

Ogni giorno in Italia mille nuovi pazienti vengono diagnosticati affetti da tumore maligno, che si aggiungono ai circa due milioni e mezzo di pazienti che vivono già con una diagnosi di tumore oggi in Italia. Sul rischio complessivo di avere una diagnosi di un qualunque tipo di tumore durante la vita la probabilità di un uomo di sviluppare un tumore è uno su due e per la donna una su tre.

Stratificando per sesso e per tipologia di tumore, si osserva come una donna su otto si ammalerà di un tumore della mammella, così come un uomo ogni sette si ammalerà di un tumore della prostata, un uomo ogni dieci ed una donna ogni diciassette si ammalerà di un tumore del colon retto durante la vita.

Ovviamente queste diagnosi non sono una sentenza di morte, in quanto circa il 55% dei tumori diagnosticati guarisce con le armi terapeutiche a disposizione, in particolare la chirurgia, la radioterapia, la chemioterapia, l'ormonoterapia e la terapia biologica. Certamente è comunque possibile migliorare questi risultati sia con un miglioramento del trattamento a disposizione ma anche con una diagnosi più precoce.

Al riguardo di questo ultimo punto, accanto ai programmi di screening per la prevenzione e la diagnosi precoce dei tumori della mammella, del colon retto e anche della prostata, sono stati messi a punto percorsi per la valutazione di uno dei fattori di rischio più rilevanti di sviluppare tumori alla mammella, al colon retto e alla prostata: la familiarità, vale a dire la presenza all'interno della stessa famiglia (materna e/o paterna) di casi con tumore della mammella e dell'ovaio, del colon retto e della prostata.

Per quanto riguarda i tumori della mammella, come familiarità, si può valutare distinguendo tra "rischio familiare" (aumento del rischio di sviluppare tumori della mammella anche di tre volte) e "rischio ereditario" (aumento del rischio di tumore della mammella fino al 70% associato al rischio di tumore dell'ovaio, essendo il rischio ereditario per questi due tumori correlato).

Mentre si parla di "rischio familiare" per i tumori della mammella e dell'ovaio quando nella stessa famiglia sono presenti casi sporadici di tumori della mammella e dell'ovaio, si può pensare a "rischio ereditario" quando le famiglie (materna e/o paterna) presentano una o più di queste caratteristiche:

1. Casi di tumore della mammella e/o dell'ovaio in parenti (figli, figlie, genitori, fratelli, sorelle, nonni, zii e zie);
2. Tumore sviluppato in età giovanile (tumore della mammella a meno di 36 anni, tumore dell'ovaio a meno di 40 anni);
3. Tumore della mammella bilaterale;
4. Tumore della mammella e dell'ovaio nella stessa donna;
5. Tumore della mammella nell'uomo.

La storia familiare (più casi di tumori della mammella e dell'ovaio in familiari stretti), può indicare anche la sindrome ereditaria dovuta alla presenza di una condizione di predisposizione genetica che si riscontra in circa il 15% dei tumori della mammella e dei tumori dell'ovaio considerati insieme e questa predisposizione è dovuta alla presenza di mutazioni del DNA della donna tra le quali sono conosciute quelle che riguardano i geni BRCA1 e BRCA2.

Come se si guardasse in una sfera di cristallo, i test genetici permettono di rivelare alle persone asintomatiche tutti i segreti nascosti nel loro DNA e di quantificare i loro rischi di ammalarsi di determinate malattie, il cancro in particolare, soprattutto tumori della mammella e dell'ovaio, del colon retto e della prostata.

La medicina predittiva rappresenta sicuramente la più diretta conseguenza della nostra conoscenza del genoma umano. È un modello che si applica fondamentalmente ad individui sani e il suo scopo non è la guarigione come per la classica medicina curativa, quanto piuttosto la scoperta di alterazioni genetiche a livello del DNA che potrebbero essere utili per identificare dei soggetti a rischio per tumore e conseguentemente poi mettere in atto una serie di misure di prevenzione e di diagnosi precoce che possono portare ad una diagnosi di cancro in uno stadio iniziale e quindi molto meglio curabile o addirittura evitarlo con una serie di interventi quali l'aumento della frequenza dei controlli, iniziare in giovane età, adottare stili di vita sani, ecc.

Esempi in tal senso sono rappresentati soprattutto dal cancro della mammella e dell'ovaio, del colon retto e della prostata. I limiti attuali della medicina predittiva sono sicuramente molteplici. In primo luogo bisogna sempre tenere presente che il risultato dei test predittivi può dare dei risultati non definitivi. In altre parole il test non sempre consente di stabilire quando e a quale livello di severità il soggetto in questione sicuramente si ammalerà. Già sappiamo che i tumori sono multifattoriali e pertanto non solo i geni sono importanti ma anche l'ambiente (fumo, obesità, abuso di alcool, inquinamento, etc.).

