

Tumori ereditari: quali sono le sindromi che si trasmettono in famiglia

«E se mi ammalassi di cancro anch'io perché in famiglia c'è una predisposizione?» Se lo chiedono in tanti, specie quando ci sono diversi casi di tumore nella cerchia di parentela più stretta. In realtà le ultime stime in Italia indicano circa 60mila casi annui di neoplasie collegate a sindromi ereditarie (alcune «famosi», altre rare e molto poco conosciute) sul totale di 395mila nuove diagnosi. Chi rischia di più? Si può fare prevenzione? Quali sono i sintomi? Quando si può chiedere il test genetico? Le risposte degli esperti di Fondazione Mutagens (Fonte: <https://www.corriere.it/> 4 agosto 2025)



Cosa sono le sindromi ereditarie?

Le sindromi ereditarie sono uno spettro di malattie che possono determinare, a causa di alterazioni patologiche del materiale genetico (ovvero del [Dna](#)) nelle cellule germinali (ovociti o spermatozoi), malattie di vario tipo o malformazioni trasmissibili alla prole. Limitatamente alla patologia oncologica, [ne sono note circa una cinquantina, mentre sono oltre un centinaio i geni associati a una predisposizione ai tumori](#), con livelli di rischio di ammalarsi nel corso della vita da due a 40 volte superiori rispetto alla popolazione normale, a seconda della sindrome e degli organi coinvolti. «Non esistono stime precise sulla popolazione dei portatori di sindromi ereditarie, in cui la prevalenza varia da un caso ogni 155 individui (sindrome HBOC-BRCA) fino a un caso ogni diverse migliaia, talvolta diverse centinaia di migliaia di nati per le sindromi più rare. Si può ipotizzare che, nel loro insieme, in Italia i soggetti portatori di sindromi ereditarie siano almeno un milione e 150mila, nella maggior parte dei casi ancora sani, inconsapevoli di essere a

rischio di malattia e quindi senza alcuna possibilità di essere inseriti in specifici percorsi di prevenzione primaria o secondaria (diagnosi precoce)» dice **Salvo Testa**, presidente di [Fondazione Mutagens](#).

Quanti sono i tumori ereditari?

Con lo sviluppo dei **test genetici** e di quelli **genomici** (su tessuto tumorale e tramite biopsia liquida), la quota di incidenza dei **tumori eredo-familiari** rispetto a quelli sporadici (casuali e individuali) è in continua rivalutazione. Oggi si stima che **fino al 15% dei tumori possa avere come [causa un'alterazione del Dna \(geni e altre varianti genetiche come i singoli polimorfismi\)](#)**, per cui individuare correttamente i portatori di sindromi ereditarie potrebbe avere un impatto notevole per la prevenzione e la cura di molti tumori. «Nonostante **la maggior parte dei portatori di queste sindromi vengano tuttora identificati solo in seguito alla malattia**, il crescente ricorso allo "screening a cascata" sui familiari sani e la messa in atto, [nelle principali strutture ospedaliere](#), di protocolli di prevenzione e di sorveglianza intensificata (PDTA per soggetti ad alto rischio eredo-familiare) sta consentendo di intervenire sui "**portatori sani**", con grandi benefici per la salute delle persone e per le opportunità di cura» sottolinea Salvo Testa.

Quali sono le sindromi ereditarie legate ai tumori più diffuse?

Le sindromi ereditarie più diffuse sono quella del [cancro ereditario della mammella e dell'ovaio \(HBOC\)](#), [associata principalmente a varianti dei geni BRCA1 e BRCA2](#), che predispone anche a un rischio maggiore di tumori maschili della mammella e della prostata e di tumori del pancreas in entrambi i sessi. La sua prevalenza nella popolazione è di **un caso ogni 155 nati**, per cui si stima che in Italia i **portatori siano circa 387mila**. Altre **varianti meno note** della sindrome HBOC sono PALB2, BRIP1, CHECK2, ATM, RAD51C, RAD51D, BARD1, che vedono nel loro insieme una prevalenza di un caso ogni 96 nati, per cui con una popolazione stimata di **altri 625mila individui**.

Relativamente diffusa è anche la **sindrome di Lynch**, associata principalmente a varianti dei geni del *mismatch repair* (in sigla MMR, un sistema di riparazione del Dna), che predispone a un **rischio maggiore di tumori del colon-retto, gastro-intestinali e dell'endometrio**. La sua prevalenza nella popolazione è di **un caso ogni 279 nati**, per cui si stima che in Italia i **portatori siano circa 215mila**.

Quali sono le sindromi ereditarie più rare?

