

VALUTAZIONE DEI FATTORI AMBIENTALI E GENETICI NELLA PATOLOGIA NEOPLASTICA

DR. MASSIMO BONUCCI M.D.

Spec. Anatomia Patologica

Spec. Oncologia Medica

Direttore Servizio di Patologia Clinica
e Anatomia Patologica

Casa di Cura " SAN FELICIANO"- ROMA

Il problema dell'eziologia del cancro, e in particolare la questione se si tratti di una malattia genetica o ambientale, costituisce un esempio emblematico del fatto che le spiegazioni scientifiche scaturiscono da concettualizzazioni interpretative complesse e ricche di sfumature. Molti strumenti di divulgazione scientifica ci pongono abitualmente di fronte a presunte verità, perlopiù semplici e dicotomiche. Un esempio è "il cancro è una malattia genetica" oppure "i tumori sono dovuti all'ambiente". Quando si usa la parola "ambientale", si deve comprendere sia lo stile di vita come la dieta, il tabacco e l'alcool, così come le radiazioni, agenti infettivi, e le sostanze nell'aria, nell'acqua e nel suolo. Se si guarda agli studi sulla migrazione si scopre che persone che migrano da una zona di alto rischio di cancro ad una zona di basso rischio di cancro, o viceversa, nel loro corso della vita assumono i tassi di cancro del paese verso il quale si muovono. Poiché i cambiamenti genici si hanno solo dopo molte generazioni, questo significa che queste modifiche devono essere ambientali, non genetiche. E così, gli studi ci dicono che la vasta gamma di tassi di cancro è in gran parte determinata da cause ambientali. Ci sono diverse categorie di agenti per l'ambiente che conosciamo provocare il cancro - tabacco, alcool, agenti infettivi, dieta, farmaci, esposizioni professionali, e alle radiazioni ionizzanti. Nel corso degli anni, gli epidemiologi hanno fatto le stime per quanto riguarda la percentuale di nuovi casi di cancro e di morti per tumore causati da questi agenti. Per queste categorie, non sappiamo mai se abbiamo realmente identificati tutti i potenziali fattori che contribuiscono al rischio di cancro nella popolazione. Ma penso che la dieta possa contribuire per un 30-35 per cento. Questo perché è davvero difficile capire che cosa è la dieta. Tutte le diete sono molto complesse, ed è difficile determinare esattamente ciò che le persone hanno mangiato con il tempo e la quantità di micronutrienti. Così, il tabacco e la dieta sono tra i principali. Un altro fattore che rientra nella categoria di certo è radiazioni ionizzanti. Sappiamo veramente molto sui rischi di cancro associati all'esposizione a radiazioni ionizzanti. Questo include le radiazioni provenienti da numerose fonti - i raggi cosmici, radon, raggi X, le bombe atomiche e, soprattutto, esperimenti con bombe nucleari di terra. Le altre cause di cancro (medicinali, professionali, virali, radiazioni) rientrano in circa lo stesso intervallo del 10 per cento in meno.

