

Ca Colon-retto: le sindromi ereditarie

Dr.ssa Maria Grazia Tibiletti

Dirigente Sanitario, Specialista in Genetica Medica

UO Anatomia Patologica

ASST Settelaghi, Ospedale di Circolo, Varese

Le neoplasie a base ereditaria rappresentano nel loro insieme meno del 10% di tutti i casi di tumore. Data la relativa rarità, i tumori a base ereditaria rappresentano un interesse di nicchia entro le rispettive patologie ma la **rilevanza sociale non è trascurabile** a causa della giovane età degli affetti, dell'alto rischio di tumori metacroni e dello stato d'ansia dei famigliari consanguinei che spesso percepiscono un elevato livello di rischio di sviluppare a loro volta la malattia e si rivolgono a strutture sanitarie alla ricerca di strumenti per diminuire la loro probabilità di ammalarsi o di morire per quel tumore.

Tra le sindromi di suscettibilità ereditaria al cancro del colon retto (CCR) ha una particolare rilevanza la **sindrome di Lynch** sia perché **non** è una malattia rara (incidenza 1/350), sia perché, a differenza delle sindromi poliposiche i CCR associati alla sindrome di Lynch non sono distinguibili dai CCR sporadici.

La Sindrome di Lynch è una malattia genetica eterogenea e può essere causata da mutazioni patogenetiche dei geni MSH2, MLH1, MSH6 e PMS2 che appartengono al complesso del *Mismatch repair defect* (MMR).

I soggetti affetti da sindrome di Lynch, portatori di mutazioni patogenetiche dei geni MMR sono soggetti ad **elevato rischio oncologico**.

La disponibilità dei test genetici permette anche l'identificazione dei **famigliari sani ad alto rischio** oncologico perché portatori della stessa mutazione patogenetica identificata nella famiglia.

E' documentato dalla letteratura internazionale che misure di sorveglianza adeguate (sorveglianza intensiva, chirurgia profilattica e chemio prevenzione) abbassano il rischio oncologico e la mortalità degli individui portatori di tali mutazioni genetiche

Per le ragioni sopra citate, l'identificazione dei soggetti portatori di mutazione dei geni MMR responsabili della sindrome di Lynch permette una **prevenzione efficace**, soprattutto nelle persone in giovane età e ne protegge il programma riproduttivo.

L'identificazione dei soggetti ad alto rischio oncologico portatori di mutazione genetica avviene attraverso la **Consulenza Genetica Oncologica (CGO)**

Per rendere efficace l'identificazione delle famiglie colpite dalla Sindrome di Lynch occorre valutare attentamente l'**eleggibilità** dei pazienti da inviare alla CGO e ai test genetici.

Anche se l'uso dei test genetici dei geni MMR attraverso la CGO è oggi considerato il metodo più sensibile per identificare i soggetti affetti dalla sindrome di Lynch, il costo di questa strategia è troppo elevato per essere applicato a tutta la popolazione.

La letteratura internazionale segnala diversi algoritmi per l'identificazione dei soggetti da inviare alla CGO quali la storia familiare e **test somatici specifici** da eseguire sui tumori. E' noto, infatti, che CCR associati alla Sindrome di Lynch presentano instabilità dei microsatelliti e un deficit nell'espressione immunoistochimica di almeno uno dei geni MMR. La letteratura riferisce numerosi studi di costo/efficacia per la valutazione della miglior strategia per identificare soggetti affetti da Sindrome di Lynch.

L'efficacia delle diverse strategie dipende dall'organizzazione sanitaria dal costo delle prestazioni, dalle risorse nei singoli paesi.

Il progetto **WP7 della ROL4** concretizzato nel decreto Regionale N. 4498 del 3/6/2015, prevede l'utilizzo in Regione Lombardia del test somatico dell'espressione immunoistochimica delle proteine dei geni MMR su tutti i tumori coloretali al fine di identificare tutti i pazienti da inviare alla CGO per sospetta sindrome di Lynch.

Il percorso di identificazione dei soggetti con sindrome di Lynch è attualmente in fase di attuazione e prevede un riscontro a distanza di tempo.