

Tumore tiroideo e Genetica molecolare

Breve storia di un percorso che nasce dal paziente ed al paziente ritorna.

A volte capita che le idee migliori nascono dalla pratica clinica quotidiana, e spesso dalla osservazione di singoli episodi o singoli pazienti. Questo può sembrare scontato ma, come ama ricordare il Prof. Italo Portioli, non lo è. Corriamo infatti il rischio di svalutare la routine, di ritenerla in contrapposizione o quantomeno estranea ai concetti di qualità e di eccellenza. E invece, come ribadisce il Dr. Roberto Valcavi, la ricchezza della casistica e lo spirito critico con la quale si assumono le decisioni sui singoli pazienti rappresentano il migliore terreno dal quale fare crescere idee, proposte, sperimentazioni. E con questo, chiosa il Dr. Andrea Frasoldati, si ritorna al singolo paziente e il cerchio si chiude: sarà poi infatti proprio il singolo paziente che si gioverà del miglioramento clinico derivato da questo processo. Questo modo di pensare ha trovato applicazione pratica in molte occasioni: riporto qui una delle ultime, relativa alle indagini di genetica molecolare per il carcinoma tiroideo.

Il carcinoma tiroideo è una patologia considerata rara. Rispetto ad altre malattie ad elevata incidenza e prevalenza di cui ci occupiamo, come l'iper- e l'ipotiroidismo, il gozzo e i noduli tiroidei benigni, l'osteoporosi, i disturbi mestruali, l'irsutismo, la obesità, in effetti certamente lo è. Tuttavia, presso il Servizio di Endocrinologia del nostro Arcispedale riceviamo ogni anno di circa 70-80 nuovi pazienti con carcinoma tiroideo, più della metà dei quali reggiani. Questi si sommano a quelli giunti alla nostra osservazione negli anni precedenti e, di fatto, sono diverse centinaia ormai i pazienti con questa patologia che seguiamo in follow-up attivo presso il nostro Centro. Ciò rappresenta nello stesso tempo un rilevante carico di lavoro e una preziosa opportunità profes-

sionale. E proprio dalla gestione di questa casistica è nata una osservazione, che via via ha assunto le caratteristiche prima di un sospetto e poi quasi di una certezza, che necessitava però di una conferma. Mi riferisco a quanto segue.

Il carcinoma tiroideo differenziato, diversamente da quanto noto per il carcinoma midollare, non è mai stato considerato una malattia genetica. Non esiste la raccomandazione di tenere sotto controllo i parenti (fratelli, figli) dei pazienti; non c'è alcun test di genetica molecolare. Eppure, nel grande numero di pazienti che seguiamo abbiamo notato che numerosi erano i casi a ricorrenza famigliare: molti pazienti riferivano in anamnesi famigliare che un fratello, un cugino, una zia, un nonno avevano avuto un tumore tiroideo. Queste segnalazioni, dapprima occasionali, si sono moltiplicate fino a farci sorgere il sospetto che una base genetica dovesse esistere anche per questa malattia, e che fosse questa la ragione di tanti casi ad andamento famigliare. In altre parole, ci è venuto il sospetto che il tumore tiroideo differenziato, differentemente da quanto fino a quel momento creduto, fosse trasmissibile geneticamente.