In realtà è ben noto a chi abbia un minimo di dimestichezza con la ricerca scientifica, che le verità fornite da quest'ultima non sono mai o quasi mai assolute, ma hanno natura probabilistica, validità provvisoria e vengono prodotte attraverso modelli interpretativi complessi e ricchi di sfumature. Se ci interroghiamo sul fatto che il cancro sia una malattia genetica o ambientale, la risposta è che il cancro è sia una malattia genetica sia una malattia ambientale. Anzi, come si è espresso provocatoriamente un noto epidemiologo, Kenneth Rothman, il 100% dei tumori è dovuto all'ambiente e il 100% è dovuto ai geni. Perché questa affermazione apparentemente insensata? Perché, in effetti - da quel che capiamo attraverso ricerche lunghe e complesse - la grande maggioranza dei tumori (se siano tutti non siamo in grado di dirlo) dipende soprattutto dall'interazione tra i geni e l'ambiente, come vedremo tra poco. I fattori di rischio ambientali oggi conosciuti possono spiegare approssimativamente il 50% dei tumori che si verificano nelle società occidentali. Tale acquisizione fa riferimento agli studi epidemiologici condotti negli ultimi decenni e non è necessariamente rilevante per il futuro. Sebbene noi sappiamo, per esempio, che l'80-90% dei tumori del polmone è attualmente prevenibile eliminando il fumo di tabacco, la percentuale di tumori prevenibili è destinata a diminuire quando le attività contro il fumo cominceranno ad essere efficaci. Ma potranno aumentare quelle forme che sappiamo non essere legate al fumo, bensì ad ambienti malsani o tossici ed ad alimenti, ed anche che i fattori ambientali specifici coinvolti differiscono da tumore a tumore. Ma c'è un lungo elenco di altri prodotti chimici che causano il cancro ai polmoni - arsenico, amianto, IPA (idrocarburi policiclici aromatici) e cromo, per citarne alcuni. Per il cancro al seno, l'uso degli ormoni è uno dei principali fattori di rischio che incidono. Il cancro della prostata non ha nulla che raggiunge il livello di evidenza di tumore al polmone o al seno, anche se ci sono una serie di contatti forti. L'inattività fisica è fortemente legato al cancro del colon-retto, come pure una serie di fattori dietetici - povera di fibre è probabilmente implicato. Le stime sono ancora abbastanza solido, tuttavia, alcune cose sono cambiate. Ora sappiamo che l'HIV e HPV sono fattori di rischio significativi per alcuni tipi di cancro, e il batterio H. Pylori è un importante fattore di rischio per cancro dello stomaco. Per esempio, l'inattività fisica è ormai abbastanza chiaramente correlato al cancro del colon, della mammella e della prostata. Si stima che vi siano oltre 100.000 sostanze chimiche comunemente usate dagli americani in detersivi,

solventi, pesticidi, additivi alimentari, la cura del prato, e altri prodotti. E ogni anno, altre 1.000 circa sono introdotti. Tuttavia al National Toxicology Program sono testati solo 5-20 agenti cancerogeni sospetti ogni anno. E' vero che molte sostanze chimiche non sono state messe in un biotest standard, ma di solito sono quelle per le quali non esistono dati che possano far supporre che potrebbero essere pericolosi. Ad esempio, alcune sostanze non possono provocare alterazioni genetiche - una delle prove di laboratorio che usiamo per individuare potenziali sostanze cancerogene - ma possono provocare il cancro attraverso alcune attività del sistema immunitario. Per altre forme di cancro, come il tumore della mammella o le leucemie-linfomi, la percentuale di casi prevenibili fondandosi sulla conoscenza di singoli fattori di rischio è all'incirca del 10-30%. E' probabile che un alto livello di esposizione a singole cause sarà sempre meno importante nel futuro dell'epidemiologia dei tumori. Per quanto riguarda le cause genetiche, comincia ad essere sempre più chiaro che le singole mutazioni ad alta penetranza (cioè fortemente predittive del rischio di cancro) nei "geni del cancro" (cancer genes) spiegano una percentuale molto bassa di tumori (5-10%). Questa considerazione deriva sia dall'osservazione empirica sia dall'esperienza scientifica generale. Le mutazioni geniche ad alta penetranza - che danno un rischio molto elevato di sviluppare un tumore nei portatori - rappresentano la coda di una distribuzione che comprende: (a) mutazioni più comuni (frequenza superiore all' 1%) negli stessi "geni del cancro" (polimorfismi) aventi un minor effetto dannoso sulla funzione proteica; (b) mutazioni in geni che sono meno direttamente coinvolti nei processi d'insorgenza del tumore. Le prove a favore di entrambe le categorie sono in crescente aumento. Mohrenweiser e colleghi hanno dimostrato che i geni coinvolti in forme patologiche rare e distruttive, come lo Xeroderma Pigmentosum, presentano dei polimorfismi comuni i cui effetti sulla funzione proteica (un enzima riparatore dei danni al DNA) sono relativamente modesti. Per quanto riguarda la categoria (b), ne sono un chiaro esempio alcuni polimorfismi metabolici, che sono responsabili della variabilità inter-individuale nel metabolizzare sostanze cancerogene. Soggetti con genotipo GSTM1 "nullo" sono frequenti (circa il 50% della popolazione), hanno una mutazione genetica molto grave (una delezione di un intero gene), ma un rischio solo lievemente aumentato per alcune forme di tumore, ma un rischio molto elevato di avere danni dall'uso di farmaci antitumorali. Se da

