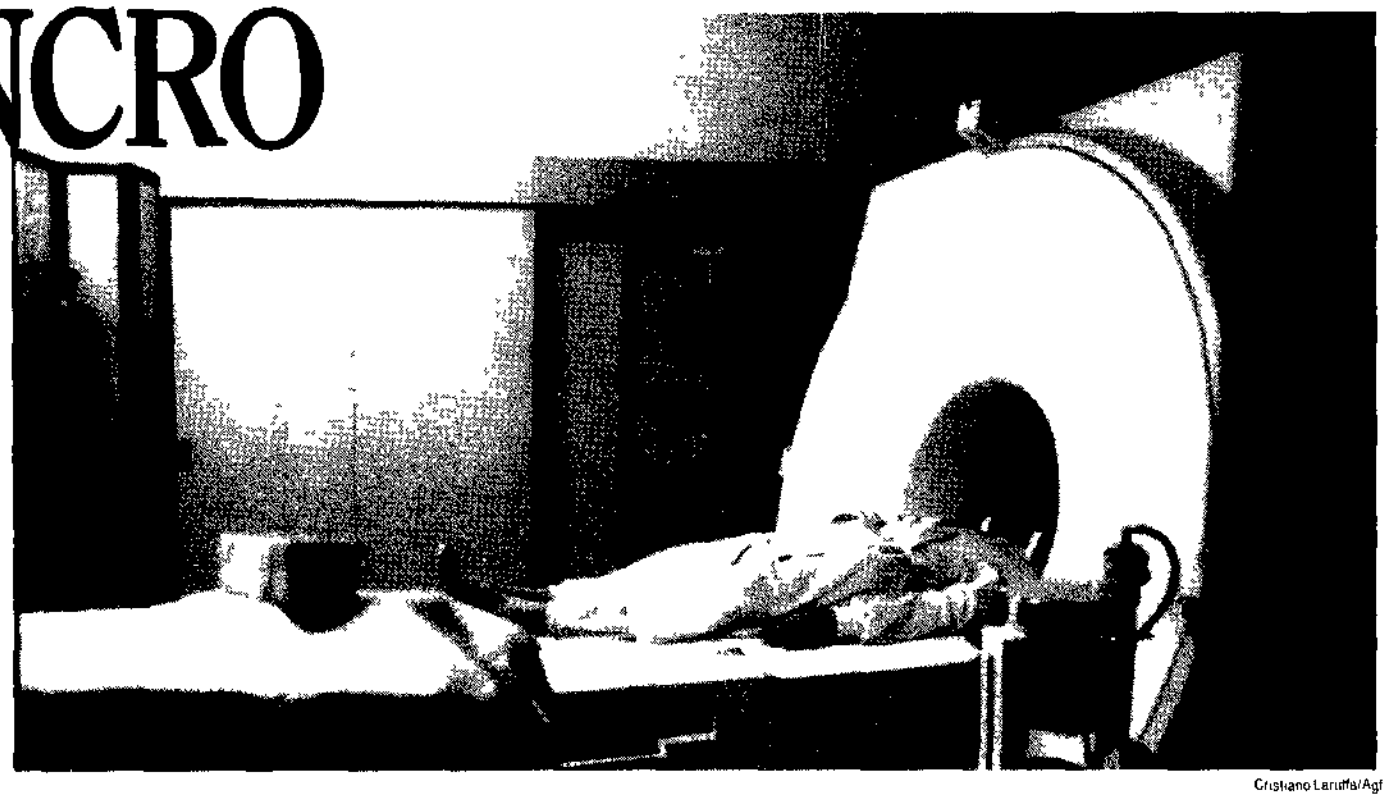
Cause ambientali e predisposizione genetica. A che punto è la ricerca sui tumori. Parla La Vecchia

CANCRO



Cristiano Laruffa/Agf

«Difendetevi a tavola»

Ogni anno in Italia diagnosticati circa 260 000 casi di tumore Nel 1994 i morti sono stati 160 000 Paragonabile ad un epidemia c è solo il cancro del polmone che colpisce ogni anno nel nostro paese oltre 30 000 persone Fattori di rischio e casistica La prevenzione? «Inizia a tavola» spiega l epidemiologo Carlo La Vecchia «affiancando ai normali alimenti delle sostanze antiossidanti Ma non facciamoci troppe illusioni» Le ricerche in corso

GIANCARLO ANGELONI

■ Nel concludere uno studio recente sul tabagismo in Italia alla fine di questo secolo non poteva usare parole più esplicite «Si può calcolare che più di uno su tre tra coloro che fumano regolarmente sigarette morirà a causa del fumo perdendo in media dai dieci ai quindici anni di vita»

