

Informativa con descrizione generica delle Sindromi Neoplastiche Ereditarie

Tumori a base eredo-familiare

Un tumore viene definito "ereditario" quando la sua insorgenza è correlata alla presenza di una variante genetica trasmissibile dai genitori ai figli. I soggetti portatori di varianti patogenetiche in geni associati alla predisposizione tumorale presentano un rischio aumentato di sviluppare specifiche neoplasie nel corso della vita e possono beneficiare di programmi dedicati di prevenzione, sorveglianza clinica e strategie terapeutiche personalizzate.

Che cosa sono i tumori eredo-familiari

Ogni individuo possiede caratteristiche genetiche uniche determinate dalla sequenza del DNA. Alcune varianti genetiche costituzionali, oggi definite varianti patogenetiche, possono aumentare significativamente la predisposizione allo sviluppo di tumori.

Poiché tali varianti sono presenti in tutte le cellule dell'organismo, comprese le cellule germinali (ovuli e spermatozoi), possono essere trasmesse ai figli, determinando una condizione di suscettibilità ereditaria al tumore.

I test genetici permettono di identificare i soggetti portatori di queste alterazioni genetiche, consentendo:

- una più accurata definizione del rischio oncologico;
- l'attivazione di percorsi di prevenzione e sorveglianza personalizzati;
- l'eventuale accesso a terapie mirate specifiche.

I tumori ereditari rappresentano una quota variabile dei tumori totali (circa 1–20% a seconda della neoplasia considerata). Tra le forme più frequenti e clinicamente rilevanti vi sono i tumori ereditari della mammella, dell'ovaio, del pancreas, della prostata e il melanoma.

Tumori ereditari della mammella e dell'ovaio

Circa il 7–10% dei tumori della mammella e il 10–20% dei tumori ovarici sono associati a una predisposizione genetica ereditaria.

Nella maggior parte dei casi, tale predisposizione è legata a varianti patogenetiche dei geni BRCA1 e BRCA2; più raramente possono essere coinvolti altri geni, tra cui TP53, PALB2, CDH1, ATM, BARD1, BRIP1, CHEK2, RAD51C e RAD51D.

Presso la UOC di Laboratorio Analisi Cliniche, Genetiche e Biomolecolari dell'Azienda Ospedaliera Cosenza è possibile eseguire, su richiesta del clinico, il test genetico per i soli geni BRCA1 e BRCA2 mediante le seguenti impegnative:

- G1.02.C – Analisi di mutazione che necessita di due geni per la diagnosi
- 91.49.2 – Prelievo di sangue periferico
- G9.01.C – Consulenza genetica correlata al test

In alternativa, è disponibile un pannello esteso comprendente 20 geni associati alla predisposizione oncologica ereditaria:

ATM, ATR, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCA, FANCL, HDAC2, MRE11, NBN, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D e RAD54L.

Per il pannello esteso sono richieste le seguenti impegnative:

- G1.20.C – Analisi di mutazione che necessita di venti geni per la diagnosi
- 91.49.2 – Prelievo di sangue periferico
- G9.01.C – Consulenza genetica correlata al test

È importante sottolineare che esiste una quota significativa di pazienti con storia familiare suggestiva per predisposizione ereditaria nei quali non vengono identificate alterazioni genetiche note; in tali casi, la base genetica potrebbe non essere ancora completamente conosciuta.

I soggetti portatori di varianti patogenetiche nei geni BRCA1 o BRCA2 presentano inoltre un rischio aumentato di sviluppare altre neoplasie, tra cui tumori della prostata, del pancreas e melanoma.

Alcuni tumori associati a mutazioni BRCA possono mostrare particolare sensibilità a specifiche terapie mirate, come gli inibitori di PARP (PARP-inibitori).

Segni e caratteristiche cliniche

I tumori a base eredo-familiare possono presentare alcune caratteristiche suggestive, tra cui:

- insorgenza in età più precoce rispetto alla popolazione generale;
- presenza di più casi di tumore nella stessa famiglia;
- comparsa di tumori multipli nello stesso soggetto;
- associazione di differenti tipi di tumore all'interno del nucleo familiare.

Fattori di rischio e prevenzione

La presenza di una variante genetica ereditaria rappresenta uno dei principali fattori di rischio per alcune neoplasie. Tuttavia, anche fattori ambientali e stili di vita possono influenzare il rischio complessivo di malattia.

Le principali strategie preventive comprendono:

- programmi di sorveglianza clinico-strumentale personalizzati (ad esempio mammografia, risonanza magnetica mammaria, colonscopia);
- utilizzo di metodiche di imaging avanzate;
- eventuali interventi chirurgici profilattici, valutati caso per caso con gli specialisti di riferimento.

Nel tumore ereditario della mammella, l'aumento del rischio oncologico può riguardare anche il sesso maschile.

Significato clinico delle varianti genetiche

L'identificazione di una variante genetica associata a predisposizione tumorale non equivale, di per sé, a una diagnosi certa di tumore né implica necessariamente lo sviluppo della malattia nel corso della vita.

La presenza di una variante patogenetica indica principalmente un aumento della suscettibilità individuale allo sviluppo di specifiche neoplasie rispetto alla popolazione generale. Il rischio effettivo associato alla variante può variare in funzione di molteplici fattori, tra cui la storia clinica personale e familiare, l'età, il sesso, il tipo di variante identificata, l'eventuale presenza di ulteriori fattori genetici modificanti, nonché fattori ambientali e stili di vita.

È inoltre importante sottolineare che non tutti i soggetti portatori di una variante genetica svilupperanno necessariamente una neoplasia nel corso della vita, così come l'assenza di varianti identificate non esclude completamente il rischio oncologico.

Diagnosi e consulenza genetica

In presenza di un sospetto di predisposizione ereditaria, basato sulla storia clinica personale e familiare o sulle caratteristiche del tumore, il paziente viene indirizzato a una consulenza genetica correlata al test.

Durante la consulenza vengono:

- raccolte informazioni cliniche e familiari;
- illustrate le finalità e i limiti del test genetico;
- spiegati i possibili risultati e il loro significato clinico;
- acquisito il consenso informato.

Qualora venga identificata una variante patogenetica, è possibile proporre ai familiari consanguinei un test genetico mirato, finalizzato a verificare l'eventuale presenza della stessa alterazione genetica.

I test genetici non sostituiscono gli altri accertamenti clinici, ma rappresentano uno strumento complementare utile per definire in modo più accurato il rischio oncologico individuale, pianificare percorsi di prevenzione personalizzati e orientare le scelte terapeutiche più appropriate.