

Applicazioni molecolari in medicina predittiva: l'organizzazione di un "genetic counseling" oncologico

M.B. Di Sciascio, S. Martinotti

Laboratorio di Patologia Clinica 2, Presidio Ospedaliero "S.S. Annunziata", Chieti

Le scoperte degli ultimi 25 anni hanno portato a nuove frontiere nella ricerca sul cancro basata sull'identificazione e comprensione dei processi cellulari di base che vengono rotti durante lo sviluppo tumorale. Storicamente sono stati impiegati modelli empirici per spiegare le cause del cancro, tra questi le anomalie cromosomiche somatiche, i virus, gli agenti ambientali, i carcinogeni chimici e la predisposizione familiare. Negli anni più recenti tutto ciò si è convertito in un paradigma genetico: il cancro è il risultato di una selezione e di un accumulo di mutazioni nei geni che determinano il fenotipo tumorale. Queste mutazioni attivano o disregolano i geni che sono coinvolti nella regolazione della crescita, della senescenza e della morte cellulare, provocano una crescita selettiva e favoriscono la sopravvivenza delle cellule tumorali, le quali derivano tutte da un singolo progenitore cellulare. Tutti i tumori sono di origine genetica, nel senso che la forza portante dello sviluppo tumorale è la mutazione genetica.

La maggior parte dei tumori si sviluppa attraverso l'accumulo di mutazioni random "tumore sporadico" che si sviluppano, durante la vita di un individuo, nelle cellule dei tessuti corporei (come polmone, mammella, prostata, etc) che sono esclusivamente di origine somatica. Queste mutazioni possono verificarsi come un errore durante la divisione cellulare o in risposta ad un insulto ambientale. Le mutazioni somatiche non vengono ereditate dalla progenie.

Solo una piccola percentuale di tumori è ereditaria. I tumori ereditari derivano da una mutazione germline seguita dall'acquisizione di una addizionale mutazione somatica. La mutazione germline è presente sin dal concepimento e si ritrova in tutte le cellule dell'organismo. Siccome le mutazioni germline si trovano anche nelle cellule riproduttive, queste sono trasmissibili di generazione in generazione.

Ogni individuo nasce con due copie di ciascun gene, una ereditata dal padre l'altra dalla madre. I soggetti con una mutazione germline, per es. a livello dei geni BRCA1 o BRCA2, nascono con un gene mutato e, se durante la vita si ha un danno dell'altro gene, possono sviluppare il tumore al seno. I tumori eredi-

tari si sviluppano in età molto più precoce dei tumori sporadici, perché gli individui geneticamente predisposti sono nati con una mutazione germline e necessitano di acquisire solo una mutazione sporadica per sviluppare il tumore. La trasmissibilità dei tumori segue il modello mendeliano e, quindi, si può avere la trasmissibilità dominante o recessiva.

Quando il numero e la distribuzione del tumore suggerisce una trasmissibilità ereditaria, ma il pattern non è definito, il tumore si definisce "Familiare".

Ci sono tre classi principali di geni che, se mutati, portano le cellule ad assumere un fenotipo maligno. Questi geni agiscono in fasi differenti della divisione cellulare.

Gli oncogeni sono geni normalmente coinvolti nella crescita e proliferazione cellulare, agiscono come acceleratori della crescita durante la fase "G1" (fase di crescita) del ciclo cellulare e causano il cancro quando sono sovraespressi, amplificati o mutati.

I "tumor suppressor gene" normalmente regolano la crescita cellulare, agiscono come segnale di stop prima della fase "S" (fase di sintesi) del ciclo cellulare, quindi le proteine prodotte dai tumor suppressor gene inibiscono la crescita cellulare.

La terza classe di geni i "DNA repair genes" ripara gli errori del DNA seguenti la replicazione cellulare, appena prima che il cromosoma si condensi nella fase "G2" per la mitosi (M).

Quando un individuo nasce con una mutazione specifica di un gene in uno di questi tre gruppi, è predisposto a uno o più tipi di tumori. I tumori che ricorrono in assenza di una predisposizione ereditaria (tumori sporadici) sono il risultato di difetti acquisiti in uno o più classi di questi geni cancro-associati.