Se oggi si chiede ragione a Carlo La Vecchia docente di epidemiologia all Università di Milano e direttore del Laboratorio di epidemiologia generale dell Istituto Mario Negri di quell affermazione che ha il peso di un macigno egli molto semplicemente risponde «L unico tumore per cui si può parlare di epidemia è quello del polmone In Italia ne muoiono ogni anno tra le 30 000 e le 31 000 persone 26 000 sono uomini 5000 donne Se nessuno fumasse ne morrebbero complessivamente 4000 L 85 90 per cento di queste 31 000 morti sono da attribuirsi quindi al fumo Siamo come si vede a livelli elevati anche se non paurosamente alti, come in Polonia in Ungheria o in quella che era la Cecoslovacchia che sono attualmente al centro di un epidemia Il fenomeno presenta comunque aspetti diversi C è infatti una tendenza all aumento del fumo tra le donne fumano molto le donne comprese nella fascia tra i 35 e i 50 anni si fuma poco dopo questa età mentre le ventenni fumano pochissimo Rispetto ai nati intorno alla metà degli anni Sessanta, tra i giovani dell ultima generazione la diminuzione è spettacolare circa della metà fumano solo il 10 per cento delle ragazze tra i 15 e i 24 anni e il 15 per cento dei loro coetanei

Professor La Vecchia, ogni anno, in media, vengono diagnosticati in Italia circa 260.000 nuovi casi di cancro, e i morti, per questa causa, sono stati, nel 1994, 160.000. Se, come lei afferma, *si può parlare di un andamento* di tipo epidemico solo per il tumore del polmone, qual è il quadro delle altre patologie neoplastiche?

Parliamo della più comune Per il cancro della mammella c è stato un livellamento negli ultimi dieci anni Comunque si contano 11 500 donne che muoiono ogni anno in Italia per questa causa e si può dire che una donna su 9 10 è a rischio di sviluppare clinicamente la malattia nell arco di una vita di 85 anni Il cancro del colon retto ha avuto un andamento complesso da quarant anni circa a questa parte Tra il 1950 e il 75 ha fatto registrare un aumento del 40 10 per cento in entrambi i sessi Poi negli anni Ottanta si contro un fenomeno avvenuto in molti paesi è leggermente diminuito nelle donne giovani e leggermente aumentato invece negli uomini Ma la diminuzione complessivamente è partita proprio in quegli anni a tutt oggi il cancro del intestino è stabilizzato le tendenze sono relativamente favorevoli sia negli uomini sia nelle donne Relativamente perché i morti in Italia sono 18 000 all anno C è poi il cancro dello stomaco Questo tumore è stato al primo posto in Italia fino al 1974 e primo nel mondo fino al 1985 Oggi lo sta in tutto il pianeta al secondo posto per rilevanza numerica con un milione di morti all anno mentre in Italia è al terzo posto con circa 13 500 decessi ogni anno

A proposito di cancro dello stomaco, quanto può essere importante sapere di più, anche epidemiologicamente, dell'Helicobacter pylori, il batterio che si ritrova di frequente in dispepsie, in gastriti e in ulcere?

Sarebbe di estremo interesse per che l *Helicobacter pylori* è probabilmente associato al tumore dello stomaco Non è la sola causa ma insieme ad una dieta difficoltosa può contribuire alla sua insorgenza Se potessimo fare una diagnosi semplice su sangue capillare di *Helicobacter* si contribuirebbe a ridurre un normale il problema del cancro allo stomaco E questo è un ultimo esempio in cui l esame biologico si unisce ai dati epidemiologici

Parliamo, allora, dei grandi fattori di rischio: quelli ambientali e quelli legati alla dieta e ai costumi.

I grandi fattori di rischio ambientali come quelli occupazionali sono stati tutti rimossi negli anni 50 60 gli «anni neri» da questo punto di vista Quindi i tumori legati alle condizioni di lavoro si sono sostanzialmente ridotti in virtù di interventi più pronti nella grande industria piuttosto che nelle piccole fabbriche Resta il problema dell asbesto che non provoca danni al Dna ma irritazioni ai bronchi e ai polmoni quindi cancro polmonare e alla pleura Senza asbesto non ci sarebbe tumore alla pleura il mesotelioma che è raro Analogo discorso vale per l alcool che se non consumato con moderazione dà irritazione agli epiteli favorendo l azione dei cancerogeni del fumo e dell alimentazione

Quanto incide l'alimentazione nell'insorgenza dei tumori?