Ci siamo messi a cercare in letteratura qualcuno che fosse interessato o stesse studiando l'argomento. Attraverso la AACE - American Association of Clinical Endocrinologists (Società di endocrinologi clinici alla quale afferiscono specialisti di tutto il mondo e con cui è poi nata una fruttuosa collaborazione esitata nella organizzazione di un joint-meeting nella nostra città - novembre 2002) siamo entrati in contatto con la IARC - International Agency for Research on Cancer. Questo Istituto, che ha sede in Francia a Lione, aveva attivato al proprio interno una linea di ricerca proprio sulla genetica del tumore tiroideo. Si era costituito un Consorzio Europeo per il Carcinoma Tiroideo Differenziato, al quale afferivano una decina di Centri europei, ma anche statunitensi e australiani. Dopo uno scambio di reciproche informazioni ci siamo resi conto che il Consorzio aveva ciò che noi cercavamo (la competenza in genetica molecolare), e che noi disponevamo del materiale che a loro in quel momento in parte mancava (la casistica clinica). Le basi erano gettate, siamo subito entrati nel Consorzio come "active member" (cioè tra quelli con un ruolo operativo, mentre altri erano semplici contributori od osservatori) ed è partito il ragguardevole lavoro di recuperare i pazienti (avevamo nel frattempo identificato 11 famiglie con più di un componente affetto da carcinoma tiroideo differenziato e il nostro sistema informatico di Gestione Pazienti è stato molto utile), ricostruire il gentilizio, procurarci i blocchetti in paraffina con i rispettivi tessuti tumorali. Su questo punto abbiamo ottenuto la fattiva collaborazione del Servizio di Anatomia Patologica. Abbiamo anche raccolto campioni di sangue dai pazienti e dai loro parenti disponibili a recarsi presso il nostro Servizio.

A più riprese, abbiamo inviato a Lione il materiale: in tutto, campioni di sangue e tessuto tumorale da 25 pazienti appartenenti alle 11 famiglie da noi seguite. Unitamente ai campioni di sangue prelevati ai parenti dei pazienti, la nostra è arrivata ad essere la casistica più numerosa del Consorzio dopo quella del gruppo coordinatore dello IARC.

Dopo 5 anni di lavoro e dopo risultati iniziali negativi (sembrava non esserci alcun gene comune in questi pazienti), la attenzione si è focalizzata su alcune forme tumorali particolari (microcarcinomi papillari, che sono un sottogruppo non meno aggressivo dei carcinomi papillari: sono semplicemente più piccoli), e qui i risultati sono stati finalmente positivi. Sono stati identificati alcuni geni che erano presenti nei pazienti con microcarcinoma papillare molto più frequentemente rispetto ai soggetti di controllo. Le analisi di probabilità statistica hanno confermato che il dato era significativo: non si trattava di un caso. In altre parole, erano stati identificati dei "geni candidati", potenzialmente coinvolti nella genesi del microcarcinoma papillare. Questi geni sono allocati sul cromosoma 2.

I risultati sono stati resi noti, nei loro dettagli anche tecnici, in tre pubblicazioni scientifiche, riportate al termine di questo articolo e apparse nei mesi di agosto, settembre e novembre 2001.

Allo stato attuale, questo è lo stato delle conoscenze. E' stata trovata una base genetica che può spiegare perché esistono casi di carcinoma papillare che interessano più pazienti in una stessa famiglia. Questo vuol dire che ora dobbiamo guardare a questa malattia con una prospettiva diversa. Ad esempio, ora siamo molto più attenti e analitici nel raccogliere notizie sui famigliari dei nostri pazienti, e potremmo anche raccomandare loro di sottoporsi almeno ad un esame ecografico della tiroide. Un nodulo tiroideo nel figlio di un paziente affetto da microcarcinoma papillare assume un significato particolare, che deve essere tenuto in considerazione. Ora sappiamo che nel caso di questa malattia non si tratta di una generica predisposizione su base famigliare, ma che questa predisposizione si basa su elementi genetici specifici e ora noti. Vale la pena di sottolineare che tutto questo è stato possibile solo partendo da una casistica ampia e omogenea; non sarebbe nato nulla dalla osservazione di pochi e sporadici casi. Penso che questo sia una delle tante missioni dei Centri specialistici come il nostro, che aggrega casistiche ampie gestendole in modo omogeneo creando percorsi diagnostici e terapeutici razionali e facendo il possibile per assicurare uno standard qualitativo adeguato secondo le evidenze disponibili.