Le altre sindromi ereditarie più rare collegate ai tumori sono **meno frequenti nella popolazione e anche meno note**, sia al grande pubblico sia agli stessi medici, di medicina generale e specialisti. Il che, ovviamente, rende la presa in carico e la prevenzione più problematiche e difficoltose rispetto alle due sindromi più conosciute. Si tratta della sindrome di **Cowden** (mutazione del gene PTEN), quella di **Li Fraumeni** (mutazione del gene TP53) e quella dell'**adenocarcinoma ereditario gastrico diffuso** (HDGC, geni CDH1, MAP3K6 e CTNNA1). Sono **multiorgano** (spesso con

manifestazioni e penetranza molto variabile da famiglia a famiglia e anche a livello soggettivo) e il loro impatto può essere anche maggiore rispetto alle due sindromi più note, perché talvolta **può esserci esordio in età pediatrica o adolescenza** (in particolare Cowden e Li Fraumeni). «Sulle sindromi ereditarie rare c'è un grande ritardo nelle linee guida internazionali e nazionali e a maggior ragione mancano percorsi diagnostici e terapeutici (i cosiddetti PDTA) specifici: ci sono solo casi isolati e singoli professionisti che se ne occupano - spiega **Cristina Grugnetti, consigliere di Mutagens** con delega sulle sindromi rare -. Pazienti e famiglie sono spesso costretti a rivolgersi a strutture diverse (a seconda degli organi in sorveglianza), su e giù per l'Italia, con **costi privati per cercare di mantenere esami e visite di controllo** negli intervalli previsti, mancando la "presa in carico" da parte di strutture ospedaliere con specifici percorsi».

Quali i possibili sintomi?

Solitamente **non ci sono sintomi, ma sviluppo anomalo di tumori**: anomalo nel senso d'età di insorgenza (generalmente più precoce rispetto a quanto avvenga di norma per le neoplasie nella popolazione normale) e di frequenza, nello stesso nucleo familiare, di specifici tipi di cancro. Ci possono essere, in alcune di esse (per esempio nella mutazione del gene PTEN), alcune **alterazioni fisiche** (macrocefalia in più del 90% dei pazienti) e **psicologiche** (possibilità di sviluppo di anomalie dello sviluppo psicologico, come per esempio l'autismo). «Non è possibile quindi elencare i "campanelli d'allarme", ma un'adeguata prevenzione impone di [ricercare queste sindromi mediante una corretta indicazione alla consulenza genetica](#), per individuare il prima possibile un paziente malato e/o un soggetto asintomatico portatore (ovvero una persona sana, ma a rischio di sviluppare nella sua vita tumori), per poterli inserire in percorsi di sorveglianza dedicati».

Quali esami bisogna fare? E quando serve consulenza genetica?

Una volta accertata la presenza di una sindrome genetica che predispone ad ammalarsi di tumore, **gli esami di controllo vengono prescritti dai medici** prendendo in considerazione l'insieme di variabili che varia da persona a persona. Quando si sospetta una sindrome ereditaria per poter accedere a una visita di [consulenza genetica e poter fare il test del Dna per la quantificazione del rischio attraverso il Servizio sanitario nazionale ci sono specifici criteri](#):

- **tumore gastrointestinale** (stomaco, duodeno, pancreas, colon-retto) a meno di 50 anni;
- tumore del **tratto ginecologico** (ovaio, endometrio, tube di Falloppio, peritoneo) a meno di 60 anni;
- tumore della **mammella a meno di 40 anni**;
- tumore della mammella diagnosticato prima dei 50 anni e/o più di un parente con tumore del tratto gastrointestinale e/o della **mammella bilaterale** e/o tumore della mammella maschile;
- tumore della **mammella triplo negativo**;
- tumore della **mammella maschile**;

- tumori **multipli nella stessa persona**;
- **tre o più tumori nella stessa sede**, in parenti di primo grado (genitori, figli, sorelle e fratelli) dello stesso lato familiare;
- mutazioni genetiche in **parenti di primo o secondo grado (nonni, zii, nipoti)**;
- storia clinica di **10 o più polipi del tratto gastrointestinale**.

Si può fare prevenzione?

Determinare con precisione e tempestivamente la diagnosi genetica (identificando la presenza di una sindrome ereditaria) consente di definire e attuare per tempo una sorveglianza organo-specifica, con buone implicazioni sul piano terapeutico e della prognosi. Inoltre, in alcuni casi (organi non vitali) si possono proporre anche **interventi di chirurgia profilattica** (ovvero asportare l'organo che potrebbe essere interessato), per ottenere una **riduzione significativa del rischio** di insorgenza del tumore.

