

## Prevenzione oncologica oggi: come interpretare e gestire il rischio

**Irene Feroce**  
**Davide Serrano**  
**Bernardo Bonanni**

Divisione di Prevenzione e Genetica Oncologia  
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

*In ambito oncologico i programmi di screening hanno reso possibile la riduzione della mortalità grazie alla diagnosi precoce, ma oggi la sfida va oltre, attraverso la prevenzione clinica, con la possibilità di mettere in atto strategie personalizzate nei soggetti sani con storia personale e/o familiare di tumori o di lesioni precancerose*

**L**e trasformazioni generali che negli ultimi lustri hanno visto cambiamenti in ogni campo dell'attività umana non potevano non comprendere anche la medicina.

La trasformazione è nel passaggio da un approccio curativo a uno sempre più mirato alla prevenzione, anche nell'ambito oncologico dove i programmi di screening hanno permesso una riduzione della mortalità grazie alla diagnosi precoce (per esempio mammografia e pap-test).

In realtà i programmi di screening, per quanto definiti programmi di "prevenzione", sono mirati alla diagnosi precoce, quindi all'individuazione di malattie già in atto.

Interessante e promettente, invece, è la possibilità di mettere in atto strategie personalizzate, soprattutto nei soggetti sani, considerando che ogni singolo individuo ha una propria storia personale e familiare diversa e che lo rende un soggetto unico.

Prendersi cura di una categoria di persone con una storia personale e/o familiare significativa di tumori o di lesioni precancerose è l'obiettivo della prevenzione clinica.

Una selezione precisa dei soggetti basata sulla valutazione del rischio oncologico è quindi il primo momento importante nella gestione della prevenzione del tumore.<sup>1</sup>

Molti sono i fattori che possono concorrere allo sviluppo di una patologia neoplastica o comunque ad aumentarne il rischio: l'abitudine al fumo, l'alimentazione, la sedentarietà, le gravidanze tardive,

per citarne alcuni.

Grazie a indagini clinico-strumentali accurate e all'utilizzo di modelli di valutazione biostatistici che tengono conto di diversi fattori è oggi possibile calcolare per il singolo individuo il livello di rischio per alcuni tipi di tumore nell'arco della vita.

Tale rischio può essere gestito con combinazioni varie di visite e controlli periodici (sorveglianza), fino ad arrivare a misure di riduzione del rischio stesso che rappresentano la più grande sfida dei prossimi decenni.

In prima battuta si può agire sullo stile di vita correggendo l'alimentazione, svolgendo un'attività fisica regolare, smettendo di fumare, riducendo l'assunzione di alcolici.

Tutto questo però può non essere sufficiente nei soggetti valutati a elevato rischio oncologico. Entra in gioco allora un altro importante e innovativo aspetto della prevenzione, quello farmacologico.

Come già da molti anni accade in cardiologia, anche in oncologia abbiamo iniziato a proporre un approccio di prevenzione farmacologica.

Alcune molecole hanno già dimostrato in studi clinici controllati la capacità di ridurre l'insorgenza di tumori della mammella, della prostata e del colon. Altre molecole sono attualmente in studio per la loro promettente attività di riduzione del rischio, come nel caso della fenretinide (un derivato sintetico della vitamina A) per la prevenzione del tumore mammario nelle donne giovani.

Infine, per alcuni soggetti con una mutazione genetica accertata è possibile discutere misure di chirurgia profilattica, per esempio per il seno e le ovaie nel caso di mutazioni BRCA (nella sindrome ereditaria mammella-ovaio) o dell'intestino in presenza di mutazioni dei geni APC e MUTYH (nella poliposi familiare). Naturalmente tutti i casi devono essere selezionati molto accuratamente attraverso un percorso complesso di consulenza oncogenetica multidisciplinare, comprendente diverse figure: medici esperti di oncologia e prevenzione, medici genetisti, *genetic counselors*, infermieri, radiologi, ginecologi, chirurghi plastici, psicologi. In questo articolo ci concentreremo in particolare sugli aspetti della prevenzione in donne con predisposizione familiare per tumore alla mammella e ovaio.