Il genetic counseling oncologico ha avuto una spinta dal recente sviluppo dei test genetici. La definizione più comunemente citata, scritta 20 anni fa da una commissione congiunta americano-canadese, descrive il counseling genetico come un processo di comunicazione che tratta con i problemi umani associati con la ricorrenza o il rischio di ricorrenza di un difetto genetico in una famiglia. Questo processo comporta un tentativo di aiutare l'individuo o la fa-

miglia a comprendere le problematiche mediche e ad affrontarle; capire in che maniera l'ereditarietà contribuisca alla malattia; capire le probabilità di ricorrenza del rischio; scegliere l'azione che sembra appropriata; cercare la via migliore per risolvere la malattia.

Scopo del genetic counseling oncologico

Stabilire il rischio di cancro ereditario e le opzioni per ridurre il rischio:

- Identificazione delle sindromi ereditarie nelle quali la predisposizione al cancro è una condizione primaria o secondaria.
- Determinazione del rischio di ricorrenza o del rischio di un secondo tumore per gli individui affetti, rischi per i famigliari non affetti, opzioni per un test genetico, genetic counseling pre-test, genetic counseling post-test, opzioni per un programma di screening e prevenzione, opzioni per una modifica del rischio, supporto psicologico.

Genetic Counseling per i sopravvissuti al tumore o per le loro famiglie concernente il rischio riproduttivo:

- Opzioni di diagnosi prenatale per determinare il genotipo nelle famiglie con mutazione germline nota di predisposizione genetica al cancro (se eticamente accettabile).

Una indicazione comune per riferire un soggetto ad un genetic counseling oncologico è la valutazione pretest per l'effettuazione di un eventuale test del DNA per la predisposizione al cancro ereditario. Sebbene limitato a famiglie che rientrino nei criteri per una "cancer family syndrome", il test genetico può anche essere appropriato per gli individui con manifestazioni cliniche inusuali, inclusi l'insorgenza del tumore in età giovanile, i tumori molteplici o certe anomalie congenite.

Componenti di una sessione di cancer risk counseling

- *Contracting*. In questa fase il counselor cerca di capire che cosa il probando o i familiari si aspettano dalla sessione e, quindi, cerca di conciliare questo con quello che realisticamente possono apprendere da essa.
- *Percezione del rischio "baseline"*. Prima di iniziare la sessione vera e propria, è utile chiedere al paziente quale sia la sua percezione di rischio genetico. Questo si effettua mettendo un segno su una scala analogica tra 0 (rischio più basso) e 10 (rischio più alto).
- *Costruzione del pedigree*. Sul pedigree dovrebbe essere rappresentata tutta la struttura familiare, inclusi tutti i parenti conosciuti. In pratica è molto vantaggioso mandare al probando un questionario sulla storia familiare che venga, poi, assemblato in una tabella e controllato durante la sessione. Le informazioni devono riportare il no-

me del familiare, età in cui è insorto il tumore, età corrente o età di morte, tipo di cancro e altre informazioni mediche.

- *Documentazione del pedigree*. Questa documentazione è difficile da avere, dovrebbe includere le cartelle cliniche, i referti anatomico-patologici, i certificati di morte, etc.
- *Storia clinica*. Questa dovrebbe essere il più completa possibile e dovrebbe includere i riferimenti a lesioni preneoplastiche.
- *Storia espositiva*. Questa deve riportare, se c'è stata, l'esposizione occupazionale, per le donne l'utilizzo di contraccettivi ormonali o di terapia sostitutiva e, per gli individui trattati per cancro, se c'è stata chemio o radio terapia e, quindi, il dettaglio delle dosi e degli agenti.
- *Esame clinico*.
- *Valutazione del rischio empirico/valutazione del rischio genetico*. Ci sono considerevoli dati empirici che sono applicabili alla maggior parte degli individui basati sull'analisi della popolazione, del pedigree e dei test genetici.
- *Opzioni per una diagnosi precoce e prevenzione*. Discussione delle possibilità cliniche e chirurgiche per la riduzione del rischio o per una diagnosi precoce. L'opzione più drammatica della prevenzione è la rimozione degli organi sani, che ora è parte del management di alcune sindromi (come la poliposi familiare e la MEN2), mentre rimane controversa per altre sindromi (come la sindrome del tumore mammella/ovaio).
- *Opzioni, rischi, benefici del test genetico; counseling pre-test*. La decisione del probando o dei suoi familiari a procedere al test deve seguire un attento processo di counseling pre-test riguardante i rischi e i benefici del test dal punto di vista medico, psicologico ed economico.
- *Risposta alle domande, supporto e programmi per il follow-up*.

