pazienti portatori di tali mutazioni che abbiano già sviluppato un tumore alla mammella hanno il 40-60% di rischio di sviluppare un tumore controlaterale.

Le mutazioni di BRCA2 conferiscono un rischio cumulativo per tumore mammario un poco inferiore a quello di BRCA1, mentre il rischio per il carcinoma ovarico è sensibilmente minore (20% circa), seppure superiore a quello della popolazione generale. I soggetti di sesso maschile portatori di mutazioni germinali di BRCA2 presentano un rischio per tumore della mammella del

6%, corrispondente a circa 200 volte il rischio nei non portatori.

In entrambi i casi è presente anche un modesto aumento del rischio di sviluppare altri tipi di tumore (colon, pancreas, prostata).

Alcune caratteristiche dell'anamnesi personale e/o familiare di pazienti affetti da neoplasia mammaria o ovarica possono (debbono) sollevare il sospetto sulla natura eredo-familiare della neoplasia: a) l'incidenza (nella famiglia in esame) più elevata rispetto a quella attesa nella popolazione generale; b) la presenza di neoplasie bilaterali; c) la precoce età di insorgenza (< 35 anni); d) l'associazione tra neoplasie della mammella e dell'ovaio (nella stessa paziente o nella stessa famiglia); e) l'occorrenza di carcinoma mammario in parenti maschi.



Rischio di sviluppare un carcinoma mammario od ovarico in donne portatrici di mutazione in BRCA1, BRCA2 rispetto alla popolazione generale.

Un punto importante da sottolineare è che le mutazioni dei geni BRCA1&2 vengono trasmesse dal genitore, affetto dalla mutazione, indipendentemente dal sesso: una donna, affetta da tumore mammario legato alla mutazione, per esempio, di BRCA1 può avere ricevuto l'allele mutato sia dal padre che dalla madre e, a sua volta, può trasmettere la mutazione sia ai figli maschi che alle figlie femmine. Per questo motivo, una donna può risultare portatrice di mutazione anche in assenza di una storia familiare nel ramo materno.

TEST GENETICO

Per individuare un soggetto portatore di una mutazione genetica che predisponga allo sviluppo di neoplasie il primo, e importantissimo, passo, risiede nella raccolta accurata e minuziosa della anamnesi familiare. Se si gli elementi raccolti orientano verso un sospetto di ereditarietà, è indicato proseguire con la esecuzione del test genetico. La esecuzione del test è da discutere con il paziente, ne devono essere chiarite le modalità (per il paziente si tratta di un semplice prelievo di sangue venoso) e, soprattutto, le possibili implicazioni.

Un risultato positivo significa che sono state identificate una o più specifiche mutazioni, e quindi può essere stimato in termini probabilistici il rischio di sviluppare il tumore associato a quel tipo di

mutazione. Un risultato negativo significa che non è stata riscontrata alcuna mutazione. Tuttavia è importante sottolineare che un risultato negativo non significa che la paziente ha rischio zero di sviluppare un tumore al seno o all'ovaio; queste donne possiedono lo stesso rischio di tumore riportato per la popolazione generale.

Infine devono essere ben spiegate le caratteristiche di particolare riservatezza legate all'esito del test e deve essere raccolto il consenso, o registrato il divieto, alla comunicazione dell'esito del test ai familiari del probando.

POSSIBILITA' DI PREVENZIONE

Sorveglianza

Ai soggetti portatori di mutazione nei geni BRCA1 o BRCA2 sono consigliate strategie preventive quali la sorveglianza diagnostica (ecografia, mammografia e risonanza magnetica) e, in alcuni casi, anche la chirurgia profilattica.

Sono state inoltre proposte strategie preventive per la diagnosi precoce di neoplasie ovariche, quali il dosaggio del marcatore sierico CA125, la visita ginecologica, l'ecografia pelvica transvaginale a cadenza annuale. Tali indagini non si sono dimostrate tuttavia in grado di identificare la neoplasia in stadio precoce.

Chirurgia profilattica-chemioprevenzione

Lo svuotamento mammario sottocutaneo e bilaterale riduce moltissimo il rischio di sviluppare una neoplasia mammaria nelle portatrici di mutazione BRCA; è ovvio l'impatto psicologico e sulla qualità di vita di un intervento così importante, tenendo presente che lo svuotamento mammario sottocutaneo bilaterale (mantenendo dunque integro il complesso areola-capezzolo) riduce di circa il 90% il rischio di sviluppare una carcinoma mammario. Inoltre bisogna considerare che l'ovariectomia bilaterale preventiva non solo riduce del 90% il rischio di un tumore ovarico, ma riduce inoltre del 50% il rischio di sviluppare un tumore mammario.

A queste possibilità si possono aggiungere i promettenti risultati di chemioprevenzione ottenuti con la somministrazione dell'antiestrogeno tamoxifene.