La dieta gioca un ruolo molto importante e una delle chiavi oggi dell epidemiologia è quella di individuare dei biomarcatori – sieri ormoni vitamine selenio e altri micronutrienti – che abbiano contro i tumori un effetto protettivo Mi spiego meglio È molto più difficile cambiare radicalmente il modo di mangiare che aggiungere invece agli alimenti tradizionali sostanze antiossidanti come il beta carotene che è il principale precursore della vitamina A la vitamina C la E o altro Oltretutto per questa seconda strada si agirebbe e in modo estremamente economico visti i costi trascurabili di queste sostanze sulla gente e sull industria alimentare Ora è ben noto che fa bene alimentarsi facendo uso di frutta e verdura e di non abbondare in grassi ma c è anche da dire che la somministrazione di quelle vitamine ha dato finora risultati deludenti Non si è riusciti insomma a passare da dati per così dire «osservazionali» a dati sperimentali dimostrando il come il quanto e il perché di un reale effetto protettivo In questo senso, lo studio epidemiologico più promettente sembrava quello di Harvard partito già negli anni Ottanta su un gruppo di 15 000 medici dove erano associati beta carotene e aspirina Ma mentre la parte dello studio riguardante l aspirina è stata chiusa cinque anni fa perché non era etico proseguire date le evidenze positive di questa sostanza nel modificare i fattori della coagulazione del sangue e sull infarto quella sul beta carotene è ancora aperta Sarà pubblicata tra due o tre anni e si pensa che non dimostrerà vantaggi clamorosi

DALLA PRIMA PAGINA

Ambiente e geni, la dura lotta

I notevoli progressi della diagnosi precoce nei tumori femminili insieme alle più efficaci terapie hanno portato allo straordinario risultato di una diminuzione delle mortalità per cancro nelle donne E un dato molto incoraggiante che a mio parere è destinato ad accentuarsi Sono infatti all orizzonte nuove possibilità di prevenzione dei tumori mammari con una sostanza che sembra protettiva il Tamoxifene o con altre che sono allo studio I tumori dell utero sono in forte diminuzione grazie al pap test ed anche i tumori dell ovaio se l uso dei contraccettivi ormonali si espanderà sono destinati a diminuire non tutti sanno che se una donna prende la pillola anticoncezionale per cinque anni riduce il rischio di tumore ovarico del 50 % L unica preoccupazione che ci viene per il sesso femminile è che si diffonda troppo il fumo di sigarette e che questo possa portare allo stesso disastro che ha colpito il sesso maschile che ancora paga con 30 000 morti all anno di cancro del polmone questa incredibile e folle abitudine Nel sesso maschile oltre al grande problema del carcinoma polmonare ne sta sorgendo un altro piuttosto grave il carcinoma della prostata Questo colpisce gli uomini anziani in genere dopo i 55 60 anni per cui con il grande aumento della vita media si è osservato un forte aumento di questa patologia I tumori della prostata sono stati nel passato un po trascurati perché considerati poco guaribili ma curabili sia pure in modo palliativo ma con buoni risultati con gli ormoni estrogeni Oggi si è dato un impulso nuovo con l obbiettivo di curare il tumore prostatico in modo radicale e definitivo una vera svolta storica L elemento più favorevole a questo riguardo è stata la disponibilità di un test (il Psa) che permette una diagnosi precoce del tumore in secondo luogo i chirurghi hanno sviluppato una tecnica di asportazione della prostata che non crea più lesioni sgradevoli al paziente (incontinenza dolori impotenza) infine i radioterapisti con la terapia «conformazionale» hanno messo a punto una tecnica sofisticata e molto efficace per distruggere il tumore prostatico Che dire del progresso delle terapie? La chirurgia si è portata su posizioni di maggior rispetto dell integrità corporea e dell aspetto estetico dei pazienti le terapie conservative sono divenute ormai la regola e va aggiunto che proprio nel nostro paese sono nati gli impulsi per imboccare questa strada La radioterapia sta molto migliorando tecnologicamente e molto diffusa sia per le terapie con particelle pesanti (protoni ioni di ossigeno o di carbonio) ed anche in questo campo il progetto italiano di «adroterapia» (questo è il nome che indica la terapia con particelle pesanti) è tra i più avanzati nel mondo Infine chemioterapia e ormonoterapia sono in progressivo avanzamento basti ricordare che le associazioni di nuovi e vecchi farmaci permette guarigioni sempre maggiori ma sopattutto che diviene sempre più disponibile la chemioterapia ad altissime dosi grazie al trapianto di midollo osseo o più semplicemente delle cellule progenitrici circolanti Se questa metodologia diventa in futuro meno rischiosa è da attendersi almeno per alcuni tipi di tumore un ulteriore balzo in avanti