### ■ Tumore ereditario della mammella e dell'ovaio

È oggi possibile effettuare delle distinzioni e parlare - sia pure schematicamente - di tumori "sporadici", "familiari" o "ereditari".

Per tumore "sporadico" si intende una malattia che insorge in un soggetto in assenza di una significativa storia familiare. La presenza di uno o anche più parenti affetti non deve fare automaticamente pensare a un tumore eredo-familiare.

Con il termine "ereditario" si intende la presenza di mutazioni germinali che seguono il modello di trasmissione mendeliana. La maggior

parte delle neoplasie della mammella e dell'ovaio sono tumori sporadici e sono ereditari solo il 5-7% dei tumori della mammella e circa il 10% di quelli ovarici.

Ad oggi sono stati clonati due geni - BRCA1 e BRCA2 - (BR da "breast", mammella e CA da "cancer") che, se mutati, predispongono soprattutto all'insorgenza di tumore mammario e ovarico. Nella sindrome mammella-ovaio si stima che le mutazioni germinali di BRCA 1 e 2 siano responsabili fino all'80% delle sindromi ereditarie che interessano questi due organi e di 1/3 dei tumori ereditari alla sola mammella.<sup>2</sup> Complessivamente però ci sono ancora molte situazioni in cui la storia familiare è suggestiva per una sindrome ereditaria, ma che risultano negative all'analisi dei geni BRCA1 e 2 e probabilmente sono correlate a mutazioni su altri geni.<sup>3</sup>

I geni BRCA1 e BRCA2 sono geni oncosoppressori, a trasmissione di tipo autosomico dominante e penetranza elevata. Un soggetto - maschio o femmina - portatore di una mutazione in uno di questi geni ha un probabilità di trasmettere la stessa mutazione ai figli pari al 50%, indipendente dal sesso del nascituro.

Le donne che sono portatrici di una mutazione nei geni BRCA1 o BRCA2 hanno una probabilità che può variare dal 50% all'80% di sviluppare un tumore alla mammella nell'arco della vita (rispetto al 10% della popolazione generale), e un rischio nell'arco della vita del 20-40% di sviluppare un tumore all'ovaio (nel caso del BRCA1) e del 10-20% (nel caso del BRCA2) rispetto all'1-2% della popolazione generale.<sup>2</sup>

Mutazioni dei geni BRCA2 concorrono inoltre a un aumentato rischio di tumore della mammella e della prostata nei maschi nonché del tratto gastroenterico, del pancreas, della cute (melanomi) in entrambi i sessi.<sup>4</sup> Avere una storia familiare significativa implica avere almeno due o più dei familiari di I e II grado (madre, sorelle, zie, nonne) con storia di tumore della mammella e/o dell'ovaio, soprattutto se la diagnosi è stata fatta prima dei 50 anni, o con storia di neoplasia mammaria

maschile (padre, nonno, zio).

In tal caso la storia familiare è meritevole di approfondimento anche se è colpito un solo soggetto.

### ■ Criteri di selezione per la consulenza genetica

Per considerare il rischio familiare va analizzata nel dettaglio la famiglia e l'analisi va condotta iniziando da un soggetto affetto, quando è

possibile. I criteri per inviare un soggetto alla consulenza genetica sono stati stilati nelle linee guida della FONCaM (Forza Operativa Nazionale Carcinoma Mammario) riassunti nella *tabella 1*.