una parte le mutazioni rare e ad elevata penetranza nei “geni del cancro” possono manifestarsi senza interagire con fattori esterni (con significative eccezioni), dall’altra le interazioni gene-ambiente sono la regola nel caso di geni a bassa penetranza. Un elevato numero di studi epidemiologici suggerisce in effetti che i soggetti con un tumore (di qui in avanti: “casi”) presentano sistematiche differenze di suscettibilità biologica quando confrontati con “controlli” senza tumore. Sono state condotte numerose ricerche, per esempio, sull’esistenza di una maggiore predisposizione a sviluppare un tumore nei pazienti con una supposta alterazione dei meccanismi di riparazione del DNA. La maggior parte di questi studi si basa sul trattamento con una sostanza mutagena dei globuli bianchi prelevati dai casi e dai controlli, e sull’osservazione della frequenza d’induzione di un danno nel DNA (test di “mutagen sensitivity” o sensibilità ai mutageni). Le differenze rilevate tra i casi ed i controlli sono state interpretate come suggestive di una maggiore predisposizione al cancro per i soggetti che riparerebbero in modo difettivo i danni provocati sperimentalmente al DNA. L’interpretazione di tali studi, tuttavia, non è del tutto immediata: in particolare, il significato biologico dei tests di “sensibilità ai mutageni” (se cioè essi indichino realmente un difetto di riparazione dei danni al DNA) è ancora incerto. Per quanto riguarda il ruolo dell’ambiente, studi epidemiologici hanno mostrato che in alcuni casi la durata dell’esposizione è più importante della dose giornaliera nell’aumentare il rischio di tumore. Il paradigma di questa relazione generale è rappresentato dal fumo in relazione ai tumori del polmone, ma ne esiste anche una prova sperimentale. Nel caso del fumo, si è visto che l’incidenza del tumore del polmone aumentava di 4 volte con l’aumento della durata d’esposizione e di 2 volte con la dose giornaliera. Altre ricerche non hanno rilevato una così forte discrepanza tra la dose giornaliera e la durata d’esposizione, anche se quest’ultima era comunque più rilevante. La durata d’esposizione dipende soprattutto dall’età d’inizio; studi classici sul fumo di tabacco hanno dimostrato un’associazione molto forte tra una più precoce età d’inizio e il rischio di tumore del polmone. Negli animali, dosi frazionate e ripetute inducono i tumori più frequentemente rispetto alla somministrazione dell’intero quantitativo in una singola dose (anche se vi sono significative eccezioni come gli agenti alchilanti). Quest’ultima osservazione è in contrasto con il meccanismo generale della tossicità, secondo il quale un’elevata esposizione in una singola somministrazione ha effetti più

devastanti di quelli provocati da una piccola dose ripetuta. Una possibile interpretazione della maggiore efficacia della durata di esposizione può essere data dal concetto di “danno cumulativo da mancata riparazione del DNA”. In altri termini, ciò che causa il tumore potrebbe essere la dose cumulativa di un agente chimico gene-tossico che si lega al DNA sovrapprendendo i processi di riparazione. Tale peso può essere più alto perché i processi di riparazione del DNA sono danneggiati (per cause genetiche o acquisite), oppure perché si verificano esposizioni ripetute allo stesso agente. Se le premesse sono corrette, ne derivano importanti conseguenze pratiche: a) è improbabile che siano identificate nel prossimo futuro esposizioni a singoli cancerogeni potenti e ad alti livelli che spieghino una larga proporzione di tumori. E' improbabile che un'esposizione paragonabile all'asbesto o al fumo di tabacco sia passata inosservata negli ultimi venti anni di estesa ricerca epidemiologica. Dal punto di vista della prevenzione, appare quindi poco plausibile che i tumori potranno essere controllati concentrando l'attenzione su un ristretto numero di nuovi fattori di rischio emergenti. b) anche il contributo dello screening genetico di popolazione è destinato ad essere piuttosto limitato. Lo screening genetico è sensato se almeno due condizioni sono soddisfatte: 1) che l'identificazione di una mutazione sia seguita da efficaci misure preventive/terapeutiche e che sia prolungata la sopravvivenza e migliorata la qualità di vita; 2) che la popolazione esaminata presenti un'alta concentrazione di mutanti per raggiungere un alto valore predittivo del test di screening. Se la frequenza di mutazione nella popolazione è bassa - sempre che si possiedano efficaci mezzi preventivo/terapeutici - una strategia di screening è irrealizzabile dal momento che si devono selezionare centinaia di migliaia di persone per trovare un vero positivo oltre (abituamente) a un elevato numero di falsi positivi. Quindi, le mutazioni rare possono essere ragionevolmente cercate nelle famiglie ad alto rischio, non nella popolazione generale. Per contro, se la mutazione è frequente (un polimorfismo) è probabile che la sua “penetranza” (cioè il rischio di cancro a lungo termine) sia molto bassa e che i suoi effetti dipendano prevalentemente o esclusivamente dall'interazione con esposizioni esterne. In tal caso, anche se il valore predittivo del test può essere alto, il successo dello screening è basso: come ci si può comportare in maniera efficace con il 50% della popolazione (quella con genotipo GSTM1 nullo) che ha un rischio aumentato del 30-40% di tumore del polmone se