Prerequisito fondamentale, prima di procedere all'effettuazione di un test, è il consenso informato, questo va discusso attentamente nei suoi vari punti. La discussione dovrebbe riguardare:

- le informazioni concernenti il test;
- che cosa si possa evincere da un risultato positivo o negativo, incluse le più recenti informazioni sul tipo di rischio associato ad un risultato positivo, così come il rischio residuo dopo un risultato negativo;
- la possibilità che il test non dia informazioni addizionali sul rischio, "mutation of unknown significance" (es. polimorfismi), che potrebbe richiedere studi ulteriori;
- l'opzione di stabilire il rischio senza effettuare il test per es. usando le tavole di rischio empirico per tumore al seno basandosi sulla storia familiare;
- il rischio di trasmettere la mutazione ai figli;
- le opzioni mediche e la prevenzione per gli individui con un test positivo, così come le racco-

mandazioni per lo screening tumorale anche se il test risulta negativo. Questa discussione è importante per evitare un falso senso di sicurezza e inadeguata sorveglianza per i soggetti in cui i test genetici risultino negativi, ma che sono ancora a rischio in base a fattori genetici differenti, età, ambiente o altre cause;

- l'accuratezza tecnica del test;
- il rischio di stress psicologici e di squilibri familiari, che una mutazione sia o meno trovata;
- il rischio di discriminazioni a livello lavorativo e/o assicurativo in seguito alla scoperta dei risultati del test genetico;
- la procedura da seguire per quanto riguarda la notifica dei risultati agli altri membri familiari;
- il livello di riservatezza dei risultati confrontati con gli altri test e procedure mediche;
- i prezzi sia dei test laboratoristici che delle sedute di counseling, dei presidi di prevenzione e di follow-up che potrebbero non essere coperti dall'assicurazione.

Da tutto ciò si evince come l'organizzazione di un genetic counseling oncologico sia un processo impegnativo sia per le varie problematiche tecniche, psicologiche, etiche e legali, sia per il coinvolgimento di varie figure professionali come il patologo clinico, l'oncologo, lo psicologo, il chirurgo, etc. Tuttavia ai fini di una medicina del futuro maggiormente proiettata verso la prevenzione e la predittività delle

patologie umane, il genetic counseling potrebbe rappresentare un "core" clinico di grande utilità e di notevole impatto sociale.

Bibliografia

- Cavanee WK, White RL. The genetic basis of cancer. *Scientific American* 1995;272:72-9.
- Cowdel JK. *Molecular Genetics of Cancer*. Oxford: Bios, 1995.
- Hartwell LK, Kastan MB. Cell cycle control and cancer. *Science* 1994;266:1821-8.
- Krontiris TG. Oncogenes. *N Engl J Med* 1995; 333: 303-6.
- Weinberg RA. Tumor suppressor genes. *Science* 1993;254:1138-45.
- American Society of Human Genetics. Statement on informed consent for genetic research. *Am J Hum Genet* 1996;59:471-4.
- Botkin JR, Croyle RT, Smith KR, et al. A model protocol for evaluating the behavioral and psychosocial effects of BRCA1 Testing. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:872-81.
- Burke W, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with inherited predisposition to cancer. 2: BRCA1 and BRCA2. *JAMA* 1997;277:997-1003.
- Institute of Medicine. *Assessing genetic risks*. Washington DC: National Academy Press, 1994.
- Offit K. *Clinical cancer genetics: risk counseling & management*. Wiley-Liss Inc., 1998.