Nella gestione del rischio è fondamentale contare su un approccio multidisciplinare che possa prendere in considerazione strategie preventive basate sul profilo di rischio individuale, sull'età e sull'attitudine sia del

**Tabella 1**

### Criteri di selezione per la consulenza genetica

#### Pazienti affette da ca mammario/ovarico in assenza di storia familiare

- Carcinoma della mammella entro i 36 anni
- Carcinoma mammario e ovarico nello stesso soggetto, a qualsiasi età
- Carcinoma della mammella bilaterale entro i 50 anni
- Carcinoma della mammella maschile, a qualsiasi età
- Carcinoma ovarico (o tubarico) entro i 45 anni

#### Pazienti affetti da carcinoma della mammella prima dei 50 anni

- 1 familiare\* affetto da carcinoma mammario entro i 50 anni
- 1 familiare\* affetto da carcinoma della mammella bilaterale a qualsiasi età
- 1 familiare\* affetto da carcinoma ovarico (o tubarico) a qualsiasi età

#### Pazienti affetti da carcinoma della mammella dopo i 50 anni

- 2 familiari\* affetti da carcinoma mammario a qualsiasi età

#### Pazienti affetti da carcinoma ovarico (o tubarico)

- 1 familiare\* affetto da carcinoma ovarico (o tubarico) a qualsiasi età

#### Individui sani con storia familiare comprendente

1. Almeno 1 familiare affetto o che abbia sviluppato:
  - carcinoma della mammella entro i 36 anni
  - carcinoma della mammella e carcinoma ovarico, nello stesso soggetto, a qualsiasi età
  - carcinoma della mammella bilaterale entro i 50 anni
  - carcinoma della mammella maschile, a qualsiasi età
  - carcinoma ovarico (o tubarico) entro i 45 anni
2. Almeno 2 familiari affetti da:
  - 2 familiari\* affetti o che abbiano sviluppato carcinoma della mammella entro i 50 anni
  - 1 familiare\* affetto o che abbia sviluppato carcinoma della mammella entro i 50 anni + 1 familiare\* affetto o che abbia sviluppato carcinoma della mammella bilaterale a qualsiasi età
  - 1 familiare\* affetto o che abbia sviluppato carcinoma della mammella entro i 50 anni + 1 familiare\* affetto o che abbia sviluppato carcinoma ovarico (o tubarico) a qualsiasi età
  - 2 familiari\* affetti o che abbiano sviluppato carcinoma ovarico (o tubarico) a qualsiasi età
3. Almeno 3 familiari\* che abbiano sviluppato carcinoma della mammella a qualsiasi età

*Considerare separatamente il ramo materno e paterno della famiglia*

*\* In ciascuno dei due rami parentali, i familiari affetti devono essere parenti di I grado tra loro, e/o di II grado se appartenenti alla linea paterna*

*Linee guida FONCaM - www.senologia.it*

paziente sia dei consanguinei.

Sebbene la chirurgia profilattica rappresenti una scelta in grado di ridurre drasticamente la percentuale di rischio oncologico, è importante potere considerare oggi anche strategie alternative, compreso l'utilizzo di farmaci per la riduzione del rischio oncologico.

Il tamoxifene è una molecola utilizzata da svariati anni nel trattamento di donne affette, che ha dimostrato ottime capacità di riduzione del rischio, confermando la sua azione preventiva anche a basse dosi, in un'ottica di sempre maggiore efficacia e sicurezza.<sup>5</sup>

All'interno di protocolli di studi clinici controllati è possibile, per esempio, proporre l'utilizzo di SERMs (modulatori selettivi del recettore estrogenico) a soggetti con mutazione BRCA2, in relazione alla maggiore suscettibilità di questi a sviluppare tumori mammari endocrino-responsivi o comunque a soggetti che, pur senza una mutazione genetica accertata, abbiano un rischio oncologico decisamente aumentato per tumori della mammella. Nello studio NSABP-P1 la riduzione del rischio delle donne portatrici di una mutazione BRCA2 era del 62%, paragonabile a quelle a rischio secondo modello di Gail.<sup>6</sup>

Diversi studi hanno inoltre dimostrato un'azione protettiva dei contraccettivi nei confronti del tumore ovarico nelle pazienti con mutazione BRCA.<sup>7</sup>

Il loro uso deve essere discusso caso per caso, ma la prospettiva concreta di riduzione del rischio ovarico è importante, specie nelle portatrici di mutazione.