esposta a fumo di tabacco? La cosa migliore da fare è consigliare a queste persone di non fumare, ma tale consiglio dovrebbe essere ovviamente esteso anche all'altro 50% della popolazione. Un altro motivo, anche più importante, per cui uno screening genetico per i polimorfismi comuni non è realizzabile è che, nella modulazione del rischio di tumore, sono coinvolti polimorfismi multipli (decine o addirittura centinaia). Quindi ha poca importanza identificare un soggetto "GSTM1 nullo" se poi la stessa persona è a basso rischio per altri enzimi metabolici. E' piuttosto ovvio che per le condizioni polimorfiche interagenti con esposizioni esterne, l'unico approccio ragionevole sia *evitare l'esposizione*. In conclusione, quali strategie pratiche possono essere proposte? Se accettiamo che lo screening genetico venga limitato alle famiglie ad alto rischio e che, eccetto queste, il rischio di tumore dipenda dai danni cumulativi non riparati del DNA, allora dobbiamo ammettere che l'unico approccio realistico sia evitare l'esposizione, anche alle basse dosi. Le basse esposizioni hanno due proprietà che le rendono assai rilevanti per quanto riguarda il rischio di tumore nella popolazione: esse sono frequenti o persino ubiquitarie (inquinamento atmosferico o idrico) e persistono a lungo piuttosto che esaurirsi col passare del tempo. Una persona media appartenente alla società occidentale è esposta a bassi livelli di inquinanti gene-tossici durante l'intero arco della sua esistenza. Tali bassi livelli di esposizione iniziano in età molto giovane e inducono danni cumulativi nel DNA che, se non riparati, saranno in grado di aumentare il rischio di tumore. Sebbene vi siano state molte discussioni a proposito delle dosi "soglia" per i cancerogeni, scarsa attenzione è stata prestata invece alle esposizioni a basse dosi protratte nel tempo. Il paragrafo precedente ha posto il problema di come e quando alcuni test genetici dovrebbero essere utilizzati. Il "trasferimento della ricerca nella pratica" sta diventando un argomento chiave nella medicina moderna. Renaldo Battista ha proposto la metafora del ponte per descrivere gli scopi del "technology assessment" in campo sanitario; il ponte ha lo scopo di assicurare la comunicazione tra la scienza e la pratica: "il lavoro scientifico può procedere senza venire intralciato ma non senza venire influenzato dal processo decisionale, e il processo decisionale può procedere venendo influenzato ma non strangolato dalle tendenze riduzioniste proprie della ricerca scientifica" (8). Il "technology assessment" offre una strada per organizzare e far circolare informazioni provenienti da diversi campi e potenzialmente