Ci sembra che tutto il lavoro svolto all'interno del Consorzio Europeo abbia prodotto qualche risultato utile. Come ho specificato nella premessa, quindi, siamo partiti da un problema rilevato sui pazienti durante la normale attività clinica, abbiamo compiuto un percorso (che in questo caso è stato di tipo scientifico - altre volte è stato di tipo tecnico, clinico, organizzativo-logistico o di altro tipo - e che ha comportato la identificazione di un partner adeguato, l'allacciamento di rapporti collaborativi, l'invio di materiale biologico, e la elaborazione dei risultati), e siamo ritornati al paziente. Possiamo ritenere quindi che, almeno per questa fase il cerchio, in accordo con quanto pensato dai miei tre Colleghi citati nella premessa, si sia chiuso. Se si confronta questo percorso con quelli previsti dai processi di accreditamento e qualità clinica, ci si accorgerà di notevoli somiglianze. Questo non è un caso, dato che ormai noi cerchiamo di organizzare la maggior arte delle nostre attività (dalla clinica all'aggiornamento al miglioramento continuo ai rapporti con i pazienti) secondo questi criteri.

Anche se questa prima fase di lavoro può dirsi chiusa, le prospettive non mancano. E' possibile che, in

futuro, le conoscenze sulla genetica del carcinoma tiroideo si affinino al punto da consentire la identificazione dei soggetti con pattern genetico "candidato". Potrebbe essere possibile sottoporre a screening genetico i famigliari dei pazienti affetti, e selezionare coloro che sono portatori dei geni che predispongono alla malattia. Questi soggetti potrebbero essere sottoposti a specifici programmi di sorveglianza clinica e, potenzialmente, a provvedimenti preventivi o terapeutici. Inoltre, coloro che invece risultassero non portatori dei geni potrebbero essere tolti dal programma di sorveglianza. La maggiore difficoltà a tutto questo risiede oggi nella difficoltà di capire cosa significa esattamente essere portatore di un gene "candidato". Non vuole affatto dire che, prima o poi, la malattia nascerà: vuole solo dire che c'è un aumentato rischio che nasca. E allora di quanto è questo rischio? E' un rischio teorico, potenziale o reale? In quali pazienti portatori dei geni candidati si svilupperà il carcinoma papillare? Perché in alcuni e non in altri? E perché un paziente si ammala da bambino e l'altro nella età senile? A parte nozioni generiche (intervento di fattori ambientali e necessità della cooperazione genetica-ambiente per la manifestazione fenotipica della malattia), non abbiamo risposte precise a queste domande. Attualmente, di fatto, chi si occupa della parte di laboratorio conosce poco la clinica, e viceversa. Anche noi, in questa nostra esperienza, ci siamo confrontati con questo limite. A questo proposito, sarebbe auspicabile la nascita di una figura professionale nuova e finora mancante, quella del "genetista clinico": il genetista clinico è colui che conosce la clinica, conosce la genetica e i suoi aspetti anche di laboratorio, e stabilisce un legame fra le due aree. E' colui che riesce ad attribuire un significato clinico ai dati di genetica molecolare. Con la diffusione delle metodiche di genetica molecolare e delle sperimentazioni in questo campo, prima o poi esisterà anche questa figura specialistica.

Dott. Michele Zini

Unità Operativa di Endocrinologia

Bibliografia

McKay JD, Lesueur F, Jonard L, Pastore A, Williamson J, Hoffman L, Burgess J, Duffield A, Papotti M, Stark M, Sobol H, Maes B, Murat A, Kaariainen H, Bertholon-Gregoire M, Zini M, Rossing MA, Toubert ME, Bonichon F, Cavarec M, Bernard AM, Boneu A, Leprat F, Haas O, Lasset C, Schlumberger M, Canzian F, Goldgar DE, Romeo G. Localization of a susceptibility gene for familial nonmedullary thyroid carcinoma to chromosome 2q21. *American Journal of Human Genetics*. 2001 Aug;69(2):440-6.

Corvi R, Lesueur F, Martinez-Alfaro M, Zini M, Decaussin M, Murat A, Romeo G. RET rearrangements in familial papillary thyroid carcinomas. *Cancer Lett*. 2001 Sep 20;170(2):191-8.

Corvi R, Martinez-Alfaro M, Harach RH, Zini M, Papotti M, Romeo G. Frequent RET rearrangements in thyroid papillary microcarcinoma detected by interphase fluorescence in situ hybridization. *Laboratory Investigation*, November 2001