Come accennato, una delle molecole attualmente oggetto di studio in prevenzione è la fenretinide, un'amide sintetica derivata dall'acido retinoico, che in diversi studi ha dimostrato ottima tolleranza e modesta tossicità rispetto ad altri retinoidi.<sup>8</sup>

Negli ultimi anni ha dimostrato inoltre di essere attiva in vitro e in vivo in modelli preclinici di mammella, vescica, polmone, cervice, neuroblastoma, leucemia e prostata,<sup>9</sup> con particolare efficacia su mo-

delli sperimentali con mutazioni BRCA1.<sup>10</sup>

La fenretinide è stata molto studiata in uno studio clinico multicentrico di fase III in donne con tumore mammario in stadio iniziale. I risultati hanno evidenziato che la riduzione di recidive mammarie del 40% era significativa solo in premenopausa.

Nel follow-up a 15 anni pubblicato nel 2006, l'effetto protettivo persiste significativamente fino a 10 anni dalla sospensione del trattamento. Questi risultati forniscono il razionale per l'avvio di un nuovo studio clinico di fase III randomizzato, multicentrico, dedicato a donne giovani a elevato rischio oncologico (ovvero con mutazione genetica BRCA accertata o ad alta probabilità).<sup>11</sup> Lo studio è stato attivato di recente.

### Conclusioni

La prevenzione in ambito oncologico è un'importante sfida aperta che negli ultimi anni ha già iniziato a dare incoraggianti risultati

clinici specie per la mammella. Negli Stati Uniti la Food and Drugs Administration ha approvato il tamoxifene e il raloxifene come farmaci per la riduzione del rischio per il carcinoma mammario, e il celecoxib per la prevenzione in soggetti con la poliposi familiare del colon.

Lo sviluppo delle conoscenze sui meccanismi patogenetici e l'attività di molecole in grado di interferire, rallentare o far regredire il processo tumorale, permetterà a questa nuova branca dell'oncologia di espandersi ulteriormente nei prossimi anni.

È necessario incrementare la validazione e l'utilizzo di marcatori biologici/molecolari intermedi nel processo patologico "endpoint surrogati" per accelerare il processo di studio di nuove molecole riducendo i costi e una sempre più precisa definizione delle caratteristiche delle popolazioni a rischio, che possono beneficiare di un trattamento preventivo con un bilancio rischio/beneficio sempre più positivo.

### BIBLIOGRAFIA

1. Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 564-71.
2. Blackwood MA, Weber BL. BRCA1 and BRCA2: from molecular genetics to clinical medicine. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1969-77.
3. Ford D, Easton DF, Stratton M et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 676-89.
4. The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1310-6.
5. Decensi A, Robertson C, Guerrieri-Gonzaga A et al. Randomized double-blind 2 x 2 trial of low-dose tamoxifen and fenretinide for breast cancer prevention in high-risk premenopausal women. *J Clin Oncol* 2009; 27: :3749-56.
6. King MC, Wieand S, Hale K et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001; 286:2251-6.
7. Mourits MJ, de Bock GH. Managing hereditary ovarian cancer. *Maturitas* 2009; 64: 172-6.
8. Costa A, Formelli F, Chiesa F et al. Prospects of chemoprevention of human cancers with the synthetic retinoid fenretinide. *Cancer Res* 1994; 54: 2032s-7s.
9. Lotan R. Retinoids and apoptosis: implications for cancer chemoprevention and therapy. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1655-7.
10. Simeone AM, Deng CX, Kelloff GJ et al. N-(4-Hydroxyphenyl) retinamide is more potent than other phenylretinamides in inhibiting the growth of BRCA1-mutated breast cancer cells. *Carcinogenesis* 2005; 26: 1000-7.
11. Veronesi U, Mariani L, Decensi A et al. Fifteen-year results of a randomized phase III trial of fenretinide to prevent second breast cancer. *Ann Oncol* 2006; 17:1065-71.