

# Le sindromi ereditarie dei tumori e il ruolo del medico di medicina generale nell'identificazione precoce

Chiara Mariani<sup>1</sup>, Alessandro Guerroni<sup>4</sup>, Andrea Salvetti<sup>5</sup>, Francesco Lapi<sup>6</sup>, Ileana Carnevali<sup>2</sup>, Maria Grazia Tibiletti<sup>2</sup>, Claudio Cricelli<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Medico di Medicina Generale di Saronno, ATS INSUBRIA; <sup>2</sup> Genetiste, U.O. Anatomia Patologica dell'Ospedale di Circolo di Varese, ASST Settelaghi; <sup>3</sup> Presidente SIMG;

<sup>4</sup> Medico di Medicina Generale SIMG, Sesto Calende (VA);

<sup>5</sup> Presidente Provinciale SIMG, Grosseto; <sup>6</sup> Direttore Health Search Institute, Firenze

Video

[bit.ly/steloultimate](http://bit.ly/steloultimate)



Le neoplasie a base ereditaria rappresentano nel loro insieme meno del 10% di tutti i casi di tumore<sup>1,2</sup>. Hanno alla base mutazioni genetiche germinali che, per la maggior parte dei casi, hanno una modalità di trasmissione autosomica dominante e penetranza variabile in relazione al tipo di mutazione. Frequentemente insorgono in soggetti giovani e in più soggetti della stessa famiglia, e l'interazione gene-ambiente di vita fa sì che la malattia si possa manifestare in maniera eterogenea all'interno dello stesso nucleo familiare. Data la relativa rarità, questi tumori rappresentano un interesse di nicchia entro le rispettive patologie, ma la rilevanza sociale non è trascurabile a causa: della giovane età di insorgenza, dell'alto rischio di tumori metacroni, dello stato d'ansia dei famigliari consanguinei che percepiscono l'elevato livello di rischio di sviluppare a loro volta la malattia e della necessità di programmi di prevenzione personalizzati per i soggetti affetti e i loro famigliari. Le più frequenti sindromi genetiche sono: la sindrome mammella/ovaio con una prevalenza del 1-5/10.000 (ORPHA 145), la sindrome di Lynch/HNPCC con prevalenza sconosciuta (ORPHA 144) e la poliposi adenomatosa familiare (FAP) con una prevalenza 1/19.000. Le citate sindromi sono tutte registrate come malattie rare (www.ORPHA.net) e sono originate da mutazioni patogenetiche di geni noti; di fatto oggi i soggetti affetti da tali sindromi sono identificabili con specifici test genetici. Le mutazioni *BRCA1* e *BRCA2* si associano a un rischio approssimativo del 50-80% di

sviluppare un tumore della mammella nel corso della vita, mentre le donne che ereditano una mutazione *BRCA1* hanno una probabilità superiore (20-40%) rispetto a quelle con mutazione *BRCA2* (10-20%) di ammalarsi di tumore dell'ovaio. Anche i soggetti maschi portatori di tali mutazioni (in particolare *BRCA2*) presentano un'aumentata suscettibilità al tumore della mammella, ma con un rischio di entità minima rispetto a quello delle donne. La sindrome di Lynch (LS) è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica

dominante, che determina la predisposizione a sviluppare il cancro del colon retto (CRC) e dell'endometrio, è causata da una mutazione a carico dei geni del *mismatch repair* (principalmente *MLH1* e *MSH2*, meno frequentemente *MSH6*, più raramente *PMS2*) che codificano per proteine coinvolte nell'identificazione e riparazione degli errori di mismatch del DNA. Seppur i numeri della loro prevalenza giustificino la definizione di queste sindromi come rare, le loro caratteristiche cliniche e l'aggressività dei tumori che le caratteriz-

TABELLA 1.

STELO	
Una persona affetta da:	
1.	Tumore del tratto gastrointestinale a < di 50 anni
2.	Tumore del tratto ginecologico a < 60 anni
3.	Tumore della mammella a < di 40 anni
4.	Tumore della mammella diagnosticato prima dei 50 anni e/o più di un parente di primo grado con: <ul style="list-style-type: none"> <li>• tumore del tratto gastrointestinale e/o</li> <li>• tumore della mammella bilaterale e/o</li> <li>• tumore della mammella maschile</li> </ul>
5.	Tumore della mammella maschile
6.	Tumori multipli nella stessa persona
7.	3 o più tumori, nella stessa sede, in parenti di primo grado dello stesso lato familiare
8.	Mutazioni genetiche in parenti di primo o secondo grado
9.	Storia clinica di 10 o più polipi del tratto gastrointestinale

Con una risposta positiva inviare il soggetto in consulenza genetica oncologica:

primo grado: genitori, figli, sorelle e fratelli

secondo grado: nonni/e, zii/e, nipoti/e

tumori del tratto ginecologico: ovaio, endometrio, tube di Falloppio, peritoneo

tumori del tratto intestinale: stomaco, duodeno, pancreas, colon-retto

zano rendono necessario: studiarle, individuarle e prevenirle.

