

Nuove prospettive nella prevenzione e terapia dei tumori ereditari

L. Stuppia

I più recenti dati epidemiologici relativi ai casi di cancro nella nostra nazione indicano una incidenza annuale di circa 350.000 nuovi casi, a significare che complessivamente in Italia ogni giorno circa 1.000 persone ricevono una nuova diagnosi di tumore maligno¹.

Tali dati, tuttavia, indicano una sensibile riduzione dei nuovi casi e della mortalità per cancro, a riprova della efficacia della attuazione di strategie di prevenzione e diagnosi precoce efficaci. Allo stesso tempo, è possibile evidenziare come nelle Regioni del Sud e nelle Isole, dove gli screening oncologici sono ancora poco diffusi, non si è osservata una riduzione dell'incidenza e della mortalità dei tumori della mammella, del colon-retto e della cervice uterina¹.

La costruzione di strategie di prevenzione efficaci a livello nazionale, pertanto, resta un requisito irrinunciabile nell'ambito delle grandi sfide della sanità pubblica. Tali strategie vanno però aggiornate costantemente in base ai progressi ottenuti dalle comunità scientifiche e dalle nuove acquisizioni sulla eziopatogenesi, diagnosi e terapia delle diverse forme tumorali.

Il concetto su cui attualmente è necessario concentrare gli sforzi della sanità pubblica è quello della cosiddetta "Medicina di Precisione", ossia la applicazione di modelli di prevenzione che siano personalizzati al rischio di ogni singolo individuo e non più utilizzati in modo generico su tutti i cittadini.

Nel caso in questione, è ormai chiaro che la genesi di una patologia neoplastica può seguire due vie diverse. Nel primo caso, il cancro deriva da una serie di mutazioni genetiche che non sono presenti alla nascita ma che si accumulano nel tempo in uno specifico tessuto del corpo umano a causa di errori intrinseci dei meccanismi di controllo

della proliferazione cellulare oppure della esposizione a fattori ambientali cancerogeni. Nel secondo caso, abbiamo invece la presenza di soggetti che nascono avendo ereditato una prima mutazione, che è quindi presente in tutte le cellule dell'organismo, e le successive mutazioni potranno svilupparsi in specifici distretti corporei, con la possibile comparsa di svariati tipi di tumori.

La prima e più frequente forma di tumore è quella che comunemente viene definita come "sporadica", la seconda come "ereditaria". Tra le caratteristiche tipiche di questa seconda forma, che rappresenta circa il 10% dei casi di tumore, c'è quella di manifestarsi con casi multipli nella stessa famiglia, essendo le mutazioni trasmissibili alle generazioni successive. Altre caratteristiche di questa seconda classe di tumori sono l'insorgenza precoce e la possibilità di avere diversi tumori nello stesso individuo.

È evidente che, mentre i soggetti della popolazione generale possono essere avviati alle forme di prevenzione classica, ossia gli screening in età adulta, gli individui che nascono già portatori di mutazione genetica vanno avviati a percorsi di prevenzione alternativi. Questi percorsi devono tenere in conto la possibilità che il cancro si manifesti in età giovanile, considerare la opportunità di approcci invasivi di prevenzione (es. mastectomia bilaterale in caso di aumentato rischio di tumore mammario) e coinvolgere non solo i singoli individui ma anche tutta la loro famiglia nel caso in cui venga evidenziata una mutazione germinale.

L'esempio classico di questa condizione è dato dalla patologia definita come "carcinoma mammario o ovarico ereditario". Tale condizione è caratterizzata dalla presenza di

mutazioni germinali nei geni BRCA1 e BRCA2, a seguito della quale l'individuo presenta una instabilità genetica che aumenta il rischio di sviluppo di neoplasie^{2, 3}. Nelle donne gli organi principalmente colpiti sono la mammella e l'ovaio, a causa dell'alto contenuto di ormoni estrogeni. Tuttavia, è possibile che si sviluppino tumori in altri organi, quali il colon, la tiroide o il pancreas. Negli uomini le mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2 causano un rischio di cancro meno elevato rispetto alle donne, e tuttavia è possibile che si sviluppino casi di tumore al colon, alla prostata, al pancreas o, nel caso di mutazioni di BRCA2, anche nella mammella.

Grazie alla recente evoluzione delle tecniche di diagnostica molecolare, e in particolare del sequenziamento di nuova generazione (Next Generation Sequencing, NGS) il test genetico per la identificazione di mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2 si è rapidamente diffuso e rappresenta ormai un requisito irrinunciabile nelle strategie di prevenzione e terapia dei tumori ereditari. In base alle attuali linee guida, il test va effettuato in alcune categorie di pazienti oncologici quali:

- Donne con tumore mammario a insorgenza precoce (prima dei 45 anni)
- Donne con tumore ovarico
- Donne con tumore mammario triplo negativo
- Casi di tumori diversi da quello alla mammella o all'ovaio ma con familiarità per tali neoplasie
- Uomini con tumore mammario.