rilevanti per le scelte in campo sanitario. Nel caso dello screening genetico, e precisamente nel caso della ricerca delle mutazioni (ad alta penetranza) di BRCA1-BRCA2, i geni che predispongono al cancro familiare della mammella, il “technology assessment” implica rispondere ad almeno cinque tipi di problemi, legati al test, ai gruppi che dovrebbero sottoporsi al test, alla predittività delle mutazioni, alle azioni da far seguire al riscontro di un risultato positivo, e all'accettabilità etica. Risultati falsamente positivi possono essere ottenuti se polimorfismi irrilevanti non vengono chiaramente distinti da mutazioni funzionalmente rilevanti. Risultati falsamente negativi dei test genetici sono causati da mutazioni non identificate nello stesso gene, mentre il termine “eterogeneità genetica” viene impiegato per la possibilità che altri geni siano in grado di produrre un determinato fenotipo. Alla penetranza abbiamo già accennato; essa è importante dal momento che alcuni geni esprimono fortemente il fenotipo, aumentando in modo marcato il rischio di cancro, mentre per altri il legame con l'espressione fenotipica è molto più debole. Per quanto riguarda la domanda di chi dovrebbe sottoporsi al test, c'è un certo accordo sui criteri che si dovrebbero usare: le donne da sottoporre al test sono quelle con 1) due parenti di primo grado con cancro della mammella sotto l'età di 50 anni; 2) due parenti di primo grado con cancro della mammella, di cui uno bilaterale; 3) più di due parenti di primo grado con cancro della mammella; 4) una parente di primo grado con cancro della mammella sotto i 50 anni e una con cancro ovarico; 5) due parenti di primo grado con cancro ovarico. Tuttavia, una volta che la mutazione è stata identificata, sorgono più problemi di quanti ne vengono risolti. Secondo una discutibile linea-guida olandese, si dovrebbero intraprendere le seguenti azioni : a) quando il rischio nel corso della vita di cancro della mammella è superiore al 15-20% (sulla base della storia familiare), le donne dovrebbero praticare l'autopalpazione del seno, dovrebbero sottoporsi a una visita medica ogni sei mesi, e dovrebbero effettuare una mammografia una volta l'anno dall'età di 25 anni, mentre la misurazione di markers come il CA125 e CA15.3 è opzionale; b) quando il rischio è superiore al 25-30% si dovrebbero ricercare le mutazioni; c) quando il rischio è maggiore del 50% (cioè in tutte le donne con mutazioni germinali in BRCA1, BRCA2 e p53) l'indicazione è la mastectomia radicale. E' chiaro che si tratta di una linea guida piuttosto inquietante. Altre agenzie, come il National Cancer Institute americano, raccomandano prudenza, tenendo conto delle incertezze

scientifiche ancora esistenti. I problemi etici si riferiscono ai conflitti tra il “diritto a non sapere” della donna sottoposta al test e il diritto a sapere di sua figlia e delle generazioni future. Conflitti addizionali sono legati al bilancio tra l'efficacia delle azioni intraprese per evitare una morte precoce nelle donne sottoposte al test, i costi dello screening e i diritti di altri utenti del servizio sanitario. Per esempio, lo screening genetico potrebbe rivelarsi straordinariamente costoso e potrebbe mettere in forse l'estensione dello screening mammografico all'intera popolazione sopra i 50 anni. Per concludere, il “technology assessment” in campo sanitario è uno strumento potente, che - secondo la metafora del ponte - può consentire un'interazione fruttuosa tra scienza, politica e pratica clinica. Un pregiudizio diffuso è che la scienza offra una conoscenza oggettiva che è sufficiente applicare a un certo contesto sociale che, a sua volta, è fondato su un sistema di valori. In altre parole: i risultati della ricerca sono “dati” una volta per tutti e si tratta di applicarli in specifiche circostanze. Almeno nel caso della medicina, una diversa prospettiva consisterebbe invece nel partire dai bisogni della popolazione e provvedere ad una strategia (basata su prove scientifiche) per rispondere a tali bisogni, superando così la dicotomia tra le prove fornite da leggi scientifiche e universali e il mondo dei valori. Solo il buon senso della “scienza” e/o della “politica”, ovvero riconoscere quali bisogni hanno le persone, nel valutare il rapporto rischio/beneficio di ogni azione potrà portare ad un miglioramento del controllo dei fattori siano essi ambientali o genetici della patologia neoplastica.