Dalla letteratura internazionale si evidenzia che misure di sorveglianza adeguate abbassino il rischio oncologico degli individui portatori di mutazioni, inoltre per le sindromi BRCA e Lynch è dimostrata una riduzione della mortalità e morbilità, in tutti i casi trattati con i programmi di sorveglianza intensiva, chirurgia profilattica e chemioprevenzione<sup>3</sup>.

Una storia familiare suggestiva è uno dei principali fattori di rischio per tutte le sindromi ereditarie dei tumori, dove per rischio s'intende avere una percentuale maggiore, rispetto alla popolazione generale, di sviluppare un tumore nell'arco della vita<sup>4</sup>. Quindi

i famigliari di pazienti portatori di mutazioni patogenetiche possono anch'essi essere considerati "soggetti a rischio".

L'identificazione di questi soggetti e famiglie avviene attraverso la Consulenza Genetica Oncologica (CGO), come suggerito dalle linee guida FONCAM (Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario agg. 2008) e SIGU (Società Italiana di Genetica Umana, [www.SIGU.net](http://www.SIGU.net)). Nella consulenza il genetista valuta il quadro clinico e la storia familiare del soggetto per l'eventuale proposta del test genetico. Ricordiamo che avere una mutazione genetica significa avere un aumentato rischio di sviluppare un tumore ma non avere la certezza di malattia, quindi si esce dal settore

delle diagnosi di presenza e/o assenza di una malattia per entrare in quello della probabilità e dei fattori di rischio<sup>5,6</sup>.

Quindi la proposta del test genetico non può prescindere dalla consulenza genetica oncologica, dalla presa in carico dei soggetti da un gruppo multidisciplinare di professionisti operanti in ambulatori dedicati, poiché il suo significato e le sue conseguenze devono essere discusse e ben comprese da tutte le figure coinvolte. In particolare occorre chiedersi cosa si sta cercando, perché e quali possano essere le implicazioni pratiche dell'esito del test.

I centri di CGO e gli ambulatori oncologici per gli alti rischi non sono capillarmente diffusi in tutta Italia e quelli presenti si trovano a

**TABELLA II.**  
**STELO vs strumenti internazionali.**

Modelli	Studi	Popolazione	Reference standard	Sensibilità	Specificità	VPP	VPN
FHAT	Gilpin et al., 2000	35 carriers 149 non carriers	10%	94	51	0,31	0,97
	Parmigiani et al., 2007	33 carriers 559 non carriers	10%	94	32		
	Panchal et al., 2008	200 carriers 100 non carriers	10%	70	63	-	-
MANCHESTER SCORING SYSTEM	Evans et al., 2004	23 carriers 235 non carriers	10%	87	66	0,20	0,98
	Barcnas et al., 2006	69 carriers 306 non carriers	10%	93	41	0,28	0,96
	Panchal et al., 2008	200 carriers 100 non carriers	15%	58	71	-	-
	Antoniou et al., 2008	365 carriers 1569 non carriers	15%	92	33	0,24	0,95
PAT	Hoskins et al., 2006	737 donne identificate a rischio da 3906 testate durante lo screening mammografico	Assegnazione corretta dell'alta probabilità di mutazione comparata con il modello "The Myriad II" al 10%	100	93	0,63	1,00
FHS-7	Ashton-Prolla et al., 2009	885 donne con ≥ 1 risposta positiva e 910 senza risposte positive da 9218 donne testati nelle <i>primary care clinics</i>	Assegnazione corretta dell'alta probabilità di mutazione comparata con la valutazione genetica	88	56	0,63	1,00
STELO	2018	418 persone con una risposta positiva (90 carriers, 151 non carriers) e 128 senza risposta positiva da 546 pazienti di una clinica genetica	Assegnazione corretta dell'alto rischio di avere una sindrome ereditaria dei tumori comparata con la valutazione genetica	88	52,3	0,85	0,58

gestire una numerosa richiesta di consulenze genetiche, spesso inadeguata perché i soggetti inviati non hanno le caratteristiche peculiari delle sindromi ereditarie dei tumori. Il metodo più efficace per ridurre il numero di accessi impropri in CGO è quello di riuscire a creare un adeguato filtro basato su corrette conoscenze mediche, condivise tra specialisti e medici di famiglia.

Il ruolo del medico di famiglia è fondamentale per l'identificazione dei soggetti a rischio di sindromi ereditaria dei tumori candidabili alla CGO. Egli è il principale promotore di prevenzione, come quotidianamente si realizza negli ambulatori di Medicina Generale (MG) per la prevenzione di molte patologie croniche e disabilitanti. Il medico di medicina generale (MMG) ha un privilegio unico: conoscere e assistere interi nuclei famigliari, anche di differenti generazioni, conoscere le loro abitudini, stili di vita e patologie. In fine è parte integrante e decisionale della rete che coinvolge: istituzioni, specialisti e territorio per la programmazione degli interventi di prevenzione e screening delle patologie oncologiche. In letteratura è stato già ampiamente studiato e dimostrato che il dovere del medico di famiglia e degli specialisti sia di indagare la storia familiare nei soggetti oncologici per individuare il sospetto di sindromi ereditarie dei tumori, ma ciò nonostante universalmente non è un approccio diffuso<sup>7</sup>. Quindi il medico di famiglia ha tutte le caratteristiche e il dovere di rivestire questo importante ruolo. Per raccogliere correttamente la storia familiare e individuare i soggetti da inviare in CGO è necessaria la conoscenza clinica delle sindromi e un metodo di raccolta e analisi preciso<sup>8</sup>; a questo scopo esistono da tempo dei questionari, ma non sono noti né diffusi nella pratica medica, probabilmente perché studiati in contesti lontani da quello italiano e poco pratici<sup>9,10</sup>.