I candidati al genotest sono comunque coloro che hanno in famiglia pazienti affetti da cancro della mammella, cancro dell'ovaio, carcinoma del colon retto e carcinoma della prostata e più parenti ci sono affetti da queste patologie e più vi è indicazione a fare il genotest.

“Screening an asymptomatic person for genetic risk (Screening di una persona asintomatica per rischio genetico)” è il titolo di un articolo apparso sul New England Journal of Medicine, una tra le più prestigiose riviste mediche del mondo, il 19 giugno 2014.

Un intervento di D. Dimmock dell'Università del Wisconsin su questo articolo recita: “Per indagare sul rischio genetico, il genotest andrebbe eseguito sul familiare affetto da uno dei tumori su elencati, con successivo genotest a ricercare le alterazioni genetiche riscontrate sul familiare/paziente nei familiari a

rischio. Nella situazione più comune comunque i familiari a rischio richiedono il genotest per valutare il loro rischio genetico, anche perché non è disponibile alcun familiare/paziente affetto da uno dei tumori elencati, in particolare perché già deceduti. Questo genotest ha le potenzialità di fornire anche trattamenti che salvano la vita come nel caso dell'attrice Angelina Jolie. Il genotest non dovrebbe essere negato ai nostri pazienti”.

Il nostro patrimonio genetico contiene geni capaci di favorire oppure d'altra parte tenere a bada il tumore (oncogeni e oncosoppressori, rispettivamente) oltre ad altri geni che in alcuni casi possono mutare e dare il via libera al cancro. Nel tumore del colon retto, per esempio, è ormai chiaro che esistono forme di tipo ereditario nelle quali i genitori trasmettono ai figli un gene difettoso che con il tempo può dare origine alla malattia. È più probabile che un tumore del colon retto sia ereditario se nella famiglia di origine si sono manifestate alcune malattie che predispongono alla formazione di tumori intestinali. Tra queste si possono ricordare le cosiddette poliposi adenomatose ereditarie legate alle mutazioni in un gene oncosoppressore e la carcinosi ereditaria del colon retto su base non poliposica che è invece dovuta a problemi nei geni che si occupano di riparare il DNA in caso di errori.

Da non dimenticare che esistono anche casi in cui le mutazioni che causano il tumore non vengono ereditate ma si presentano nel corso della vita di una persona che è nata senza quel difetto. La storia familiare (più casi di tumori della mammella e dell'ovaio in familiari stretti ed insorti in età giovanile, e con caratteristiche cliniche particolari), può indicare anche la sindrome ereditaria di cancro della mammella ed ovaio, una predisposizione genetica abbastanza rara causata dalle mutazioni nei geni BRCA1 e BRCA2 che portano ad un rischio incrementato di tumore della mammella sia negli uomini che nelle donne e di cancro dell'ovaio. Altri geni mutati possono essere associati con un rischio aumentato di carcinoma della mammella e dell'ovaio.

Vi sono anche geni mutati che sono principalmente associati con il rischio di carcinoma della prostata, oltre al BRCA1 e BRCA2 che possono essere associati anche se con un livello più basso di rischio rispetto al tumore della mammella, e comunque la loro associazione è già stata valutata in migliaia di casi di tumore della prostata.

Il genotest per scoprire i tumori sulla base dei dati genetici che derivano dal DNA potrebbe essere importante anche per coloro che hanno già sviluppato un tumore della mammella, un tumore dell'ovaio, del colon retto e della prostata in quanto si può valutare la loro suscettibilità a sviluppare un altro tumore sempre dello stesso tipo o comunque valutare il rischio dei loro familiari di sviluppare questo tipo di tumore.

Successivamente all'esecuzione del test, che consiste in un semplice prelievo di saliva, un oncologo esperto sulla base del rischio che giungerà del genotest (basso, intermedio, alto) in tre mesi, darà le dovute informazioni e consigli sul come procedere da quel momento in poi.

Infine, vi è la possibilità che i pazienti per esempio con BRCA mutato possano beneficiare di trattamenti specifici. L'esempio dell'Olaparib, un farmaco di una famiglia di farmaci che si chiamano PARP, che è stato testato con successo nel carcinoma dell'ovaio BRCA mutato dove è prossimo alla registrazione sia negli Stati Uniti che in Europa e anche nel carcinoma della mammella BRCA mutato. Quindi vi possono essere sviluppi del genotest anche ai fini terapeutici, cioè i pazienti affetti dai tumori su elencati potrebbero, se non l'hanno già fatto, procedere alla valutazione del genotest per sapere se sono eleggibili per un trattamento oncologico sulla base della loro alterazione genetica. Questo aspetto clinico è nelle sue prime fasi di valutazione ma potrebbe essere una grande opportunità terapeutica del futuro.

Prof. Umberto Tirelli

14 luglio 2014