(Umberto Veronesi)

A piccoli passi nella «rivoluzione» molecolare

EDOARDO ALTOMARE

■ «La storia della terapia dei tumori non è fatta di salti ma di piccoli passi che richiedono tempo» Parole che una premessa quella di Alberto Mantovani che dirige a Milano il Dipartimento di immunologia e biologia cellulare dell istituto «Mario Negri» e un appello alla razionalità ed alla cautela Perché *bisogna diffidare aspettative eccessive* o addirittura miracolistiche l effetto boomerang sarebbe con tragiche conseguenze per tutti ammalati ed esperti di immunoncologia Questi ultimi non hanno una soluzione unica e generale per il problema cancro ne potrebbero essere diversamente non ci sono proiettili magici ne tantomeno sieri vecchi e nuovi capaci di guarire ogni tipo di tumore C è solo spazio per una ricerca seria e disincantata che abbia con rigore le nuove possibilità diagnostiche e terapeutiche che la rivoluzione molecolare sta fornendo

Il grande scoglio degli immunologi è sempre stato quello di contrastare la crescita e lo sviluppo di una neoplasia anche se nella potenzialità dirompente del sistema immunitario dell ospite Oppure quello di «vaccinare» i pazienti contro i tumori così come si fa contro le malattie infettive «La possibilità di indurre una risposta immunitaria in grado non solo di portare alla regressione di un tumore già stabilizzato ma anche di prevenirne le ricorrenze è tuttora allo studio Guido Forni che guida a Torino il Centro Ricerche immunogenetica e oncologia sperimentale sembra moderatamente ottimista «Si valuta la possibilità di vaccinare un paziente già operato e trattato con le terapie convenzionali nelle condizioni cioè che si definiscono di malattia residua minima *Ma vaccinare con cosa? Con* il tumore dello stesso paziente ottenuto all atto chirurgico oppure con cellule che condividano gli stessi antigeni che ha il suo tumore Modificate con l ingegneria genetica in modo che esprimano citochine o molecole stimolatorie essenziali per attivare selettivamente *ad un mese massimo della* reattività immunitaria

Sappiamo oggi con certezza che moltissimi tumori hanno antigeni specifici che possono essere riberscagli da una reazione immunitaria come ha scritto John Dower per che una cellula neoplastica venga uccisa è necessario che metaforicamente parlando tira fuori la lingua davanti alle pattuglie di cellule killer che esponga cioè sulla sua membrana cellulare degli antigeni specifici che dimostrino il suo «nonmegamento» Antigeni rivelatori necessari per stimolare quelle cellule dell organismo a passare all attacco e distruggere le cellule neoplastiche «I primi antigeni tumore associati – precisa Forni – sono stati isolati nel melanoma solo di recente un gruppo di ricercatori del Ludwig Institute di Bruxelles ne ha evidenziato una ventina che potranno diventare il target di una *terapia immunologica*»

Uno degli approcci in corso di valutazione sperimentale è quello degli anticorpi monoclonali possono mirare la crescita tumorale come tutti o suggestioni sì in modo diverso «Ci sono quelli bispecifici che legano le cellule tumorali ed attivano il sistema immunitario e ci sono quelli coniugati a sostanze citotossiche o immunotossine in questi caso l anticorpo rappresenta un vettore che serve a trasportare selettivamente sulle cellule bersaglio sostanze tossiche di origine vegetale Ed ora alcuni studi clinici *sembrano suggerire* l utilità del l impiego di anticorpi monoclonali nei confronti di grandi tumori come il cancro del colon dello stomaco ed alcuni linfomi delle cellule B

Inoltre sono le nuove citochine l identificazione di nuove molecole di adesione immunoregolatrice e *tumori solidi* in cui queste molecole sono coinvolte Un esempio? Oggi risponde Alberto Mantovani abbiamo un ruolo precisa del centro di citochine chiamate Interleukina 12 che sostiene la crescita del melanoma multiplo Una volta individuato il ruolo di questi mediatori quello che stiamo facendo è cercare di utilizzarli *di un organismo in grado di bloccarne* l azione inibitori naturali (uno di loro antagonista dell IL 1 stato scoperto proprio dal gruppo di Mantovani) indirettamente maggiori Ma l attività delle citochine può essere utilizzata a scopi terapeutici come nel caso dell interleukina 12 di cui è appena iniziato il percorso della sperimentazione clinica