Da questi presupposti nel 2016 un gruppo di lavoro multidisciplinare ha elaborato STELO (Sindromi dei Tumori Ereditari Lynch Ovaio/mammella), uno nuovo strumento ideato per guidare il MMG nel processo decisionale di individuazione dei soggetti a rischio di sindromi ereditarie dei tumori (Tab. I). Nel dicembre 2017 è stato

validato statisticamente con uno studio retrospettivo, elaborato da un gruppo di giovani MMG e due specialiste in Genetica oncologica dell'Ospedale di Circolo di Varese (ASST Valle Olona) e approvato dal Comitato Etico dell'Ospedale di Circolo di Varese. STELO è composto da 9 semplici item che permettono di indagare il sospetto delle sindromi mammella/ovaio, LS e FAP (Poliposi Adenomatose Multiple) nei soggetti affetti da cancro, e la corrispondenza positiva di un item dà l'indicazione a inviare il soggetto in CGO. I risultati statistici sono stati incoraggianti con un 88,5% di sensibilità e il 52,3% di specificità (VPP 0,85, VPN 0,58, ROC area 0,7043, IC 95% 0,65-0,75), esiti del tutto comparabili con gli altri strumenti internazionali (Tab. II). Durante l'ideazione del questionario non era attesa un'elevata specificità, come confermato dall'analisi, perché tra le finalità principali dello strumento c'erano: la rapida compilazione, la chiarezza e l'efficacia nel riconoscere le caratteristiche peculiari e più rappresentative delle sindromi ereditarie dei tumori. Quindi i criteri scelti non potevano essere troppo selettivi, ma dovevano essere abbastanza ampi e semplici da soddisfare tutte le finalità del nuovo strumento. Inoltre non ci si prefiggeva di individuare una percentuale di rischio, ma di elaborare la corretta indicazione a svolgere il percorso di CGO. In Italia fino a oggi non era ancora noto uno strumento pensato ad hoc per la MG, che permettesse rapidamente ed efficacemente di individuare i sospetti per le più frequenti sindromi dei tumori ereditari.

Si può quindi affermare che STELO possiede tutte le potenzialità per essere introdotto nell'attività clinica del medico di famiglia e per essere diffuso a livello nazionale. Ci auspichiamo di proseguire lo studio di validità statistica grazie alla sua diffusione capillare, e di tracciare la mappa nazionale dell'organizzazione dei percorsi di CGO e delle reti tra consulenze genetiche-territorio già esistenti, con la speranza di omogeneizzare le conoscenze, i percorsi di sorveglianza e cura dei soggetti affetti da sindromi dei tumori ereditari.

Un speciale ringraziamento ad AIOM, SIGU, CIPOMO, AIFEG.

## Bibliografia

- 1 Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, et al.; National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention, Community Oncology and Prevention Trials Research Group. *Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition*. J Natl Cancer Inst Monogr 2008;(38):1-93.
- 2 Lalloo F, Evans DG. *Familial breast cancer*. Clin Genet 2012;82:105-14.
- 3 Cancer, N.C.C.f. *Familial breast cancer: classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risk in people with family history of breast cancer*. NICE Clinical Guidelines (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0068971 2013 [cited 2013]).
- 4 Ramsey SD, Yoon P, Moonesinghe R, et al. *Population-based study of the prevalence of family history of cancer: implications for cancer screening and prevention*. Genet Med 2006;8:571-5.
- 5 Gadzicki D, Evans DG, Harris H, et al. *Genetic testing for familial/hereditary breast cancer-comparison of guidelines and recommendations from the UK, France, the Netherlands and Germany*. J Community Genet 2011;2:53-69.
- 6 Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. *ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes*. Am J Gastroenterol 2015;110:223-62; quiz 263.
- 7 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.
- 8 Wood ME, Kadluek P, Pham TH, et al. *Quality of cancer family history and referral for genetic counseling and testing among oncology practices: a pilot test of quality measures as part of the American Society of Clinical Oncology Quality Oncology Practice Initiative*. J Clin Oncol 2014;32:824-9.
- 9 Parmigiani G, Chen S, Iversen ES, et al. *Validity of models for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations*. Ann Intern Med 2007;147:441-50.
- 10 Nelson HD, Pappas M, Zakher B, et al. *Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation*. Ann Intern Med 2014;160:255-66.