



TEST GENETICI 1 | Tumori femminili, una riflessione dopo la Jolie

NON SI EREDITA IL TUMORE IN SE' MA LA PREDISPOSIZIONE ALLA MALATTIA

di Maurizio Genuardi*

La scelta dell'attrice Angelina Jolie di rendere pubblica la propria decisione di sottoporsi ad intervento chirurgico preventivo di asportazione bilaterale delle mammelle ha portato alla ribalta il tema della predisposizione ereditaria ai tumori, argomento sanitario ancora poco conosciuto ma in realtà sempre più emergente nella pratica clinica. In qualche modo tutti i tumori sono malattie genetiche, anche se non nel senso che viene comunemente attribuito a questo termine. Le mutazioni genetiche che determinano la comparsa di un tumore avvengono infatti nelle cellule "somatiche" dell'organismo; queste sono la grandissima maggioranza delle cellule presenti nel corpo umano, implicate nello svolgimento delle normali funzioni vitali dell'individuo, e il loro materiale genetico (DNA) resta confinato al singolo organismo di cui fanno parte. Le mutazioni che interessano le cellule somatiche avvengono durante l'arco della vita dell'individuo, sia in epoca prenatale sia dopo la nascita, e sono dovute all'effetto di errori casuali o di fattori ambientali. Lo sviluppo di un tumore richiede la presenza contemporanea in una stessa cellula di più mutazioni, che si accumulano con il progredire del tempo. Alcune persone ricevono attraverso le cellule germinali (i *gameti*, cellula uovo e spermatozoo) già fin dal concepimento una delle mutazioni responsabili dello sviluppo di un tumore. Poiché in questo caso la mutazione è presente in tutte le cellule dell'organismo (mentre una mutazione somatica riguarda una sola o al massimo una piccola frazione delle innumerevoli cellule che compongono il corpo umano), queste persone hanno un rischio di ammalarsi notevolmente aumentato rispetto alla popolazione generale. Il tumore si manifesta se e quando in una cellula avvengono anche le altre mutazioni necessarie per la sua comparsa, e questo spiega perché non tutti coloro che sono portatori di una di queste alterazioni genetiche ne vengono colpiti. Quindi *ciò che si eredita non è il tumore in sé e per sé ma la predisposizione ad ammalarsi di tumore*. Per semplicità si parla comunque di tumori ereditari, i quali, dal punto di vista clinico e biologico si comportano in maniera identica o comunque non molto diversa dalle più comuni forme non ereditarie. Oggi si conoscono circa un centinaio di diversi tipi ereditari di tumori. Uno dei più noti e più comuni è proprio quello che causa predisposizione allo sviluppo di tumori al seno e all'ovaio, presente nella famiglia di Angelina Jolie. Le forme ereditarie di tumori della mammella sono soltanto il 5-10% del

totale dei casi della malattia. In circa la metà di queste sono coinvolti due particolari geni, chiamati *BRCA1* e *BRCA2* (*BRCA* è l'abbreviazione di *breast cancer*, definizione in inglese del cancro della mammella). Una persona che ha una copia difettosa di uno di questi due particolari geni ha un rischio di ammalarsi di tumore al seno o all'ovaio che può arrivare fino all'80%-90%. Per avere un'idea di che cosa questo significhi è opportuno confrontare questi numeri con il rischio medio di una donna nella popolazione generale di un paese industrializzato, pari a circa l'8-12% per il tumore del seno e all'1% per il tumore dell'ovaio. Non solo: nella forma ereditaria la malattia può colpire più volte una stessa persona per sviluppo di tumori indipendenti (e non quindi per diffusione di uno stesso tumore tramite un processo di metastasi), per cui è aumentato anche il rischio di avere tumori ad entrambi i seni oppure al seno e all'ovaio. Inoltre le forme ereditarie si manifestano spesso in età più giovane, a volte anche sotto i 30 anni, rispetto a quanto accade per la media dei tumori al seno nella popolazione generale. Infine, poiché chi ha una mutazione del gene *BRCA1* e *BRCA2* ha una probabilità del 50% di trasmetterla a ciascun figlio, spesso la malattia colpisce diversi membri delle famiglie in cui queste sono presenti.

I mezzi a disposizione per diminuire i rischi sono da un lato non completamente efficaci e dall'altro non scevri da conseguenze sul piano fisico e psicologico. Una possibilità è quella di eseguire frequentemente indagini, in particolare radiologiche (ecografia, mammografia, risonanza magnetica), mirate ad ottenere una diagnosi in stadio precoce, quando la malattia può essere trattata anche con un solo intervento chirurgico di entità limitata. Questo approccio è abbastanza utile per il tumore della mammella, ma ancora non si è dimostrato efficace per il tumore ovarico, che viene scoperto spesso in fase purtroppo molto avanzata quando non è estirpabile radicalmente. Anche per il tumore mammario vi sono comunque dei limiti nell'attendibilità degli esami preventivi, senza tener conto del fatto che, anche dopo un intervento chirurgico di rimozione di un tumore al seno, è comunque necessario continuare la sorveglianza dato il rischio di comparsa di altri tumori. L'alternativa è quella di ricorrere ad interventi chirurgici preventivi, asportazione bilaterale delle mammelle (*mastectomia*) oppure (o anche) dell'ovaio (*ovariectomia*), incluse le tube.