Inoltre sono le nuove citochine l identificazione di nuove molecole di adesione immunoregolatrice e *tumori solidi* in cui queste molecole sono coinvolte Un esempio? Oggi risponde Alberto Mantovani abbiamo un ruolo precisa del centro di citochine chiamate Interleukina 12 che sostiene la crescita del melanoma multiplo Una volta individuato il ruolo di questi mediatori quello che stiamo facendo è cercare di utilizzarli *di un organismo in grado di bloccarne* l azione inibitori naturali (uno di loro antagonista dell IL 1 stato scoperto proprio dal gruppo di Mantovani) indirettamente maggiori Ma l attività delle citochine può essere utilizzata a scopi terapeutici come nel caso dell interleukina 12 di cui è appena iniziato il percorso della sperimentazione clinica

ARCHIVI

ALFREDO SUDILLON

Oncogeni e geni

I controllori positivi e negativi

Sono passati circa venti anni dalla scoperta dei cosiddetti «oncogeni» ed ora il cancro può essere certamente considerato una malattia «geneticamente determinata» Lo sviluppo di un tumore può essere visto come un processo a più stadi nel quale alterazioni genetiche multiple si sviluppano nel corso degli anni e determinano la malattia *Gli studi degli ultimi anni hanno* accertato che tali alterazioni genetiche possono essere a carico di due categorie di geni gli «oncogeni» geni che normalmente controllano *positivamente* il moltiplicarsi delle cellule e che a seguito di una alterazione agiscono «fuori dalle regole» determinando una crescita incontrollata che in ultima analisi conduce allo sviluppo di un tumore oppure i cosiddetti «geni soppressori dei tumori» geni cioè che controllano *negativamente* la crescita cellulare e la cui alterazione o assenza determina lo sviluppo del tumore Tra questi ultimi il più conosciuto è certamente *il gene P53* che appare mutato in più della metà dei tumori indipendentemente dall organo o tessuto di provenienza e la cui funzione struttura meccanismo di alterazione sono stati ampiamente studiati negli ultimi anni tanto da essere considerato dalla rivista *Science* molecola del l anno nel 1993

Il seno

Un test rapido e specifico

La scoperta di un numero crescente di alterazioni genetiche legate allo sviluppo del tumore la loro localizzazione precisa e la comprensione del loro meccanismo di azione ha avuto soprattutto negli ultimi tempi numerose conseguenze dal punto di vista della diagnosi e della terapia dei tumori impensabili sino a pochi anni fa Basti pensare alla scoperta nel corso del 1994 dei geni che determinano la maggior *parte dei tumori ereditari del seno* Brca1 e Brca2 Il rischio di tumore al seno in un individuo con il gene Brca1 mutato ad esempio può essere calcolato del 73 all età di 50 anni e dell 87 all età di 70 anni Questo gene la probabilmente parte della categoria dei «geni soppressori» e numerose ricerche sono in corso per rendere disponibile un test di determinazione rapido e *specifico* Questo apre naturalmente conseguenze e scenari nuovi chi deve fare il test? Chi è positivo deve essere sottoposto ad intervento chirurgico preventivo? Se è in età giovanile un intervento mutilante come questo può essere posticipato? Qui la legislazione e l etica medica dovranno prontamente intervenire

Terapia genica

Le applicazioni cliniche

Un tempo considerata una fantasia *non realizzabile prima di molte* generazioni la terapia genica oggi è una realtà che ha fatto passi da gigante saltando da studi di fattibilità in animali all applicazione clinica molto più rapidamente di quanto i suoi stessi estimatori potessero aspettare È notizia di questi giorni ad esempio lo studio pubblicato da un gruppo italiano dell Ospedale San Raffaele di Milano che descrive come con successo si è riusciti a curare geneticamente una malattia ereditaria e letale del sistema immunitario Anche nel campo della terapia genica dei tumori le applicazioni cliniche sono già in corso e negli anni futuri avranno un notevole impulso Possibili bersagli naturalmente sono i geni alterati nelle cellule tumorali siano essi geni soppressori o oncogeni

Gli «antisenso»

Quei piccoli segmenti di Dna

Nel caso di un oncogene si dovrebbe tentare di sopprimere il gene che promuove la crescita incontrollata delle cellule tumorali In questo caso una delle tecniche utilizzate e per la quale sono già in corso alcuni trial clinici è quella degli «antisenso» Gli antisenso sono dei piccoli segmenti di Dna detti oligonucleotidi disegnati per riconoscere e legare geni specifici in tessuti bersaglio bloccandone la *funzione* Numerosi però sono i problemi ancora nostante alcuni successi iniziali soprattutto la specificità dell azione e le conseguenti tossicità del trattamento Altri tentativi di terapia genica si stanno concentrando non più sulle cellule tumorali e dunque sugli alterati ma anche altre cellule normali del nostro organismo importanti nel controllo del tumore