Una volta identificata la mutazione, le pazienti affette vanno sorvegliate per la possibilità di un secondo tumore e in particolare viene consigliato che venga loro offerta la opzione di una mastectomia bilaterale e di una ooforectomia preventive. In presenza di un caso con mutazione in famiglia, il test deve essere offerto a tutti i

familiari di primo grado sani, a partire dalla maggiore età, in quanto ognuno di essi ha un rischio del 50% di avere ereditato la mutazione. Qualora venga identificata la mutazione in un soggetto sano, questo va avviato a un percorso specifico di prevenzione che prevede diversi passaggi in base all'età e al sesso, e che prevede per le donne nuovamente la possibilità di una chirurgia profilattica. La identificazione di mutazioni in BRCA1 o BRCA2, peraltro, ha una sua rilevanza anche dal punto di vista terapeutico, in quanto si è visto che il trattamento con una classe di farmaci denominata "PARP inibitori" si dimostra di grande efficacia nei pazienti portatori di mutazioni⁴. Questo approccio terapeutico sfrutta la capacità dei PARP inibitori di impedire la riparazione del DNA, che nei portatori di mutazione dei geni BRCA è già parzialmente compromessa. Nel tessuto tumorale, dove entrambe le copie di BRCA1 o BRCA2 sono mutate, l'inibizione della riparazione del DNA porta a morte le cellule cancerose, mentre quelle non neoplastiche, che sono portatrici di una sola mutazione di BRCA1 o BRCA2, mantengono ancora una residua capacità di riparazione del danno e possono sopravvivere. Questo approccio si è rivelato straordinariamente efficace nel tumore dell'ovaio e in quello della mammella metastatico, ma sorprendentemente, ha mostrato i migliori risultati nella terapia del cancro al pancreas, che risulta una delle neoplasie e prognosi più infausta⁵. Questa evidenza ha convinto l'ambiente scientifico internazionale a richiedere con convinzione la esecuzione del test per la ricerca di mutazioni dei geni BRCA anche in pazienti che non presentavano i requisiti classici di eleggibilità al test (età giovanile di insorgenza, familiarità). Sebbene la detection rate che si ottiene in questi casi sia inferiore a quella che si osserva nelle forme più tipicamente ereditarie, pur tuttavia la quantità di pazienti con mutazione identificati, e che quindi

possono beneficiare della terapia con PARP inibitori, è sufficiente a legittimare questo allargamento del test, che infatti è stato inserito nelle raccomandazioni delle principali società scientifiche coinvolte nella lotta contro il cancro.

Questi dati, inoltre, hanno permesso di dimostrare che le mutazioni germinali dei geni connessi al cancro possono essere presenti anche in soggetti che non mostrano apparentemente familiarità per la malattia, in quanto le mutazioni, pur aumentando il rischio di cancro nei portatori, non indicano necessariamente il fatto che la malattia si manifesti, soprattutto nei maschi. Studi approfonditi hanno dimostrato come, in realtà, le mutazioni di BRCA1 e BRCA2, che ci si aspettava fossero presenti in circa un individuo su 400 nella popolazione generale, hanno probabilmente una incidenza di un caso di 140 persone⁶. Da qui la necessità di estendere il test genetico per le mutazioni di questi geni, che in alcuni Paesi, come il Canada, inizia ad essere offerto gratuitamente a tutte le donne al compimento dei 18 anni. Il razionale della trasformazione del test dei geni BRCA in un testo di screening è legato al fatto che, con l'abbattimento dei costi delle analisi genetiche e con il risparmio dei costi di un paziente oncologico permessi da una diagnosi precoce, il rapporto costo/beneficio di queste analisi sarebbe comunque positivo.

Un ultimo punto importante nell'ottica della prevenzione del cancro è quello relativo alla progressiva consapevolezza da parte della comunità scientifica del fatto che non solo mutazioni nei geni legati ai tumori ereditari possono in realtà rappresentare un fattore di rischio per diversi tipi di tumori, ma anche che uno stesso tumore può essere provocato da mutazioni in geni diversi. In altre parole, non solo i portatori di mutazioni di BRCA1 e BRCA2 hanno un rischio aumentato anche di tumori diversi da quelli della mammella e

dell'ovaio (colon, prostata, pancreas, tiroide, melanoma), ma i pazienti con tumore mammario possono avere mutazioni in geni diversi da BRCA1 e BRCA2. Questa consapevolezza sta portando a una rivoluzione nel campo dei test genetici per i tumori ereditari. Da un lato, vengono inviati al test genetico anche pazienti che mostrano tumori diversi da quelli della mammella e dell'ovaio; dall'altro, ognuno di questi pazienti non è più studiato solo per uno o pochi geni, ma vengono applicati dei pannelli diagnostici in grado di analizzare simultaneamente decine di geni allo stesso costo e negli stessi tempi della analisi dei soli BRCA1 e BRCA2⁷. Come risultato, sempre più casi di tumore vengono identificati come avere una base ereditaria, e sempre più pazienti vengono inseriti in protocolli di prevenzione e terapia personalizzati, e non più in quelli applicati sulla popolazione generale.

I prossimi anni saranno cruciali per dimostrarci quanto questo cambio di paradigma nel campo della genetica oncologica porterà i benefici sperati in termini di riduzione di morbilità e di mortalità per cancro.

BIBLIOGRAFIA

1. I numeri del cancro in Italia 2019, Gruppo di Lavoro AIOM – AIRTUM – Fondazione AIOM PASSI – PASSI D'Argento - SIAPEC-IAP, 2019.
2. Miki Y1, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66-71.
3. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378: 789-92.
4. Narod S, Booth CM, Foulkes WD. Olaparib for Metastatic Germline BRCA-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 1792.

5. Pant S, Maitra A, Yap TA. PARP inhibition - opportunities in pancreatic cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; 16: 595-6.
6. Maxwell KN, Domchek SM, Nathanson KL, Robson ME. Population Frequency of Germline BRCA1/2 Mutations. *J Clin Oncol* 2016; 34: 4183-5.
7. Graffeo R, Livraghi L, Pagani O, Goldhirsch A, Partridge AH, Garber JE. Time to incorporate germline multigene panel testing into breast and ovarian cancer patient care. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 160: 393-410.

Prof. Liborio Stuppia, Genetica Medica,
Dipartimento di Scienze Psicologiche, della
Salute e del Territorio, Università "G.
d'Annunzio" di Chieti-Pescara

Per la corrispondenza:
liborio.stuppia@unich.it