Cos'è la sindrome di Cowden?

PTEN è uno dei principali geni oncosoppressori, ovvero in grado di controllare e bloccare la crescita e lo sviluppo di cellule tumorali. Quando il **gene PTEN** è mutato, si ha la sindrome di Cowden. La sua prevalenza nella popolazione è stimata in **circa un caso su 200mila nati**, per cui **in Italia si ipotizza** ci siano circa **300 persone portatrici**. Gli organi interessati sono **cute e mucose** e fra la seconda e la terza decade di vita compaiono lesioni chiamate **amartomi** (piccoli noduli o zone di tessuto benigno ma irregolare localizzati al viso, collo, mani e ascelle), nel 90-100% dei casi. I portatori della sindrome di Cowden hanno **un rischio aumentato di varie neoplasie con insorgenza in età più precoce rispetto ai casi sporadici di cancro** (attorno ai **30-40 anni**): il pericolo di cancro al seno è dell'85% rispetto al 12% della popolazione generale; quello di cancro della tiroide è del 35% rispetto all'1%; quello di cancro dell'endometrio (la parete che ricopre internamente l'utero) del 28% rispetto al 2,6%. Inoltre, c'è una maggiore incidenza anche di carcinoma del colon-retto, del rene e di melanoma cutaneo. «La possibilità di cura è quella dei singoli tumori alla loro insorgenza, quindi è di capitale importanza la conoscenza della sua esistenza per una **corretta e tempestiva diagnosi sia nei malati sia nei portatori**, ponendo attenzione fin dalla giovane età alle malformazioni cutanee presenti fino al 90% dei pazienti che rappresentano un **elemento estremamente specifico e fortemente indicativo**» sottolinea Cristina Grugnetti.

Cos'è la sindrome di Li Fraumeni?

Il **gene TP53** determina la produzione della proteina P53, importantissima per la soppressione delle cellule tumorali, e assai raramente nella sindrome di **Li Fraumeni** sono coinvolti altri geni. La prevalenza nella popolazione generale in passato era stimata in **un caso ogni 5mila-20mila nati**,

mentre uno studio recente la indica come più frequente: ovvero un caso ogni 3.555-5.476. Ciò significa **in Italia, un numero di portatori potenziali compreso tra 11mila e 17mila**. Ci possono essere **diversi livelli di gravità** della malattia, a seconda del tipo di mutazione del gene. I pazienti con questa sindrome corrono un **rischio elevato di sviluppare uno o più tumori** durante tutto il corso della loro vita a **molteplici organi e tessuti**. Il rischio di cancro si stima sia di almeno il 70% negli uomini e almeno il 90% nelle donne, nelle quali è più alto a causa del carcinoma mammario. Un recente studio ha riportato l'80% di rischio a 70 anni, con il 22% dei tumori che si verifica tra 0 e 15 anni, il 51% tra 16 e 50 anni e il 27% tra 51 e 80 anni. Gli **organi e i tessuti più colpiti** sono: sistema nervoso centrale, mammelle, surreni, ossa, tessuti molli, linfoemopoietico (leucemie, linfomi gastrointestinali), pancreas, laringe, polmone, reni, tiroide, pelle, testa-collo, ovaio, testicoli e prostata. È da sottolineare l'alto rischio di incorrere in tumori primari multipli e tumori con **insorgenza in età precoce**.

Cos'è la sindrome dell'adenocarcinoma gastrico diffuso?

In questa sindrome rara rientrano pazienti con una varietà grave e diffusa di tumore dello stomaco, nel 20%-40% dei quali è presente una mutazione germinale del **gene oncosoppressore CDH1**; più raramente la mutazione patogenetica interessa **altri geni (MAP3K6 e CTNNA1)**. Si tratta di una condizione veramente **molto rara**, perché il tumore dello stomaco rappresenta il 4% circa di tutti i tumori nei maschi e il 3% nelle femmine e solo una piccola percentuale di questi tumori (1%-3%) è collegata alla sindrome HDGC. Molto spesso il cancro insorge in **età inferiore ai 40 anni** e presenta una prognosi molto severa. Al punto che, in determinate persone, anche in rapporto alla presenza di altri casi in famiglia, **viene prospettata la chirurgia profilattica** (ovvero la gastrectomia, l'asportazione dello stomaco). Le donne (talvolta pure gli uomini) presentano anche un maggior rischio di sviluppare un carcinoma lobulare della mammella. «**Molto importante, per poter individuare i portatori sani**, un'attenta valutazione della familiarità per carcinoma gastrico, specie se insorto in età inferiore ai 40 anni» conclude Salvo Testa.