La mastectomia, cui si accompagnano interventi di ricostruzione che devono essere eseguiti da chirurghi plastici esperti, riduce drasticamente il rischio di tumore al seno.



L'ovariectomia riduce di molto il rischio di tumori a partenza dell'ovaio e, se eseguita in età relativamente precoce (ma comunque tenendo conto delle esigenze riproduttive), dimezza anche il rischio di tumori al seno. Anche questo intervento può presentare degli inconvenienti, legati ad esempio all'induzione di una menopausa precoce e al rischio di osteoporosi.

In diversi Paesi, soprattutto anglosassoni, dove il test genetico è diffuso da più tempo e si è accumulata più esperienza sugli effetti dei diversi approcci, la scelta drastica dell'intervento chirurgico è relativamente comune. Tuttavia è evidente che la decisione di optare per una stretta sorveglianza o per la prevenzione chirurgica è molto impegnativa, se non addirittura angosciata in alcuni casi. Al fine di agevolare scelte consapevoli è necessario affrontare tematiche diverse, che richiedono la competenza e l'intervento di diversi specialisti (medico genetista e genetista di laboratorio, chirurghi, ginecologi, radiologi, ecc.), fornendo le informazioni nella maniera più accurata, ma allo stesso tempo più semplice, possibile, e rispondendo esaurientemente ai quesiti che vengono inevitabilmente posti in queste circostanze. Queste diverse figure professionali vengono raccolte in centri specializzati di consulenza genetica oncologica (ambulatori o centri multidisciplinari per i tumori ereditari, corrispondenti alle *cancer family clinics* diffuse nei paesi anglosassoni) oggi presenti anche in diverse regioni italiane. In una prima fase del percorso della consulenza genetica oncologica vengono selezionate le persone o le famiglie cui offrire l'esame genetico. Infatti, attualmente questi test non vengono effettuati né tanto meno proposti a tutte le donne che hanno avuto un tumore al seno, ma soltanto a chi ha caratteristiche (determinate tra l'altro in base all'età alla diagnosi, al numero di tumori sviluppati, e al numero di parenti colpite) che fanno ipotizzare la possibilità di una forma ereditaria. Le ragioni per cui il test non può essere proposto a tutte le donne che hanno avuto un tumore al seno sono diverse: in primo luogo l'esame è costoso (circa 2.000-3.000 €) e tecnicamente indaginoso per il laboratorio; a volte si ottengono dei risultati dubbi, che non consentono di escludere né di confermare la presenza di una predisposizione ereditaria; e, infine, un esito normale in una persona per la quale si nutre di un forte sospetto di forma ereditaria, non basta ad escludere questa possibilità, dato che esistono diversi altri geni (e probabilmente ne restano ancora altri da scoprire) più raramente implicati in questa predisposizione. La situazione probabilmente cambierà nell'arco di pochi anni, con la diffusione di nuove tecnologie di indagine genetica che stanno rendendo più facile e soprattutto meno dispendiosa l'esecuzione dei test. Ma allo stato attuale è fortemente raccomandato che questi siano inseriti in un percorso multidisciplinare. Anche in futuro la consulenza genetica rappresenterà comunque un momento essenziale, in particolare per l'interpretazione dei risultati dei test.

La decisione di Angelina Jolie di sottoporsi all'analisi dei geni *BRCA* è stata motivata dalla sua storia familiare: sua madre era deceduta per un tumore della mammella, e prima ancora sua zia materna si era ammalata di un tumore ovarico. Con questo messaggio l'attrice ha voluto quindi aumentare la consapevolezza della problematica per favorire l'accesso al test delle persone con caratteristiche suggestive di forme ereditarie e quindi facilitare le possibilità di prevenzione nelle famiglie in cui viene identificata la mutazione genetica. Sarebbe quindi errato interpretarlo, come da alcuni è stato fatto, come un invito a tutti coloro sono stati colpiti o hanno un parente colpito da un tumore al seno o all'ovaio, a sottoporsi ai test genetici e di conseguenza, in caso di esito positivo, agli interventi chirurgici preventivi.



* *Cattedra di Genetica Medica*
Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e
Cliniche
Università degli Studi di Firenze
Responsabile Struttura Operativa Complessa di
Genetica Medica
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi
Firenze